

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 669**

15 Folleto corregido: T3

Texto afectado: Reivindicaciones

48 Fecha de publicación de la corrección: 21.05.2020

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/541** (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01) **A61P 19/00** (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA CORREGIDA

T9

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2016 PCT/US2016/018787**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.08.2016 WO16134320**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2016 E 16706767 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3259269**

54 Título: **Heterociclos bicíclicos como inhibidores FGFR**

30 Prioridad:

20.02.2015 US 201562118698 P

04.06.2015 US 201562170936 P

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

01.04.2020

73 Titular/es:

INCYTE CORPORATION (100.0%)

1801 Augustine Cut-Off

Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

LU, LIANG;

SHEN, BO;

SOKOLSKY, ALEXANDER;

WANG, XIAOZHAO;

WU, LIANGXING;

YAO, WENQING y

YE, YINGDA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 751 669 T9

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).

DESCRIPCIÓN

Heterociclos bicíclicos como inhibidores FGFR

5 CAMPO DE LA INVENCÓN

[0001] La presente descripción se refiere a heterociclos bicíclicos, y composiciones farmacéuticas de la misma, que son inhibidores de las enzimas de FGFR y son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a FGFR, tal como el cáncer.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

[0002] Los receptores de factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) son quinasas receptoras a tirosina que se unen a ligandos de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF). Hay cuatro proteínas FGFR (FGFR1-4) que pueden unir ligandos y están involucradas en la regulación de muchos procesos fisiológicos, incluidos el desarrollo de tejidos, la angiogénesis, la cicatrización de heridas y la regulación metabólica. Tras la unión del ligando, los receptores se someten a dimerización y fosforilación que conducen a la estimulación de la actividad de la quinasa de proteína y el reclutamiento de muchas proteínas de acoplamiento intracelulares. Estas interacciones facilitan la activación de una serie 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 (revisado en Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005).

15

20

25

30

35

[0003] Activación aberrante de esta ruta, ya sea a través de la sobreexpresión de ligandos FGF o FGFR o la activación de mutaciones en los FGFR puede conducir al desarrollo de tumores, la progresión, y la resistencia a las terapias convencionales contra el cáncer. En el cáncer humano, alteraciones genéticas que incluyen amplificación génica, translocaciones cromosómicas y mutaciones somáticas que conducen a la activación del receptor independiente del ligando se han descrito. La secuenciación de ADN a gran escala de miles de muestras de tumores ha revelado que los componentes de la vía FGFR se encuentran entre los más frecuentemente 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 una señalización dependiente de ligando aberrante en la enfermedad humana incluyen la sobreexpresión de FGF y los cambios en el empalme de FGFR que conducen a receptores con capacidades de unión de ligando más promiscuas (Revisado 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 actividad elevada de FGF o FGFR.

40

[0004] 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 mielógena aguda, linfoma no Hodgkin, neoplasias mieloproliferativas y macroglobulinemia de Waldenstrom); y otras neoplasias (p. ej., glioblastoma, melanoma y rabdosarcoma). Además de un papel en las neoplasias oncogénicas, la activación de FGFR también se ha implicado en trastornos esqueléticos y de condrocitos, incluidos, entre otros, síndromes de acrodroplasia y craneosinostosis.

45

50

[0005] El eje de señalización FGFR4-FGF19, en concreto, se ha implicado en la patogénesis de un número de cánceres incluyendo el carcinoma hepatocelular (Heinzle et al, Cur Pharm Des 2014, 20: 2881). Se demostró que la expresión ectópica de FGF19 en ratones transgénicos conduce a la formación de tumores en el hígado y se encontró que un anticuerpo neutralizante para FGF19 inhibe el crecimiento tumoral en ratones. Además, se ha observado la sobreexpresión de FGFR4 en múltiples tipos de tumores, incluidos el carcinoma hepatocelular, el cáncer colorrectal, de mama, de páncreas, de próstata, de pulmón y de tiroides. Además, se han reportado mutaciones activadoras en FGFR4 en rabdomiosarcoma (Taylor et al. JCI 2009,119: 3395). Dirigirse a FGFR con inhibidores selectivos de moléculas pequeñas, por lo tanto, puede resultar beneficioso en el tratamiento de cánceres y otras enfermedades.

55

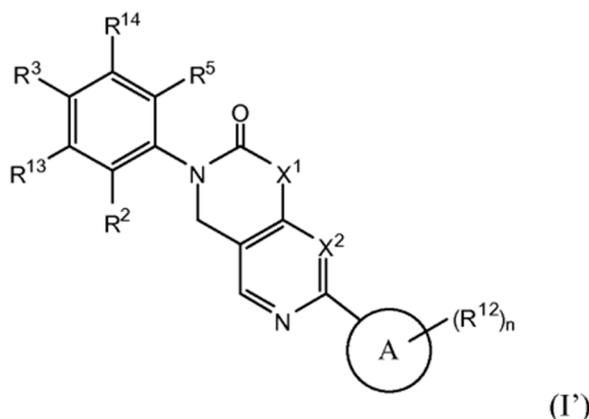
[0006] El documento WO 2005/011597 A2 describe compuestos heterocíclicos que son inhibidores de la quinasa de proteína.

SUMARIO DE LA INVENCÓN

[0007] En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula (I):

60

65



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

20 **[0008]** En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable de excipiente.

25 **[0009]** En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para inhibir una enzima FGFR3 y/o FGFR4 *In Vitro*. El método incluye poner en contacto la enzima *in vitro* con un compuesto de Fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende compuestos de Fórmula (I').

30 **[0010]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I'), para uso en un método para tratar una enfermedad asociada con actividad anormal o expresión de una enzima FGFR, como un FGFR3 y/o un FGFR4. El método incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I'), a un paciente que lo necesite.

35 **[0011]** En aún otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I') para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad anormal o la expresión de un FGFR3 y/o enzima FGFR4.

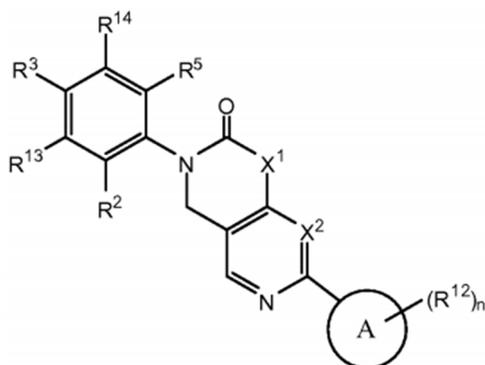
40 **[0012]** En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos y composiciones de la invención para uso en un método para tratar un trastorno mediado por una enzima FGFR3 y/o FGFR4, o un mutante del mismo, en un paciente en necesidad del mismo. El método incluye administrar al paciente un compuesto como se describe en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento.

45 **[0013]** En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de compuestos de Fórmula (I') en la preparación de un medicamento para uso en terapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos

50 **[0014]** En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I'):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

anillo A es un C₆₋₁₀ arilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N y S, en donde los N y S están opcionalmente oxidados;

5 cada R¹² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, 4-10 heterocicloalquilo de C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a) NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a y S(O)₂NR^aR^a, en el que el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, 4-10 heterocicloalquilo de C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente

15 colocado con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R¹² adyacentes en el anillo A tomados juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el heterocicloalquilo o heteroarilo tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N y S;

20 cada R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde el C₁₋₆ alquilo, el C₆₋₁₀ arilo, el C₃₋₁₀ cicloalquilo, el heteroarilo de 5-10 miembros, el heterocicloalquilo de 4-10 miembros, el C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo de R^a están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

25 o cualquiera de los dos sustituyentes R^a unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

30 cada R^b se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c; en el que el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- de R^b están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

35 cada R^c se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo de R^c están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 seleccionados independientemente R^f sustituyentes;

40 o cualesquiera dos sustituyentes R^c unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

45 cada R^d se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, y S(O)₂NR^eR^e; cada R^f se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, y S(O)₂NR^gR^g;

50 cada R^h se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, haloC₁₋₆ alquilo, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, y S(O)₂NRⁱRⁱ, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros de R^h están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 independientemente sustituyentes Rⁱ seleccionados; cada R^j se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, y S(O)₂NR^kR^k;

55 cada R^e, R^g, Rⁱ o R^k se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₄

alqueniilo y C₂₋₄ alquinilo, en el que el C₁₋₄ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₂₋₄ alqueniilo o C₂₋₄ alquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi;

5 o cualquiera de los dos sustituyentes R_e unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

o cualquiera de los dos sustituyentes R_g unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

10 o cualquiera de los dos sustituyentes Rⁱ unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

X¹ es -CR¹⁰R¹¹- o -NR⁷-

X² es N o CR⁶;

15 R¹³ es H, CN, NR^{c4}R^{d4}, OR¹ o -C(O)NHR^e, en el que R¹ es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;

R² y R⁵ son halógeno;

R³ es H, halo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, CN, o C₁₋₃ alcoxi;

R¹⁴ es H, CN, NR^{c4}R^{d4}, OR⁴ o -C(O)NHR^g, en el que R⁴ es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;

20 R⁶ se selecciona de H, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, HaloC₁₋₆ alquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R⁶ están cada uno

25 opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A};

R⁷ se selecciona de H, C(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, 5 a 10 miembros de heteroarilo que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, heterocicloalquilo de 4 a

30 10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, de 5 a 10 miembros heteroarilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-

35 10 miembros)-C₁₋₄ grupos alquilo de R⁷ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A}, o dos R^{10A} sustituyentes unidos a los átomos del anillo adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo de R⁷, tomada junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo fusionado C₅₋₆ cicloalquilo o un anillo condensado de 5 a 6 miembros de heterocicloalquilo que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados independientemente de O, N y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan cada uno opcionalmente y el anillo de cicloalquilo C₅₋₆ fusionado o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R¹⁹ seleccionados independientemente; R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un

45 resto heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, un resto de heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 grupos heterocicloalquilo de R¹⁰ y R¹¹ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3, R^{10A}; alternativamente, 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 de 4, 5, 6, 7

50 y 7, grupo heterocicloalquilo de 8, 9 o 10 miembros; en donde dicho grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y el grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10A}, cada R^{10A} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, 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}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4} C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4},

55 S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, o y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{10A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹;

60 cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueniilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un 4-7 miembros resto heterocicloalquilo que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueniilo, C₂₋₄ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo

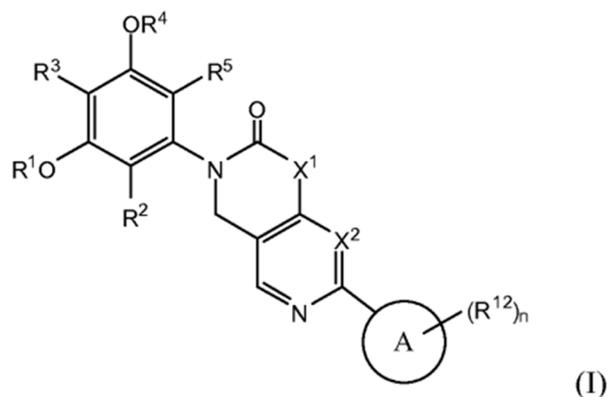
65

heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{19} ; alternativamente, R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{19} ;

5 cada R^{e4} es independientemente H o C_{1-4} alquilo;

cada R^{19} se selecciona independientemente de halo, CN, NO_2 , OR^{a9} , SR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenoilo, C_{2-4} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo y C_{1-4} haloalquilo; en el que el C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenoilo, C_{2-4} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo y C_{1-4} haloalquilo de R^{19} son cada uno además opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R^{20} sustituyentes seleccionados independientemente de H, halo, CN, NO_2 , OR^q , SR^q , $C(O)R^q$, $C(O)NR^qR^q$, $C(O)OR^q$, $OC(O)R^q$, $OC(O)NR^qR^q$, NR^qR^q , $NR^qC(O)R^q$, $NR^qC(O)OR^q$, $NR^qC(O)NR^qR^q$, $NR^qS(O)R^q$, $NR^qS(O)_2R^q$, $NR^qS(O)_2NR^qR^q$, $S(O)R^q$, $S(O)NR^qR^q$, $S(O)_2R^q$, $S(O)_2NR^qR^q$, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenoilo, C_{2-4} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo y C_{1-4} haloalquilo, en donde cada R^q es independientemente H o C_{1-4} alquilo; cada R^{a9} , R^{c9} y R^{d9} se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo; cada R^{b9} es independientemente C_{1-4} alquilo; y el subíndice n es 0, 1, 2 ó 3.

[0015] En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es un C_{6-10} arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N y S;

40 cada R^{12} se selecciona independientemente de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a , NR^aOR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ y $S(O)_2NR^aR^a$, en el que el C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo- son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R^{12} adyacentes en el anillo A tomados juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo o heteroarilo tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N y S; cada R^a se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, en donde C_{1-6} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo- de R^a son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^d seleccionados independientemente; o cualquiera de los dos sustituyentes R^a unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente; cada R^b se selecciona independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ y $S(O)_2NR^cR^c$;

cada R^c se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo,

C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

o cualesquiera dos sustituyentes R^c unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente, en los que el C₁₋₆ alquilo, el C₃₋₇ cicloalquilo, el heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el C₆₋₁₀ arilo o el heteroarilo de 5-6 miembros como R^h está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^j seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, y S(O)₂NR^eR^e;

cada R^f se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, y S(O)₂NR^gR^g;

cada R^h se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₁₋₆ haloalquilo, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, y S(O)₂NRⁱRⁱ, donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 independientemente sustituyentes R^j seleccionados; cada R^j se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, y S(O)₂NR^kR^k;

cada R^e, R^g, Rⁱ o R^k se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₄ alqueno y C₂₋₄ alquino, en el que el C₁₋₄ alquilo, el C₆₋₁₀ arilo, el C₂₋₄ alqueno o el alquino C₂₋₄ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi;

o cualquiera de los dos sustituyentes R^e unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

o cualquiera de los dos sustituyentes R^g unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

o cualquiera de los dos sustituyentes Rⁱ unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

X¹ es -CR¹⁰R¹¹ - o -NR⁷-

X² es N o CR⁶;

R¹ es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;

R² y R⁵ son halógeno;

R³ es H, halo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, CN, o C₁₋₃ alcoxi;

R⁴ es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R⁶ y R⁷ son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes en el documento seleccionado de forma pendiente de R^{10A};

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, un resto de heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 grupos heterocicloalquilo de R¹⁰ y R¹¹ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3, R^{10A};

alternativamente, 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 de 4, 5, 6, 7 y 7, grupo heterocicloalquilo de 8, 9 o 10 miembros; en donde dicho grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y el grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10A},
 5 cada R^{10A} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, 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}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4} C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{10A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹; cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, C₁₋₄ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹; alternatively, R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹;
 10 cada R^{a4} es independientemente H o C₁₋₄ alquilo; cada R¹⁹ se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, C₃₋₆ cicloalquilo, y C₁₋₄ haloalquilo; en el que el C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, C₃₋₆ cicloalquilo, y C₁₋₄ haloalquilo son cada uno además opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R²⁰ sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halo, CN, NO₂, OR^q, SR^q, C(O)R^q, C(O)NR^qR^q, C(O)OR^q, OC(O)R^q, OC(O)NR^qR^q, NR^qR^q, NR^qC(O)R^q, NR^qC(O)OR^q, NR^qC(O)NR^qR^q, NR^qS(O)R^q, NR^qS(O)₂R^q, NR^qS(O)₂NR^qR^q, S(O)R^q, S(O)NR^qR^q, S(O)₂R^q, S(O)₂NR^qR^q, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ haloalquilo, en donde cada R^q es independientemente H o C₁₋₄ alquilo; cada R^{a9}, R^{c9} y R^{d9} se selecciona independientemente de H y C₁₋₄ alquilo; cada R^{b9} es independientemente C₁₋₄ alquilo; y el subíndice n es 0, 1, 2 ó 3.

[0016] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I):

35 el anillo A es un C₆₋₁₀ arilo o de 5 a 6 miembros heteroarilo que tiene de carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N y S;
 cada R¹² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros
 40 C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a y S(O)₂NR^aR^a, en el que el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;
 45 o dos sustituyentes R¹² adyacentes en el anillo A tomados juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el heterocicloalquilo o heteroarilo tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N y S; cada R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en el que C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (4-10 heterocicloalquilo miembros)-cada C₁₋₄ alquilo como R^a está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;
 50 o cualquiera de los dos sustituyentes R^a unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;
 cada R^b se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c;
 55 cada R^c se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino,

C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

o cualesquiera dos sustituyentes R^c unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclo de 4, 5, 6, o grupo heterocicloalquilo 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

cada R^d se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, y S(O)₂NR^eR^e; cada R^f se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, y S(O)₂NR^gR^g; cada R^h se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₁₋₆ haloalquilo, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, y S(O)₂NRⁱRⁱ, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^l seleccionados independientemente;

cada Rⁱ se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, y S(O)₂NR^kR^k;

cada R^e, R^g, Rⁱ o R^k se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₄ alqueno y C₂₋₄ alquino, en el que el C₁₋₄ alquilo, el C₆₋₁₀ arilo, el C₂₋₄ alqueno o el C₂₋₄ alquino están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi; o cualquiera de los dos sustituyentes R^e unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

o cualquiera de los dos sustituyentes R^g unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente; o cualquiera de los dos sustituyentes Rⁱ unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

X¹ es -CR¹⁰R¹¹ - o -NR⁷-

X² es N o CR⁶;

R¹ es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;

R² y R⁵ son halógeno;

R³ es H, halo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, CN, o C₁₋₃ alcoxi;

R⁴ es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;

R⁶ se selecciona de H, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, y un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A};

R⁷ se selecciona de H, C(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A};

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, un resto de heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 grupos heterocicloalquilo de R¹⁰ y R¹¹ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3, R^{10A};

alternativamente, 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 de 4, 5, 6, 7 y 7, grupo heterocicloalquilo de 8, 9 o 10 miembros; en donde dicho grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y el grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10A},

5 cada R^{10A} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{ba}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{10A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹:

10 cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹:

15 alternativamente, R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un, 5, 6, o 7 miembros 4- grupo heterocicloalquilo que está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹,

20 cada R^{e4} es independientemente H o C₁₋₄ alquilo;

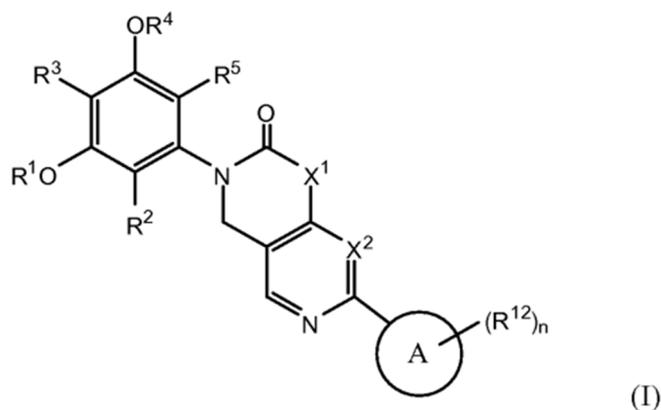
25 cada R¹⁹ se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ haloalquilo; en donde C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ haloalquilo son cada además opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R²⁰ sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halo, CN, NO₂, OR^q, SR^q, C(O)R^q, C(O)NR^qR^q, C(O)OR^q, OC(O)R^q, OC(O)NR^qR^q, NR^qR^q, NR^qC(O)R^q, NR^qC(O)OR^q, NR^qC(O)NR^qR^q, NR^qS(O)R^q, NR^qS(O)₂R^q, NR^qS(O)₂NR^qR^q, S(O)R^q, S(O)NR^qR^q, S(O)₂R^q, S(O)₂NR^qR^q, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ haloalquilo, en donde cada R^q es independientemente H o C₁₋₄ alquilo;

30 cada R^{a9}, R^{c9}, y R^{d9} se selecciona independientemente de H y C₁₋₄ alquilo;

35 cada R^{b9} es independientemente C₁₋₄ alquilo; y

el subíndice n es 0, 1, 2 ó 3.

[0017] En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I):



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

60 el anillo A es un C₆₋₁₀ arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N y S; cada R¹² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a y S(O)₂NR^aR^a, en el que el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y

(heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo -son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R¹² adyacentes en el anillo A tomados juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el heterocicloalquilo o heteroarilo tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N y S;

5 cada R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-como R^a están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

10 o cualquiera de los dos sustituyentes R^a unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

15 cada R^b se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c;

20 cada R^c se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

25 o cualesquiera dos sustituyentes R^c unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente, en los que el C₁₋₆ alquilo, el C₃₋₇ cicloalquilo, el heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el C₆₋₁₀ arilo o el heteroarilo de 5-6 miembros como R^h está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁱ seleccionados independientemente;

30 cada R^d se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, y S(O)₂NR^eR^e;

35 cada R^e se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, y S(O)₂NR^gR^g;

40 cada R^f se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, y S(O)₂NR^gR^g;

45 cada R^h se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₁₋₆ haloalquilo, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, y S(O)₂NRⁱRⁱ, donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 independientemente sustituyentes R^j seleccionados;

50 cada Rⁱ se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, y S(O)₂NR^kR^k;

55 cada R^e, R^g, Rⁱ o R^k se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₄ alqueno y C₂₋₄ alquino, en el que el C₁₋₄ alquilo, el C₆₋₁₀ arilo, el C₂₋₄ alqueno o el C₂₋₄ alquino están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi;

o cualquiera de los dos sustituyentes R^e unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

60 o cualquiera de los dos sustituyentes R^g unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

o cualquiera de los dos sustituyentes Rⁱ unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

65 X¹ es -CR¹⁰R¹¹ - o -NR⁷-

- X^2 es N o CR^6 ;
 R^1 es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;
 R^2 y R^5 son halógeno;
 R^3 es H, halo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, CN, o C₁₋₃ alcoxi;
 R^4 es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;
 R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^6 y R^7 son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A} ;
 R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, un resto de heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 grupos heterocicloalquilo de R^{10} y R^{11} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3, R^{10A} , alternativamente, 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 o un grupo de 4, 5, 6, 7 y 7, Grupo heterocicloalquilo de 8, 9 o 10 miembros; en donde dicho grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y el grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10A} ;
cada R^{10A} se selecciona independientemente de halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{10A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{19} ;
cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , y R^{d4} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, C₁₋₄ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un grupo de 4-7 miembros resto heterocicloalquilo que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{19} ;
alternativamente, R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{19} ;
cada R^{e4} es independientemente H o C₁₋₄ alquilo;
cada R^{19} se selecciona independientemente de halo, CN, NO_2 , OR^{a9} , SR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, y C₁₋₄ haloalquilo;
cada R^{a9} , R^{c9} y R^{d9} se selecciona independientemente de H y C₁₋₄ alquilo;
cada R^{b9} es independientemente C₁₋₄ alquilo; y
el subíndice n es 0, 1, 2 ó 3.

[0018] En algunas realizaciones, R^7 se selecciona de H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un 4-7 heterocicloalquilo miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^7 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A} .

[0019] En algunas realizaciones, R^7 es C₁₋₆ alquilo, fenilo, bencilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, de 4 a 10- heterocicloalquilo de (4- 10 heterocicloalquilo miembros)-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{10A} seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R^{10A} unidos a los átomos del anillo adyacente del anillo arilo o heteroarilo de R^7 se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₅₋₆ condensado o un heterocicloalquilo condensado de 5 a 6 miembros anillo que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados independientemente de O, N y S, en donde los átomos de

nitrógeno y azufre se oxidan cada uno opcionalmente y el anillo cicloalquilo C₅₋₆ fusionado o heterocicloalquilo fusionado de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R¹⁹ seleccionados independientemente.

[0020] R⁷ es C₁₋₆ alquilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-fluorobencilo, tetrahydrofuran-3-ilo, (3-metilisoxazol-5-il)metilo, (tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo, (5-ciclopropilisoxazol-3-il)metilo, 5-metilisoxazol-3-il)metilo, 4-fluorofenilo, (1-etilpirazol-4-il)metilo, benzotiazol-6-ilo, 1-metil-5-oxopirrolidin-3-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilo, 1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-ilo, 4-cianofenilo, 4-pirimidinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 1-metilpirazol-3-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, (1,5-dimetilpirazol-4-il)metilo o (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilo.

[0021] En algunas realizaciones, R⁷ es C₁₋₆ alquilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-fluorobencilo, (3-metilisoxazol-5-il)metilo, (5-ciclopropilisoxazol-3-il)metilo, 4-fluorofenilo, (1-etilpirazol-4-il)metilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilo, 1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-ilo, 4-cianofenilo, 4-pirimidinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 1-metilpirazol-3-ilo, (1,5-dimetilpirazol-4-il)metilo o (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilo.

[0022] En algunas realizaciones, R⁷ es C₁₋₆ alquilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, 4-fluorobencilo, tetrahydrofuran-3-ilo, (3-metilisoxazol-5-il)metilo, (tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo, (5-ciclopropilisoxazol-3-il)metilo, 5-metilisoxazol-3-il)metilo, 4-fluorofenilo, (1-etilpirazol-4-il)metilo, benzotiazol-6-ilo, 1-metil-5-oxopirrolidin-3-ilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilo, 4-cianofenilo, 4-pirimidinilo, (1,5-dimetilpirazol-4-ilo)metilo o (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilo.

[0023] En algunas realizaciones, R⁷ es metilo, isopropilo, piridazin-4-ilo, (2-metoxipiridin-4-il)metilo, (6-metoxipiridin-3-il)metilo, 3-cianofenilo, pirimidin-5-ilo, isoquinolin-7-ilo, 4-metilcarbamoilbencilo, (5-etilisoxazol-3-il)metilo, pirimidin-4-ilmetilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, (5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilo, (2-metilpiridin-4-il)metilo, piridin-4-ilmetilo, pirazin-2-ilo, 1-(metilsulfonyl) piperidin-4-ilo, (1-metil-1H-pirazol-4-il)metilo, 3,4-difluorobencilo, 2-ciano-5-piridilo, 2-metilbenzo[d]oxazol-6-ilo, 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 5-ciano-2-piridilo, oxazol-5-ilmetilo, 4-ciano-5-metoxifenilo, (5-metiloxazol-2-il)metilo, ciclopropilo, pirimidin-5-ilmetilo, pirazin-2-ilmetilo, piridina-3-ilo, 6-metilpirazin-2-ilo, piridazin-3-ilmetilo, 3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenilo, 1-cianociclopropilo, 2-piridilo, (5-isopropilisoxazol-3-il)metilo, piridin-2-ilmetilo, (2-metil-tiazol-4-il)metilo, (1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metilo, 4-(cianometil)fenilo, 4-(metilsulfonyl)fenilo, 3-fluorofenilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, (1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, pirimidin-2-ilo, 5-etilpirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, (tetrahydrofuran-3-il)metilo, 3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-(metilsulfamoil)fenilo, 5-metoxipirazin-2-ilo, 4-(dimetilcarbamoil)fenilo, 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, (2-etoxipiridin-4-il)metilo, (1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metilo, (1-metilo -1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-il)metilo, 2-oxoindolin-5-ilo, 2-metil-3-oxoisindolin-5-ilo, (2-metilpirimidin-4-ilo)metilo, 1-(metilcarboxi) piperidin-4-ilo, 4-(metoxicarbonilamino)fenilo, (1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)metilo, (1-cianometil-1H-pirazol-4-il)metilo, (1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)metilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-ciclopropil-1H-pirazol-4-ilo, 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-propilo l-1H-pirazol-4-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo, pirimidin-4-ilo, ciclobutilo, 3-piridilo, 2-metoxietilo, ciclopropilmetilo, etilo, 4-cianofenilo, (1-etil-1H-pirazol-4-il)metilo, (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilo o 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.

[0024] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I') o (I) tienen actividad inhibidora selectiva de la enzima FGFR4 o cualquier mutante de la misma más de otras enzimas FGFR. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I') o (I) tienen actividad inhibitoria selectiva sobre la enzima FGFR3 o cualquier mutante de la misma sobre otras enzimas FGFR. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (I') o (I) tienen actividad inhibitoria dual selectiva tanto en las enzimas FGFR3 como en las enzimas FGFR4 o cualquier mutante de las mismas.

[0025] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), el anillo A es C₆₋₁₀ arilo. En ciertos casos, el anillo A es fenilo. En un caso, el anillo A es 1-naftilo o 2-naftilo.

[0026] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), el anillo A es fenilo y dos adyacentes R¹² sustituyentes en el anillo fenilo tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo fusionado de 3 a 7. En algunos casos, el anillo A es fenilo y dos sustituyentes R¹² adyacentes en el anillo de fenilo tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo fusionado.

[0027] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), el anillo A es fenilo y dos sustituyentes adyacentes R¹² en el anillo fenilo tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterocicloalquilo fusionado de 4 a 6 de miembros. En algunos casos, el anillo A es fenilo y dos sustituyentes R¹² adyacentes en el anillo de fenilo tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos forman un 2-oxetanilo fusionado, 2-tetrahydrofuranilo, 3-tetrahydrofuranilo, 2-tetrahydrotiofenilo, 3-tetrahydrotiofenilo, 1,1-dioxotetrahydrotiofen-2-ilo, 1,1-dioxotetrahydrotiofen-3-ilo, 2-tetrahydropiranilo, 3-tetrahydropiranilo, 4-tetrahydropiranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 1-pirrolidino, 2-pirrolidino, 3-pirrolidino, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-3-ilo, 2-oxopirrolidin-4-ilo, 2-oxo-pirrolidin-5-ilo, 1-piperidino, 2-piperidino, 3-piperidino, 4-piperidino, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-3-ilo, 2-oxo-piperidin-4-ilo, 2-oxo-piperidin-5-ilo, 2-oxo-piperidin-6-ilo, 1-piperazino, 2-piperazino, 4-morfolino, 3-morfolino o 2-morfolino.

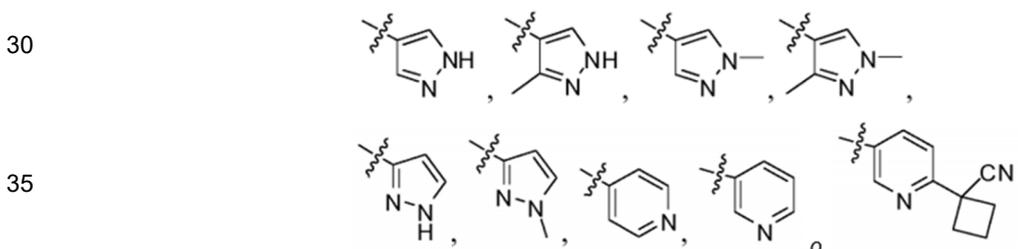
5 **[0028]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), el anillo A es heteroarilo de 5 miembros. En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo o furanilo. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo o imidazolilo. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo. En algunas realizaciones, el anillo A es 4-pirazolilo.

10 **[0029]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), el anillo A es heteroarilo de 5 miembros seleccionado de 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1, 2,3-triazol-2-ilo, 1, 2,3-triazol-3-ilo, 1, 2,3-triazol-4-ilo, 1, 2,3-triazol-5-ilo, 1, 2,4-triazol-1-ilo, 1, 2,4-triazol-2-ilo, 1,2, 4-triazol-3-ilo, 1, 2,4-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1 -oxa-2,3-diazol-4-ilo, 1 -oxa-2,3-diazol-5-ilo, 1-oxa-2,4-diazol-3-ilo, 1-oxa-2,4-diazol-5-ilo, 1 -oxa-2,5-diazol-3-ilo, 1 -oxa-2,5-diazol-4-ilo, 1-tia-2,3-diazol-4-ilo, 1-tia-2,3-diazol-5-ilo, 1-tia-2, 4-diazol-3-ilo, 1-tia-2,4-diazol-5-ilo, 1-tia-2,5-diazol-3-ilo, 1-tia-2,5-diazol-4-ilo, 1-tetrazolilo, 3-tetrazolilo, 1 H-5-tetrazolilo, 3H-5-tetrazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiopenilo, y 3-tiofenilo.

20 **[0030]** En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), el anillo A es heteroarilo de 6 miembros. En ciertas realizaciones, el anillo A se selecciona de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), el anillo A es heteroarilo de 6 miembros seleccionado de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 1,2,3-triazin-4-ilo, 1,2,3-triazin-5-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2, 4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo y 1,2,4-triazin-6-ilo.

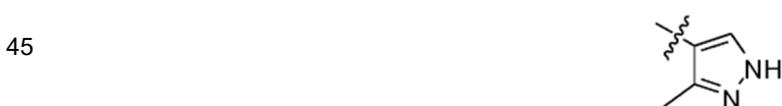
25 **[0031]** En algunas realizaciones, el anillo A es piridilo. En otras realizaciones, el anillo A es fenilo o heteroarilo de 6 miembros. En otras realizaciones, el anillo A es fenilo o piridilo.

[0032] En algunas realizaciones, el anillo A es



40 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{12} como se define en el presente documento.

[0033] En algunas realizaciones, el anillo A es



sustituido con R^{12} como se define aquí.

[0034] En algunas realizaciones, el anillo A es



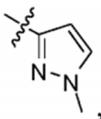
opcionalmente sustituido con R^{12} .

[0035] En algunas realizaciones, el anillo A es



[0036] En algunas realizaciones, el anillo A es

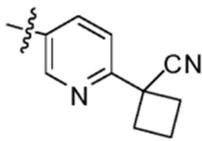
5



opcionalmente sustituido con R¹².

[0037] En algunas realizaciones, el anillo A es

10



15

[0038] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), R¹³ es H, CN, NR^{c4}R^{d4}, OR¹ o -C(O)NHR^e, en el que R¹ es C₁₋₃ alquilo o haloC₁₋₃ alquilo y R¹⁴ es H, CN, NR^{c4}R^{d4}, OR⁴ o -C(O)NHR^g, en donde R⁴ es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo. En otras realizaciones, R¹³ es OR¹ y R¹⁴ es OR⁴. En otras realizaciones, R¹³ es -C(O)NHR^e y R¹⁴ es OR⁴. En otras realizaciones, R¹³ y R¹⁴ son cada uno OCH₃. En otras realizaciones, R¹³ es -C(O)NHR^e y R¹⁴ es OR⁴. En algunas realizaciones, R¹³ y R¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente de C₁₋₄ alquilo-NHC(O)- y OCH₃. En una realización, R¹³ es -C(O)NHC₁₋₆ alquilo y R¹⁴ es OR⁴. En otra realización, R¹³ es -C(O)NHC₁₋₆ alquilo y R¹⁴ es OCH₃. En otra realización, R¹³ es -C(O)NHCH₃ y R¹⁴ es OCH₃. En algunas realizaciones, R¹³ es H y R¹⁴ es CN, NR^{c4}R^{d4}, OR⁴ o -C(O)NHR^g.

20

25

[0039] R² y R⁵ son halógeno. En una realización preferida, R² y R⁵ son F.

[0040] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), R¹ y R⁴ son cada uno independientemente C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo. En algunos casos, R¹ y R⁴ son cada uno independientemente C₁₋₃ alquilo. En otros casos, R¹ y R⁴ son cada uno independientemente metilo, etilo, propilo, CF₃, CF₂H o CFH₂. En una realización preferida, R¹ y R⁴ son CH₃.

30

[0041] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), R³ es H, halo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, CN, o C₁₋₃ alcoxi. En algunos casos, R³ es H, F, Cl, C₁₋₃ alquilo, CF₃, CF₃O, CFH₂, CHF₂, OCFH₂ u OCHF₂. En una realización preferida, R³ es H.

35

[0042] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente C₁₋₆ alquilo. En algunos casos, R¹⁰ y R¹¹ son metilo. En algunas realizaciones, R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos con el átomo de carbono a que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6-, o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{10A} seleccionados independientemente. En algunos casos, R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{10A}. En una realización preferida, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, con 1 o 2 grupos R^{10A} seleccionados independientemente. En algunas realizaciones, R¹⁰ y R¹¹ son H. En ciertas realizaciones, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, y C₁₋₆ haloalquilo; en donde C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno y C₂₋₆ alquino están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A}.

40

45

[0043] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo de heterocicloalquilo 4-, 5-, 6-, o 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{10A} seleccionados independientemente. En algunos casos, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman 2-oxetano, 2-tetrahydrofurano, 3-tetrahydrofurano, 2-tetrahidropirano, 3-tetrahidropirano, 4-tetrahidropirano, 3,6-dihidro-2H-pirano, 3,4-dihidro-2H-pirano, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 1-pirrolidino, 2-pirrolidino, 3-pirrolidino, 1-piperidino, 2-piperidino, 3-piperidino, 4-piperidino, 1-piperazino, 2-piperazino, 4-morfolino, 3-morfolino o 2-morfolino, 1-azepano, 2-azepano, 3-azepano, 4-azepano, 2-oxepano, 3-oxepano o 4-oxepano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{10A} seleccionados independientemente.

50

55

[0044] En algunas realizaciones, R^{10A} es halo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -C(O)R^{b4}, o -C(O)OR^{b4}, o dos R^{10A} sustituyentes unidos a los átomos del anillo adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo de R⁷ se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como anillo miembros independientemente seleccionados de O, N y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados.

60

[0045] En algunas realizaciones, R^{10A} es F, Cl, CH₃, C₁₋₆ alquilo, CN, -C(O)C₁₋₄ alquilo o -C(O)OC₁₋₄ alquilo; o dos sustituyentes R^{10A} unidos a los átomos del anillo adyacente del anillo arilo o heteroarilo de R⁷ se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de tetrahydrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano,

65

morfolina, tetrahidrotiofrano o tetrahidrotiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R¹⁹.

[0046] En algunas realizaciones, R^{10A} es F, CH₃, CN, -C(O)CH₃, o ciclopropilo.

[0047] En algunas realizaciones, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo.

[0048] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), X¹ es -CR¹⁰R¹¹ - o -NR⁷-. En una realización, X¹ es -CR¹⁰R¹¹ -. En otra realización, X¹ es -NR⁷-. En algunos casos, X¹ es CH₂ o NH.

[0049] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), X¹ es NR⁷, en el que R⁷ es C₁₋₆ alquilo, fenilo, bencilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo -C₁₋₄ alquilo, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{10A} seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R^{10A} unidos a los átomos del anillo adyacente del anillo arilo o heteroarilo de R⁷ se toman juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₅₋₆ fusionado o un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 a 6 miembros que tienen 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados independientemente de O, N y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan cada uno opcionalmente; y en donde uno o dos átomos del anillo en el anillo cicloalquilo C₅₋₆ fusionado o heterocicloalquilo fusionado de 5 a 6 miembros están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo, y el anillo cicloalquilo C₅₋₆ fusionado o heterocicloalquilo fusionado de 5 a 6 miembros es opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R¹⁹ seleccionados independientemente. En algunos casos, R^{10A} es halo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, -C(O)R^{b4} o -C(O)OR^{b4}, o dos sustituyentes R^{10A} unidos a los átomos del anillo adyacentes del anillo arilo o heteroarilo de R⁷ se toman juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo independientemente seleccionado de O, N y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados. En otros casos, R^{10A} es F, Cl, CH₃, C₁₋₆ alquilo, CN, -C(O)C₁₋₄ alquilo o -C(O)OC₁₋₄ alquilo; o dos sustituyentes R^{10A} unidos a los átomos del anillo adyacente del anillo arilo o heteroarilo de R⁷ se toman juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo de tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, morfolina, tetrahidrotiofrano o tetrahidrotiofeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R¹⁹.

[0050] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), X¹ es NR⁷, en el que R⁷ es C₁₋₆ alquilo, ciclopropilmetil, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-fluorobencilo, (3-metilisoxazol-5-il)metilo, (5-ciclopropilisoxazol-3-il)metilo, 4-fluorofenilo, (1-etilpirazol-4-il)metilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilo, 1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-ilo, 4-cianofenilo, 4-pirimidinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 1-metilpirazol-3-ilo, (1,5-dimetilpirazol-4-il)metilo o (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilo.

[0051] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), X² es N o CR⁶. En otras realizaciones, X² es N o CH. En una realización preferida, X² es N. En otra realización preferida, X² es CH.

[0052] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), cada R¹² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, CN, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a y S(O)₂NR^aR^a, en donde el C₁₋₆ alquilo, el C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b.

[0053] En algunas realizaciones, cada R¹² se selecciona independientemente entre F, Cl, CN, CH₃, CH₂CH₃, NH₂, OCH₃, -C(O)NH(C₁₋₄ alquilo), NHC(O)CH₃, NHS(O)₂CH₃, NHS(O)₂R^a, C(O)R^a, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂R^a, morfolinosulfonilo, imidazolilo, 4-morfolinilo, (3-cianopirrolidin-1-il)metilo, 2-cianoprop-2-ilo, 1-cianociclobutilo, 1-cianociclopropilo, bencilo, piridilmetilo, 1,1-dioxotiolan-3-ilo, 1-metilsulfonilazetidín-3-ilo, 1-acetil-3-(cianometil)azetidín-3-ilo, y -CH₂-(4-morfolinilo), en el que R^a es 4-morfolinilo.

[0054] En algunas realizaciones, cada R¹² se selecciona independientemente entre F, Cl, CN, CH₃, CH₂CH₃, NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄ alquilo), NHC(O)CH₃, NHS(O)₂CH₃, C(O)R^a, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂R^a, morfolinosulfonilo, imidazolilo, 4-morfolinilo, (3-cianopirrolidina-1-il)metilo, 2-cianoprop-2-ilo, 1-cianociclobutilo, piridilmetilo, 1,1-dioxotiolan-3-ilo, 1-acetil-3-(cianometil)azetidín-3-ilo, y -CH₂-(4-morfolinilo), en el que R^a es 4-morfolinilo.

[0055] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I') o (I), cada R¹² es independientemente NH₂, CH₃, F, CN, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, o 4-morfolinilo.

[0056] En algunas realizaciones, cada R¹² se selecciona independientemente de -NH₂, -NHOH, -NHOR^a, -NHR^a, -NHC(O)R^a, -NHC(O)NHR^a, -NHS(O)₂R^a, -C(O)R^a, -S(O)₂R^a, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, halo, CN, C₃₋₆ cicloalquilo, fenil-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros-C₁₋₄ alquilo,

heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y (heterociclo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, fenil-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- está opcionalmente sustituido con 1-3 R^b; y alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con 1-3 R^d.

[0057] En algunas realizaciones, cada R¹² es independientemente F, Cl, CN, CH₃, NH₂, OCH₃, NHS(O)₂R^a, C(O)R^a, -CH₂C(O)R^a, imidazoilo, 4-morfolinilo, -CH₂-(4-morfolinilo), (3-cianopirrolidin-1-il)metilo, 1-ciano-1-metil-etilo, 1-cianociclobutilo, 1-cianociclopropilo, bencilo, 1,1-dioxotiolan-3-ilo, 1-metilsulfonilazetidín-3-ilo, 1-acetil-3-(cianometil)azetidín-3-ilo y -CH₂-(4-morfolinilo), en el que R^a es 4-morfolinilo.

[0058] En algunas realizaciones, cada R¹² es independientemente F, Cl, CN, CH₃, NH₂, OCH₃, NHS(O)₂R^a, C(O)R^a, imidazolilo, 4-morfolinilo, y -CH₂-(4-morfolinilo), en el que R^a es 4-morfolinilo.

[0059] En algunas realizaciones, R¹² es H, metilo, etilo, CN, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianociclobutil, 3-morfolinopropilo, 1-(metilsulfonil) pirrolidin-3-ilo, (1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)etilo, (4-metoxipiperidin-1-il)etilo, 2-morfolinoetilo, 2-morfolino-2-oxoetilo, dimetilamino, (3-metoxipirrolidin-1-il)etilo, (1,1-dioxido- 1,2-tiazinan-3-il)metil, 1-metilpirrolidin-3-il, (dimetilamino)etil, 2-(piperidin-4-il)etil, (1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)metil, (1-acetilazetidín-3-il)metilo, 1-acetilpirrolidin-3-ilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, etilcarbamoilo, ciclopropilcarbamoilo, (2-hidroxi)etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilpropil, 1-ciclobutilpropilo, 1-isopropilcarbamoilpropil, 1-acetilcarbamoilpropilo, carbamoilo, morfolino, 1-cianometilpirrolidin-1-ilo o piridin-3-ilmetilo.

[0060] En algunas realizaciones, el subíndice n es 0, 1, ó 2. En algunas realizaciones, el subíndice n es 0. En algunas formas de realización, el subíndice n es 1. En otra forma de realización, el subíndice n es 2. En otra forma de realización, el subíndice n es 3.

[0061] En algunas formas de realización:

el anillo A es fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros;

R¹⁰ y R¹¹ son C₁₋₆ alquilo;

alternativamente, 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, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{10A} independientemente seleccionados.

cada R¹² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)₂R^a, y S(O)₂NR^aR^a, en el que el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, y S(O)₂NR^cR^c; y

cada R^c se selecciona independientemente de H y C₁₋₆ alquilo; y

el subíndice n es 0, 1, 2, o 3.

[0062] En algunas realizaciones:

X¹ es CR¹⁰R¹¹;

X² es CH;

El anillo A es fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros;

R¹⁰ y R¹¹ son C₁₋₆ alquilo;

alternativamente, 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, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{10A} seleccionados independientemente grupos.

cada R¹² se selecciona independientemente de halo, CN, NR^aR^a, NR^aOR^a, NHC(O)R^a, NHS(O)₂R^a, C(O)R^a, S(O)₂R^a, OR^a, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-3 R^b;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, y S(O)₂NR^cR^c;

cada R^c se selecciona independientemente de H y C₁₋₆ alquilo; y

el subíndice n es 0, 1, 2, o 3.

[0063] En algunas realizaciones:

X¹ es CR¹⁰R¹¹;

X² es CH;

El anillo A es fenilo o piridilo;

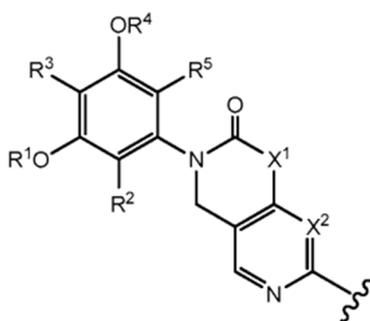
R¹⁰ y R¹¹ son C₁₋₆ alquilo;

alternativamente, 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, que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^{10A} seleccionados independientemente;

cada R¹² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, (heterocicloalquilo de 4-6 miembros)-C₁₋₂ alquilo, CN, OR^a, C(O)R^a, NR^aR^a, NR^aS(O)₂R^a y S(O)₂R^a;

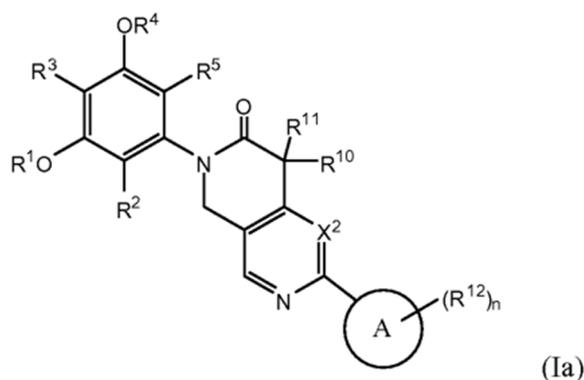
cada R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros; y el subíndice n es 0, 1, 2, o 3.

[0064] En algunas realizaciones, cuando el anillo A es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros, entonces el anillo A está conectado por un átomo de carbono a la fracción por debajo en el punto indicado por la línea ondulada:



Subfórmulas

[0065] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I') o (I) tienen la subfórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo, en donde las variables anillo A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹⁰, R¹¹, R¹², X² y n son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (I') o (I).

[0066] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (Ia):

el anillo A es un C₆₋₁₀ arilo o un 5 a 6 miembros-heteroarilo que tiene carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N y S;

cada R¹² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a y S(O)₂NR^aR^a, en el que el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo

de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c; o dos sustituyentes R¹² adyacentes en el anillo A tomados juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el heterocicloalquilo o heteroarilo tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N y S;

cada R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R^d seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, y S(O)₂NR^eR^e;

cada R^c se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R^f seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, y S(O)₂NR^gR^g;

o cualquiera de los dos R^a unidos al mismo átomo de N, 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 R^h sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₁₋₆ haloalquilo, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, y S(O)₂NRⁱRⁱ, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 R^j sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, y S(O)₂NR^kR^k;

o dos R^c unidos al mismo átomo de N, 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 independientemente sustituyentes R^h seleccionados; o cualquiera de los dos sustituyentes R^e junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

o cualquiera de los dos sustituyentes R^g unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

o cualquiera de los dos sustituyentes Rⁱ unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

cada R^e, R^g, Rⁱ o R^k se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₄ alqueno y C_{2,4} alquino, en el que el C₁₋₄ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C_{2,4} alqueno o C_{2,4} alquino, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi; X² es N o CR⁶;

R¹ es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;

R² es H, halo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, CN, o C₁₋₃ alcoxi;

R³ es H, halo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, CN, o C₁₋₃ alcoxi;

R⁴ es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;

R⁵ es H, halo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, CN, o C₁₋₃ alcoxi;

R⁶ es H, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente

de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, grupos heteroarilo de 5-6 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^b están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A}.

R¹⁰ se selecciona de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, resto heteroarilo de 5-10 miembros que tiene de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R¹⁰ son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10A}.

cada R^{10A} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, 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}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{10A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹.

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se seleccionan independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹.

alternativamente, R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹; cada R^{e4} es independientemente H o C₁₋₄ alquilo;

R¹¹ se selecciona de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, y C₁₋₆ haloalquilo; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, y C₂₋₆ alquinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹.

alternativamente, 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, 7, 8, 9 o 10 miembros; en donde dicho grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y el grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10A}.

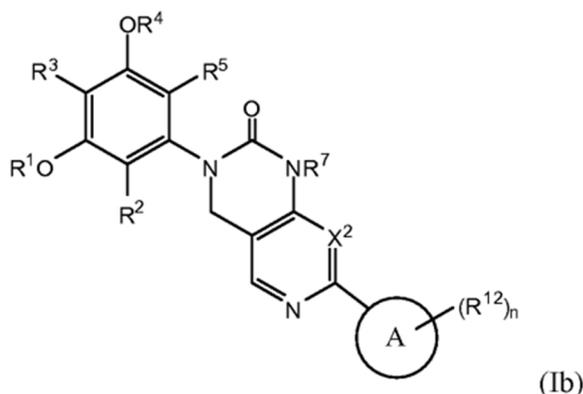
cada R¹⁹ se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, y C₁₋₄ haloalquilo;

cada R^{a9}, R^{c9} y R^{d9} se selecciona independientemente de H y C₁₋₄ alquilo;

cada R^{b9} es independientemente C₁₋₄ alquilo; y

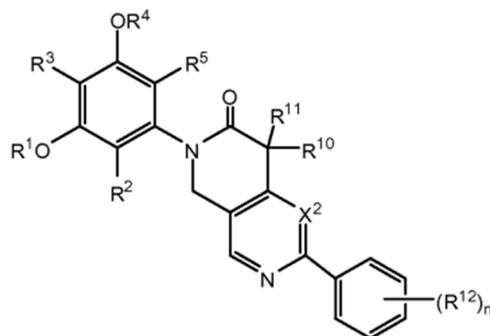
n como un número entero es 0, 1, 2, ó 3. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (Ia) tienen actividad inhibidora selectiva de la enzima FGFR4 o cualquier mutante de la misma. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (Ia) tienen actividad inhibitoria selectiva sobre la enzima FGFR3 o cualquier mutante de la misma. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (Ia) tienen actividad inhibitoria selectiva tanto en la enzima FGFR3 como en la FGFR4 o cualquier mutante de la misma.

[0067] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I') o (I) tienen subformula (Ib):



o un sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables son A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R¹², X² y n son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (I') o (I). En algunos modos de realización, R⁷ es H, halo, CN, o C₁₋₆ alquilo. En una realización, R⁷ es H o C₁₋₆ alquilo.

[0068] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I') o (I) tienen la subfórmula (Ic):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹⁰, R¹¹, R¹², X² y n son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (I') o (I).

[0069] En algunas realizaciones,

R² es F o Cl;

R⁵ es F o Cl;

R¹⁰ se selecciona de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un grupo heterocicloalquilo de 4 a 10 que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R¹⁰ son cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10A};

cada R^{10A} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, 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}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{10A} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹;

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, grupos de heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹;

alternativamente, R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹; R^{e4} es H o C₁₋₄ alquilo;

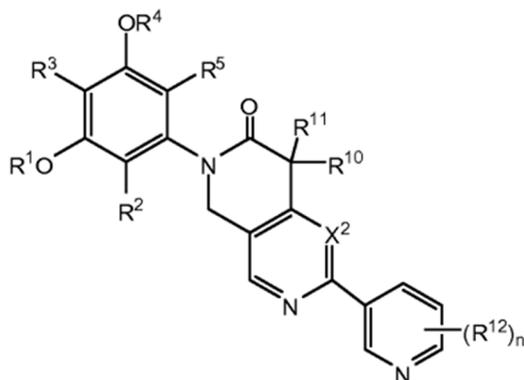
R¹¹ se selecciona de C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, y C₁₋₆ haloalquilo; alternativamente, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros; en donde dicho grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y el grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10A};

cada R¹⁹ se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ haloalquilo; en donde C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ haloalquilo son cada uno además opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R²⁰ sustituyentes seleccionados independientemente entre H, halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{a9}, C(O)NR^{a9}R^{a9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{a9}, OC(O)NR^{a9}R^{a9}, NR^{a9}R^{a9}, NR^{a9}C(O)R^{a9}, NR^{a9}C(O)OR^{a9}, NR^{a9}C(O)NR^{a9}R^{a9}, NR^{a9}S(O)R^{a9}, NR^{a9}S(O)₂R^{a9}, NR^{a9}S(O)₂NR^{a9}R^{a9}, S(O)R^{a9}, S(O)NR^{a9}R^{a9}, S(O)₂R^{a9}, S(O)₂NR^{a9}R^{a9}, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ haloalquilo, en donde cada R^{a9} es independientemente H o C₁₋₄ alquilo cada R^{a9}, R^{c9}, y R^{d9} se seleccionan independientemente de H y C₁₋₄ alquilo; y R^{b9} es C₁₋₄ alquilo.

- [0070] En algunas realizaciones, X^2 es N.
- 5 [0071] En algunas realizaciones, X^2 es CR^6 .
- [0072] En algunas realizaciones, R^6 es H, halo, CN, o C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones, R^6 es H.
- [0073] En algunas realizaciones, R^6 es C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones, R^6 es metilo. En algunas realizaciones, R^6 es halo. En algunas realizaciones, R^6 es CN.
- 10 [0074] En algunas realizaciones, R^1 es C_{1-3} alquilo. En algunas realizaciones, R^1 es metilo.
- [0075] En algunas realizaciones, R^2 es halo. En algunas realizaciones, R^2 es flúor. En algunas realizaciones, R^2 es cloro.
- 15 [0076] En algunas realizaciones, R^3 es H.
- [0077] En algunas realizaciones, R^4 es C_{1-3} alquilo. En algunas realizaciones, R^4 es metilo.
- 20 [0078] En algunas realizaciones, R^5 es halo. En algunas realizaciones, R^5 es fluoro. En algunas realizaciones, R^5 es cloro.
- [0079] En algunas realizaciones, R^2 es fluoro y R^5 es fluoro. En algunas realizaciones, R^2 es cloro y R^5 es cloro.
- 25 [0080] En algunas realizaciones, R^1 es C_{1-3} alquilo; R^2 es halo; R^3 es H; R^4 es C_{1-3} alquilo; y R^5 es halo.
- [0081] En algunas realizaciones, R^1 es C_{1-3} alquilo; R^2 es F; R^3 es H; R^4 es C_{1-3} alquilo; y R^5 es F.
- [0082] En algunas realizaciones, R^1 es metilo; R^2 es F; R^3 es H; R^4 es metilo; y R^5 es F.
- 30 [0083] En algunas realizaciones, R^1 es C_{1-3} alquilo; R^2 es Cl; R^3 es H; R^4 es C_{1-3} alquilo; y R^5 es Cl.
- [0084] En algunas realizaciones, R^1 es metilo; R^2 es Cl; R^3 es H; R^4 es metilo; y R^5 es Cl.
- 35 [0085] En algunas realizaciones, R^{10} es C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones, R^{10} es metilo.
- [0086] En algunas realizaciones, R^{11} es C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones, R^{11} es metilo.
- 40 [0087] En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} son cada uno C_{1-6} alquilo. En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} son cada uno metilo.
- [0088] En algunas realizaciones, 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. En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros. En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros.
- 45 [0089] En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo. En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclobutilo. En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopentilo. En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclohexilo. En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloheptilo.
- 50 [0090] En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo grupo opcionalmente sustituido por 1 o 2 R^{10A} . En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{10A} . En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopentilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{10A} . En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{10A} .
- 60 [0091] En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros.
- 65 [0092] En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrofurano, un grupo tetrahidrotiofeno, un grupo pirrolidinilo, o un grupo piperidinilo. En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo

tetrahidropirano. En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo tetrahidropirano opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{10A} . En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo tetrahidrofuranilo. En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido con R^{10A} . En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo azetidino. En algunas realizaciones, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo azetidino opcionalmente sustituido con R^{10A} .

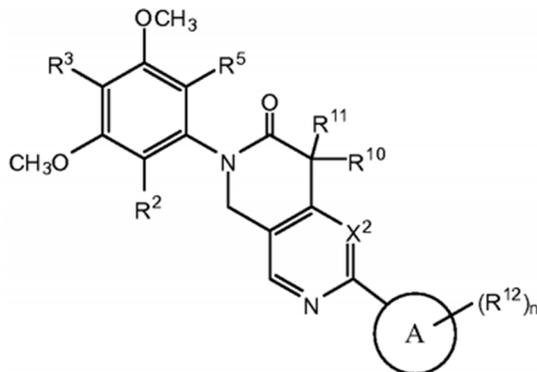
[0093] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I'), (I) o (Ia) tienen sub Fórmula (Id):



(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y n son como se definen en cualquier realización de Fórmula (I') o (I) como se describe en el presente documento.

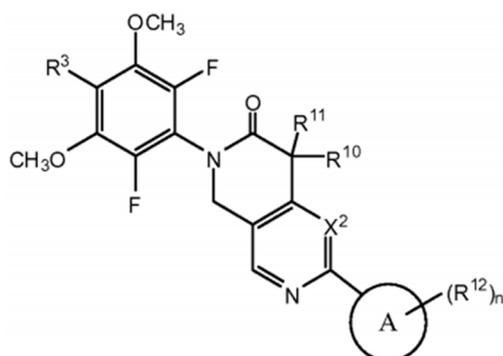
[0094] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I'), (I) o (Ia) tienen sub Fórmula (Ie):



(Ie)

o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo, en donde el anillo A, R^2 , R^3 , R^5 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X^2 y n son como se definen en cualquier realización de Fórmula (I') o (I) como se describe aquí.

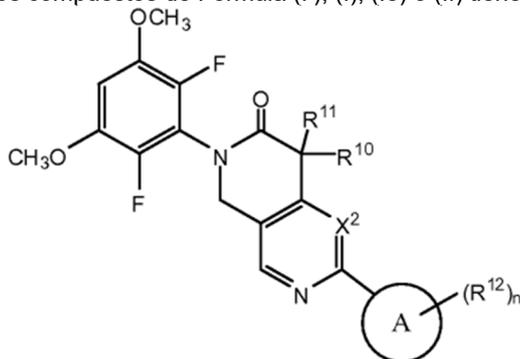
[0095] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I'), (I), (Ia) o (Ie) tienen sub Fórmula (If):



(If)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A, R³, R¹⁰, R¹¹, R¹², X² y n son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (I') o (I) como se describe en el presente documento.

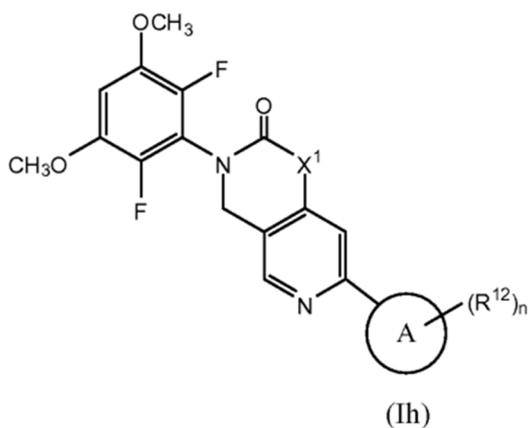
[0096] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I'), (I), (Ie) o (If) tienen sub Fórmula (Ig):



(Ig)

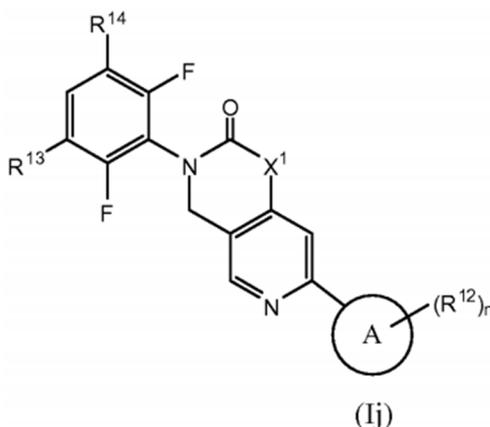
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A, R¹⁰, R¹¹, X, R¹² y n son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (I') o (I) como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (Ie), X² es N. En otras realizaciones, X² es CH. En una realización, el anillo A es fenilo. En otra realización, el anillo A es heteroarilo seleccionado de 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 1, 2,3-triazol-1-ilo, 1, 2,3-triazol-2-ilo, 1, 2,3-triazol-3-ilo, 1, 2,3-triazol-4-ilo, 1, 2,3-triazol-5-ilo, 1, 2,4-triazol-1-ilo, 1, 2,4-triazol-2-ilo, 1, 2,4-triazol-3-ilo, 1, 2,4-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1-oxa-2,3-diazol-4-ilo, 1-oxa-2,3-diazol-5-ilo, 1-oxa-2,4-diazol-3-ilo, 1-oxa-2,4-diazol-5-ilo, 1-oxa-2,5-diazol-3-ilo, 1-oxa-2,5-diazol-4-ilo, 1-tia-2,3-diazol-4-ilo, 1-tia-2,3-diazol-5-ilo, 1-tia-2,4-diazol-3-ilo, 1-tia-2,4-diazol-5-ilo, 1-tia-2,5-diazol-3-ilo, 1-tia-2,5-diazol-4-ilo, 1-tetrazolilo, 3-tetrazolilo, 1H-5-tetrazolilo, 3H-5-tetrazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiopenilo o 3-tiofenilo. En otras realizaciones, el anillo A es 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (Ie), cada R¹² se selecciona independientemente de NH₂, CH₃, F, CN, 1-piperidinilo, metilcarbamilo, 1-piperazinilo o 4-morfolinilo. En una realización, el subíndice n es 0. En una realización, el subíndice n es 1. En otra realización, el subíndice n es 2. En otra realización, el subíndice n es 3.

[0097] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I') o (I) tienen sub Fórmula (Ih):



20 **[0098]** Las variables X^1 , el anillo A, R^{12} y n son como se define en cualquier realización de los compuestos de Fórmula (I') o (I) como se describe aquí. En ciertos casos, X^1 es $-CR^{10}R^{11}-$ o $-NR^7-$. En algunos casos, X^1 es $-CR^{10}R^{11}-$, donde R^{10} y R^{11} tomados juntos forman un anillo C_{3-6} cicloalquilo. En una realización, R^{10} y R^{11} tomados juntos forman un anillo ciclopropilo. En otros casos, X^1 es $-NR^7-$. En una realización, R^7 es C_{1-6} alquilo. En una realización, R^7 es etilo. En algunos casos, el anillo A es fenilo o 3-piridilo. En un caso, el anillo A es 4-pirazolilo.

25 **[0099]** En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I') tienen sub Fórmula (Ih):



45 **[0100]** Las variables R^{13} , R^{14} , X^1 , el anillo A, R^{12} y n son como se definen en cualquier realización de los compuestos de fórmula (I') o (I) como se describe en este documento. En algunos casos, R^{13} es $-C(O)NHC_{1-6}$ alquilo y R^{14} es OCH_3 . En ciertos casos, X^1 es $-CR^{10}R^{11}-$ o $-NR^7-$. En algunos casos, X^1 es $-CR^{10}R^{11}-$, donde R^{10} y R^{11} tomados juntos forman un anillo C_{3-6} cicloalquilo. En una realización, R^{10} y R^{11} tomados juntos forman un anillo ciclopropilo. En otros casos, X^1 es $-NR^7-$.

50 **[0101]** Se aprecia además que ciertas características de la invención, que son, para mayor claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Definiciones

55 **[0102]** En varios lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término " C_{1-6} alquilo" está destinado específicamente a revelar individualmente metilo, etilo, C_3 alquilo, C_4 alquilo, C_5 alquilo y C_6 alquilo.

60 **[0103]** En varios lugares en la presente memoria descriptiva se describen varios anillos de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo. A menos que se especifique lo contrario, estos anillos se pueden unir al resto de la molécula en cualquier miembro del anillo según lo permita la valencia. Por ejemplo, el término "un anillo de piridina" o "piridinilo" puede referirse a un anillo de piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo.

65 **[0104]** El término "n-miembros", donde n es un 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 de heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

5 **[0105]** Para los compuestos de la invención en los 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.

10 **[0106]** Tal como se usa en el presente documento, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido.

[0107] 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 limitada por la valencia.

15 **[0108]** Tal como se utiliza aquí, el término "Ci-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 ij el intervalo. Por ejemplo, C₁₋₆ alquilo se refiere a un grupo alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

20 **[0109]** Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1 a 6, 1 a 4 o 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-metil-1-butilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es metilo, etilo o propilo.

25 **[0110]** Como se usa en el presente documento, "alqueno", 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 alqueno contiene 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alqueno de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares.

30 **[0111]** Como se usa en el presente documento, "alquino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. En algunas realizaciones, el resto alquino contiene 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquino de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares.

35 **[0112]** Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno", empleado solo o en combinación con otros términos, incluye flúor, cloro, bromo y yodo. En algunas realizaciones, halo es F o Cl. En algunas realizaciones, halo es F.

40 **[0113]** Tal como se utiliza aquí, el término "haloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo teniendo hasta la valencia completa de sustituyentes de átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos haloalquilo de ejemplo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ y similares.

45 **[0114]** 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. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), *t*-butoxi y similares. En algunas realizaciones, alcoxi es metoxi.

50 **[0115]** 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, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono. Un ejemplo haloalcoxi grupo es -OCF₃.

55 **[0116]** Como se usa en este documento, "amino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a NH₂.

60 **[0117]** 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 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino (por ejemplo, *n*-propilamino e isopropilamino), y similares.

65 **[0118]** 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. Los ejemplos de grupos dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino, dipropilamino (por ejemplo, di(*n*-propil)amino y di(isopropil)amino), y similares. En algunas realizaciones, cada grupo

alquilo tiene independientemente 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

[0119] 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 1 a 4 átomos de carbono.

[0120] Como se usa en este documento, 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 fusionados, puenteados o espiral). También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos (por ejemplo, arilo o heteroarilo) fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de ciclopentano, ciclohexeno, ciclohexano, y similares, o derivados de pirido de ciclopentano o ciclohexano. Los átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. El término "cicloalquilo" también incluye grupos cicloalquilo de cabeza de puente (por ejemplo, restos de hidrocarburos cíclicos no aromáticos que contienen al menos un carbono de cabeza de puente, tal como adamantan-1-ilo) y grupos espirocicloalquilo (por ejemplo, restos de hidrocarburos no aromáticos que contienen al menos dos anillos fusionado en un solo átomo de carbono, como espiro[2,5]octano y similares). En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 10 miembros del anillo, o 3 a 7 miembros del anillo, o 3 a 6 miembros del 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 C₃₋₇. Los grupos de cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, tetrahidronaftalenilo, octahidronaftalenilo, anhidronaftalenilo, anhidronaftalenilo, anhidronaftalenilo, anhidronaftalenilo, anhidronaftalenilo, anhidronaftalenilo, anhidronaftalenilo, anhidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo y octahidronaftalenilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

[0121] Como se usa en este documento, 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 alquilenilo o alquinileno como parte de la estructura de anillo, que tiene al menos un miembro del anillo 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 fusionados, puenteados o espiral). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos (por ejemplo, anillos arilo o heteroarilo) fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) al anillo heterocicloalquilo no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y similares. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir grupos heterocicloalquilo cabeza de puente (por ejemplo, un resto heterocicloalquilo que contiene al menos un átomo cabeza de puente, tal como azaadamantano-1-ilo y similares) y grupos espiroheterocicloalquilo (por ejemplo, un resto heterocicloalquilo que contiene al menos dos anillos fusionados en un solo átomo, tal como [1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]decan-N-ilo] y similares). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 3 a 10 átomos formadores de anillo, 4 a 10 átomos formadores de anillo, o 3 a 8 átomos formadores de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 a 5 heteroátomos, 1 a 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos o 1 a 2 heteroátomos. Los átomos de carbono o heteroátomos en el (los) anillo(s) del grupo heterocicloalquilo pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo, un N-óxido o un grupo sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno puede cuaternizarse. En algunas realizaciones, la porción 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 de tetrahidropirano, tetrahidropiridina, anillo de azetidina o anillo de tetrahydrofurano.

[0122] Tal como se utiliza aquí, el término "arilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburo aromático 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.

[0123] Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2 o 3 anillos fusionados) fracción de hidrocarburo aromático, que tienen uno o más miembros del anillo de heteroátomos 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. Grupos heteroarilo ejemplares 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 (los) anillo(s) del grupo heteroarilo pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo, un N-óxido, o un grupo sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno puede cuaternizarse, siempre que la naturaleza aromática del anillo se conserva. En una realización, el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros. En otra realización, el grupo

heteroarilo es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros.

[0124] 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 destinados a menos 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. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N 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. Los 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.

[0125] La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quirál que es un ácido orgánico formador de sales ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas *D* y *L* de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de metilbencilamina (*p. ej.*, formas *S* y *R*, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, *N*-metilefedrina, ciclohexiletamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

[0126] La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición solvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la materia.

[0127] Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente 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 carga total. Los tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares de cetona - enol, pares de amida - ácido imídico, pares de lactama - lactim, pares de enamina - imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1*H*- y 3*H*-imidazol, 1*H*-, 2*H*- y 4*H*-1,2,4-triazol, 1*H*- y 2*H*-isoindol, y 1*H*- y 2*H*-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución apropiada.

[0128] 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.

[0129] El término "compuesto", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas.

[0130] Todos los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (por ejemplo, en forma de hidratos y solvatos) o se pueden aislar.

[0131] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está 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. La 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 el 99% en peso de los compuestos de la invención, o sal de los mismos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

[0132] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

[0133] 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 original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen

las sales no tóxicas del compuesto original formado, por ejemplo, a partir 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 por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres 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). Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[0134] Las siguientes abreviaturas pueden usarse en la presente memoria: AcOH (ácido acético); Ac₂O (anhídrido acético); aq. (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 (*N,N'*-diisopropil azidodicarboxilato); 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'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il) uronio hexafluorofosfato); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); Hz (hercios); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida - espectrometría de masas); m (multiplete); M (molar); *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxisbenzoico); 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(es)); N (normal); NaHCO₃ (bicarbonato de sodio); NaOH (hidróxido de sodio); Na₂SO₄ (sulfato de sodio); NH₄ Cl (cloruro de amonio); NH₄OH (hidróxido de amonio); nM (nanomolar); RMN (espectroscopía de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Pd (paladio); Ph (fenilo); pM (picomolar); PMB (parametoxibencilo); POCl₃ (cloruro de fosforilo); RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa); s (singlete); t (triplete o terciario); TBS (terc-butildimetilsililo); terciario (terciario); tt (triplete de tripletes); *t*-Bu (*terc*-butilo); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); µg (microgramo(s)); µL (microlitro(s)); µM (micromolar); % en peso (porcentaje en peso).

[0135] 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 extirpada 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 que vive en un organismo tal como un mamífero.

[0136] Tal como se utiliza aquí, el término "poner en contacto" se refiere a la interposición juntos de restos indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" la enzima FGFR4 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como un ser 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 FGFR4.

[0137] Como se usa en el presente documento, el término "individual" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferiblemente humanos.

[0138] Como se usa en este documento, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" 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 buscando un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

[0139] Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a 1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; 2) inhibición de 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, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o 3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

Síntesis

[0140] Los compuestos de la invención, incluyendo sales de los mismos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y de acuerdo con diversas rutas sintéticas posibles.

[0141] 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 se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta 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, el experto en la materia puede seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

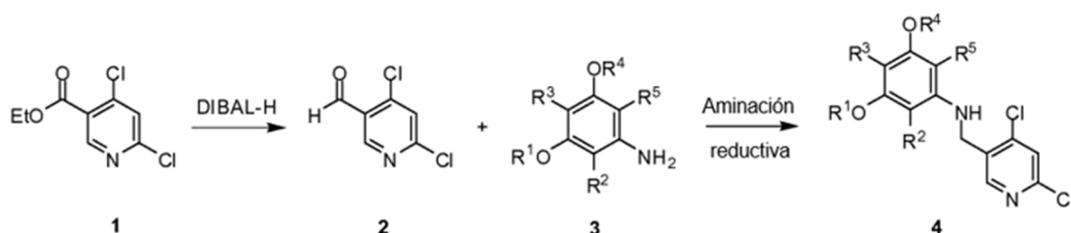
[0142] La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en TW Greene y P.GM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[0143] Las reacciones pueden ser controladas de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto se puede controlar por medios espectroscópicos, como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (p. ej., ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (p. ej., UV-visible) o espectrometría de masas, o por cromatografía como cromatografía líquida de rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

[0144] Las expresiones, "temperatura ambiente", y "TA", como se usan en este documento, se entienden en el arte, 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 se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C .

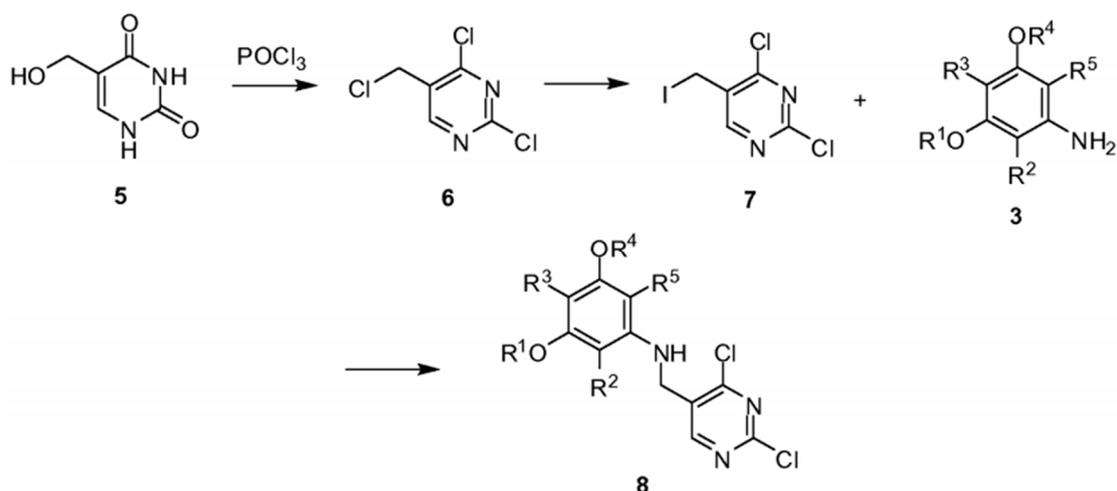
[0145] Los compuestos como se describen en este documento pueden ser preparados por un experto en la técnica de acuerdo con las rutas preparatorias conocidas en la literatura. Se proporcionan ejemplos de métodos sintéticos para preparar compuestos de la invención en los Esquemas a continuación.

Esquema 1



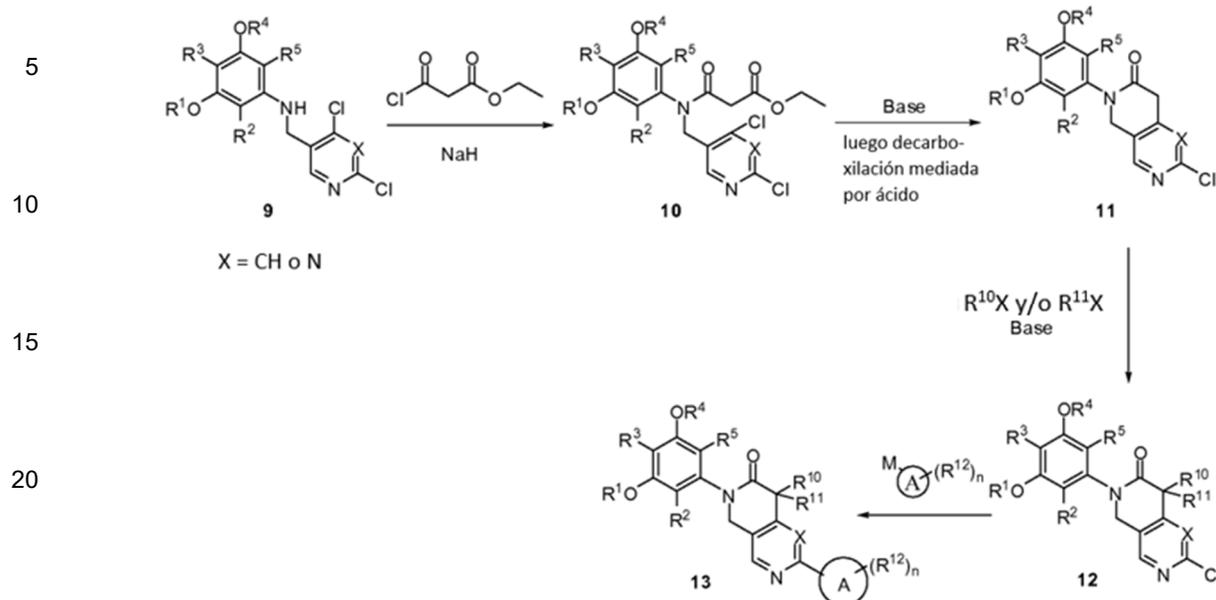
[0146] La síntesis del compuesto 4 se describe en el Esquema 1. El éster 1 puede reducirse al aldehído 2 correspondiente usando DIBAL-H. La aminación reductora sobre este aldehído con anilina 3 puede proporcionar dicloropiridina 4.

Esquema 2



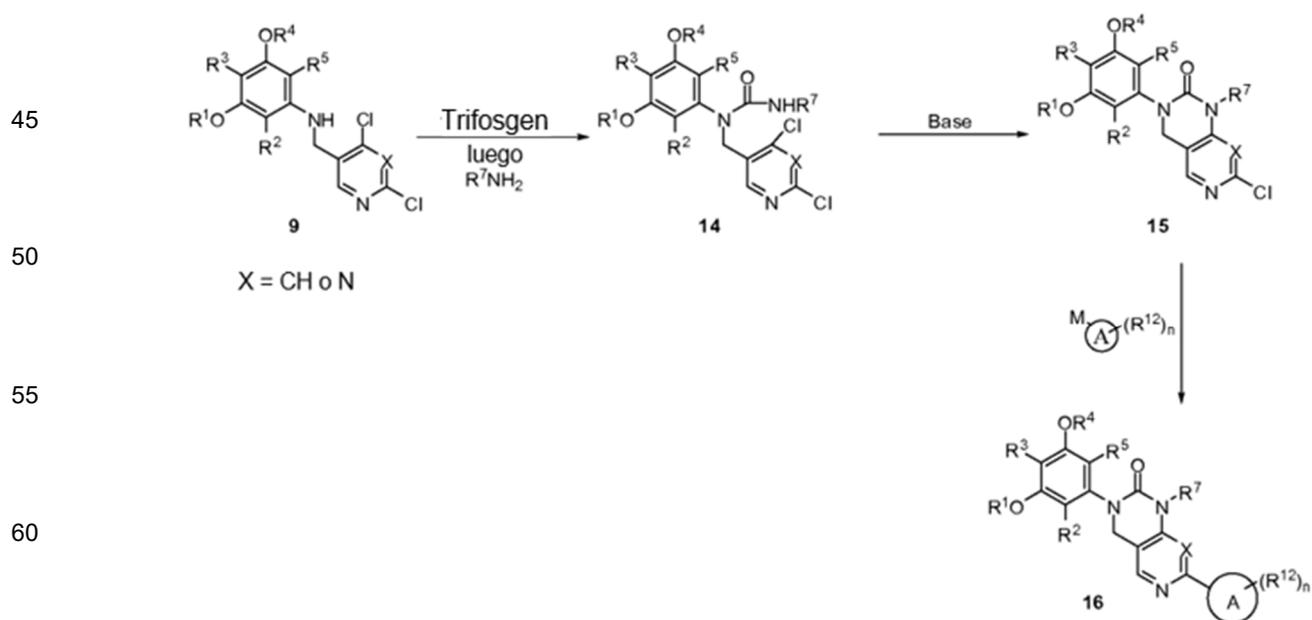
[0147] La dicloropiridina 8 puede prepararse mediante los métodos descritos en el Esquema 2. Tratamiento de 5-(hidroximetil)pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona con POCl_3 puede proporcionar tricloruro 6, que se puede convertir en yoduro 7 usando NaI . El compuesto 7 se puede acoplar con anilina 3, en presencia de una base tal como, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, Cs_2CO_3 o NaH , para dar dicloropiridina 8.

Esquema 3



[0148] La síntesis del compuesto **13** se describe en el Esquema 3. El compuesto **9** se puede tratar con 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo y NaH en THF para proporcionar la amida **10**. La lactama **11** se puede preparar mediante el tratamiento de compuestos **10** con una base fuerte, como NaH o Cs₂CO₃ en DMF, y seguido de un ácido, como HCl, descarboxilación mediada. Se puede obtener lactama **12** α -sustituida tratando el compuesto **11** con una base, tal como NaH o Cs₂CO₃ en DMF o acetonitrilo, y seguido de la adición de haluros R¹⁰X y/o R¹¹X (X es halo tal como Cl, Br o I). El cloruro **12** puede convertirse en el compuesto **13**, en el que M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, M es B(OH)₂, Sn(Bu)₃ o ZnBr), en condiciones estándar de Suzuki {por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como, pero no limitado a, [1,1'-bis(diciclohexilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) y una base de bicarbonato o carbonato}, o condiciones estándar de Stille [por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como, pero no limitado a, Pd(dba)₂] o condiciones estándar de Negishi [por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como, pero sin limitación, tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0)].

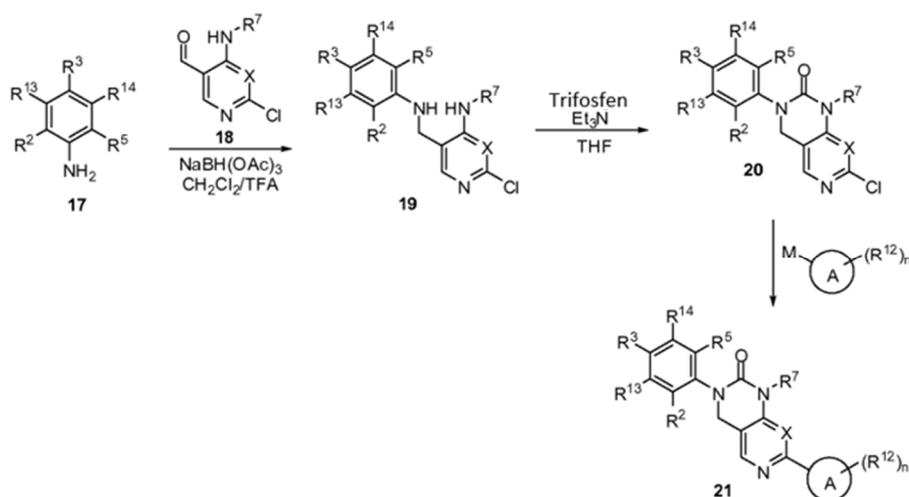
Esquema 4



[0149] El compuesto **16** puede sintetizarse siguiendo el procedimiento mostrado en el Esquema 4. Por lo tanto, el

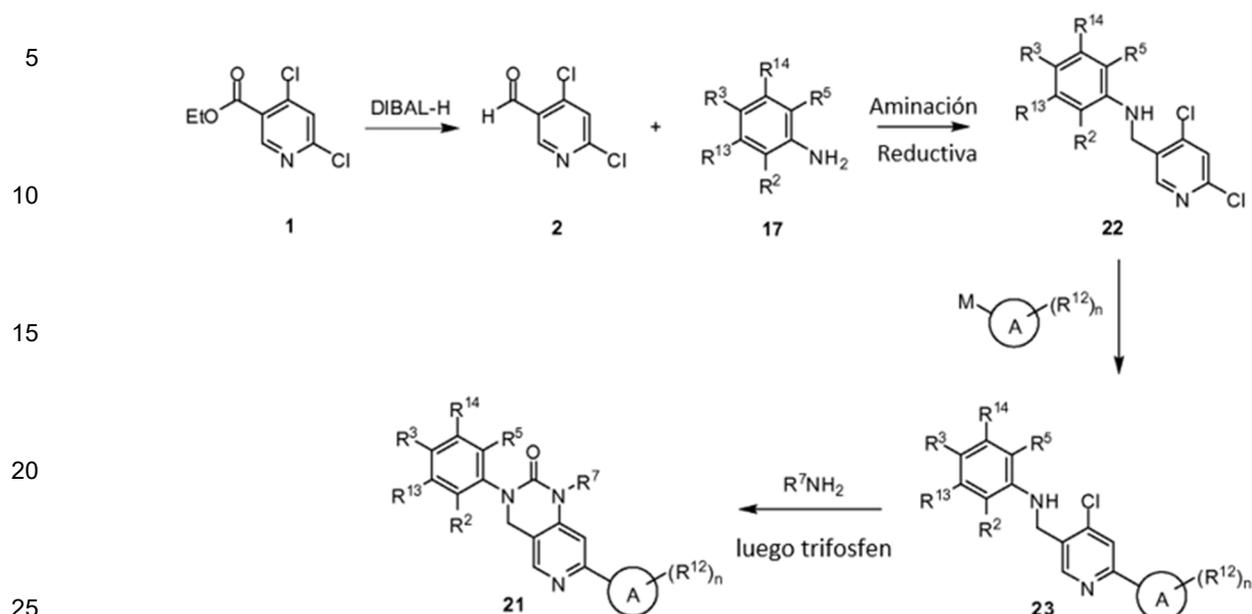
compuesto **9** se trata primero con trifosgeno en presencia de una base tal como piridina, y luego con amina R^7NH_2 en presencia de otra base (por ejemplo, DIPEA) para proporcionar el compuesto de urea **14**. Tras el tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, CS_2CO_3), se produce la ciclación de **14** para generar urea cíclica **15**, que luego se puede convertir en el compuesto **16**, en el que M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, M es $B(OH)_2$, $Sn(Bu)_3$ o $ZnBr$). La reacción de acoplamiento para producir **16** puede ocurrir en condiciones estándar de Suzuki {por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como, pero no limitado a, [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y una base de bicarbonato o carbonato}, o condiciones estándar de Stille [por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, como, pero no limitado a, $Pd(dba)_2$] o condiciones estándar de Negishi [por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, tales como, entre otros, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)].

Esquema 5



[0150] El compuesto **21** puede prepararse de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos en el esquema 5. La aminación reductora del aldehído **18** con anilina **17** puede proporcionar el compuesto **19**. El compuesto **19** se trata con trifosgeno en presencia de una base tal como trietilamina para proporcionar urea **20**. El compuesto **20** puede convertirse luego en el compuesto **21**, en el que M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, M es $B(OH)_2$, $Sn(Bu)_3$ o $ZnBr$). La reacción de acoplamiento para producir **21** puede ocurrir en condiciones estándar de Suzuki {por ejemplo, en presencia de un paladio catalizador, tal como, pero no limitado a, [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y una base de bicarbonato o carbonato}, o condiciones estándar de Stille [por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, tales como, pero no limitado a, $Pd(dba)_2$] o condiciones estándar de Negishi [por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como, pero sin limitación, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)].

Esquema 6



[0151] El Compuesto **21** puede sintetizarse usando un procedimiento alternativo mostrado en el Esquema 6. El éster **1** puede reducirse al aldehído **2** correspondiente usando DIBAL-H. La aminación reductora de este aldehído con anilina **17** puede permitirse compuesto **22**. Compuesto **22** se convierte entonces a **23**, en donde M es un ácido borónico, éster borónico o un metal apropiadamente sustituido (por ejemplo, M es B(OH)₂, Sn(Bu)₃ o ZnBr). La reacción de acoplamiento para producir **23** puede ocurrir en condiciones estándar de Suzuki {por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como, pero no limitado a, [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y una base de bicarbonato o carbonato}, o condiciones estándar de Stille [por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, como, pero no limitado a, Pd(dba)₂] o condiciones estándar de Negishi [por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, tales como, entre otros, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)]. El compuesto **23** puede experimentar el acoplamiento de Buchwald con la amina R⁷NH₂ en condiciones estándar {por ejemplo, en presencia de un catalizador de paladio, tal como, pero no limitado a, (2'-aminobifenil-2-il) (cloro) [díciclohexilo (2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosforanil]paladio y una base, como por ejemplo, pero no limitado a, carbonato de cesio o *tert*-butóxido de sodio} luego ciclado con trifosgeno en presencia de una base como la trietilamina para proporcionar compuesto **21**.

Métodos de uso

[0152] Los compuestos de la presente descripción pueden inhibir la actividad de la enzima FGFR. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación pueden usarse para inhibir selectivamente la actividad de una enzima FGFR3 y/o FGFR4 en una célula o en un individuo o paciente que necesita inhibición de la enzima administrando una cantidad inhibidora de un compuesto de divulgación a la célula, individuo o paciente.

[0153] En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación son selectivos para la enzima FGFR4 sobre uno o más de FGFR1, FGFR2 y/o FGFR3. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación tienen actividad inhibidora selectiva para la enzima FGFR4 sobre FGFR1, FGFR2 y FGFR3. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación son selectivos para la enzima FGFR4 sobre VEGFR2. En algunas realizaciones, la selectividad es 2 veces o más, 3 veces o más, 5 veces o más, 10 veces o más, 25 veces o más, 50 veces o más, o 100 veces o más.

[0154] En algunas realizaciones, los compuestos de la descripción tienen actividad inhibidora selectiva para la enzima FGFR3 sobre uno o más de FGFR1 y/o FGFR2 y/o FGFR4. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación son selectivos para la enzima FGFR3 sobre FGFR1 y FGFR2. En ciertas realizaciones, los compuestos de la divulgación son selectivos para la enzima FGFR3 sobre FGFR1. En ciertas realizaciones, los compuestos de la divulgación son selectivos para la enzima FGFR3 sobre FGFR4. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación son selectivos para la enzima FGFR3 sobre VEGFR2. En algunas realizaciones, la selectividad de los compuestos de la presente descripción para FGFR3 sobre FGFR1 y/o FGFR2 y/o FGFR4 es 2 veces o más, 3 veces o más, 5 veces o más, 10 veces o más, 25 veces o más, 50 veces o más, o 100 veces o más.

[0155] Como inhibidores selectivos de FGFR3 y/o FGFR4, los compuestos de la divulgación son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades asociadas con la expresión o actividad anormal de la enzima FGFR3 y/o enzima FGFR4 o ligandos FGFR. Los compuestos que inhiben el FGFR serán útiles para proporcionar un medio de prevenir

el crecimiento o inducir la apoptosis en tumores, particularmente inhibiendo la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos resultarán útiles en el tratamiento o prevención de trastornos proliferativos tales como cánceres. En particular, los tumores con mutantes activadores de quinasas receptoras a tirosina o regulación positiva de quinasas receptoras a tirosina pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores.

5 **[0156]** En ciertas realizaciones, el FGFR4, o un mutante del mismo, la actividad se inhibe irreversiblemente. En ciertas realizaciones, FGFR4, o un mutante del mismo, la actividad se inhibe irreversiblemente modificando covalentemente Cys 552 de FGFR4.

10 **[0157]** En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar un trastorno mediado por FGFR4 en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 **[0158]** Como inhibidores selectivos de FGFR3, los compuestos de la divulgación son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades asociadas con la expresión o actividad anormal de la enzima FGFR3 o ligandos de FGFR.

20 **[0159]** En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar un trastorno mediado por FGFR3 en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0160]** En ciertas realizaciones, los compuestos de la divulgación son útiles en el tratamiento del cáncer. Los cánceres ejemplares incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de ano, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello (p. ej., cáncer de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labios y boca), cáncer de riñón, cáncer de hígado (p. ej., carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular), cáncer de pulmón (p. ej., adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, parvicelular y no carcinoma parvicelular, carcinoma bronquial, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar), cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer uterino, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas (p. ej., carcinoma pancreático exocrino), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer de piel (p. ej., carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel) y cáncer de cerebro (p. ej., astrocitoma, meduloblastoma, ependimoma, tumores neuroectodérmicos, tumores pineales).

35 **[0161]** Otros ejemplos de cánceres incluyen neoplasias hematopoyéticas tales como leucemia o linfoma, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T adultas, linfoma de células B, linfoma cutáneo de células T, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, neoplasias mieloproliferativas (p. ej., policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria), macroglubulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénico crónico, linfoma linfoblástico agudo, linfomas relacionados con el SIDA y linfoma de Burkitt.

40 **[0162]** Otros tipos de cáncer que pueden tratarse con los compuestos de la divulgación incluyen tumores del ojo, glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma, y osteosarcoma. Los compuestos de la divulgación también pueden ser útiles en la inhibición de la metástasis tumoral.

45 **[0163]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar el carcinoma hepatocelular en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a un paciente un compuesto de Fórmula (I') o (I) o un compuesto como se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I') o (I) o un compuesto como se describe en este documento.

50 **[0164]** En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para tratar rabdomiosarcoma, cáncer de esófago, cáncer de mama o cáncer de cabeza o cuello, en un paciente que lo necesite, que comprende la etapa de administrar al paciente una fórmula compuesta (I') o (I) o un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I') o (I) o un compuesto como se describe en el presente documento.

55 **[0165]** En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer, en el que el cáncer se selecciona de cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, melanoma, mesotelioma, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer testicular, cáncer de tiroides, carcinoma de células escamosas, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer uterino y rabdosarcoma.

60 **[0166]** Además de las neoplasias oncogénicas, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos esqueléticos y de condrocitos que incluyen, pero no se limitan a, acrodroplasia, hipocondroplasia, enanismo, displasia tanatofórica (TD) (formas clínicas TD I y TD II), Síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de cutis gyrate Beare-Stevenson, síndrome de Pfeiffer y síndromes de craneosinostosis. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para tratar a un paciente que padece un trastorno esquelético y condrocitario que incluye, pero no se limita a, acrodroplasia, hipocondroplasia, enanismo, displasia tanatofórica (TD) (formas clínicas TD I y TD II), síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de cutis gyrate de Beare-Stevenson, síndrome de Pfeiffer y síndromes de

65

craneosinostosis. El método incluye administrar al paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I') o (I) o un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I') o (I) o un compuesto como se describe en este documento.

[0167] 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 autosómico recesivo, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, raquitismo hipofosfatémico, y osteromalacia inducida por tumores. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona un método para tratar a un paciente que padece un trastorno de hipofosfatemia que incluye, pero no se limita a, raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y osteromalacia inducida por tumor. El método incluye administrar al paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I') o (I) o un compuesto como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I') o (I) o un compuesto como se describe en este documento.

[0168] 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. Ejemplos de enfermedades fibróticas incluyen cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoide y cicatrización de heridas.

Terapia combinada

[0169] Uno o más agentes farmacéuticos adicionales o métodos de tratamiento tales como, por ejemplo, agentes antivirales, quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos, potenciadores inmunes, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, citocinas. La terapia (por ejemplo, IL2, GM-CSF, etc.) e/o inhibidores de tirosina quinasa se pueden usar en combinación con los compuestos de Fórmula (I') o (I) o un compuesto como se describe en el presente documento para el tratamiento de enfermedades de FGFR, trastornos o afecciones asociadas. Los agentes se pueden combinar con los presentes compuestos en una única forma de dosificación, o los agentes se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

[0170] Los agentes adecuados antivirales contemplados para uso en combinación con los compuestos de la presente divulgación pueden comprender nucleósidos y nucleótidos inhibidores de transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de proteasa y otros fármacos antivirales.

[0171] Los NRTI adecuados de ejemplo incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddl); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y denominado beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluorocitideno); DAPD, ((-)-beta-D-2,6, -diamino-purina dioxolano); y lodenosina (FddA). Los NNRTI adecuados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H, 3H)-pirimidina diona); y (+)- calanolida A (NSC-675451) y B. Los 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; y AG-1 549. Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Yissum Project N° 11607.

[0172] Agentes adecuados para su 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. Los ejemplos adecuados son agentes antiestrogénos que incluyen, entre otros, tamoxifeno y toremifeno, inhibidores de aromatasa que incluyen, entre otros, letrozol, anastrozol y exemestano, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, acetato de megastrol) y antagonistas de los receptores de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant). Los agentes anti-hormonas adecuados usados para el tratamiento de próstata y otros cánceres también se pueden combinar con compuestos de la presente invención. Estos incluyen antiandrogénos que incluyen, entre otros, flutamida, bicalutamida y nilutamida, análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), incluidos leuprolida, goserelina, triptorelina e histrelina, antagonistas de LHRH (por ejemplo, degarelix) y bloqueadores de los receptores de andrógenos (por ejemplo, enzalutamida) y agentes que inhiben la producción de andrógenos (por ejemplo, abiraterona).

[0173] Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con o en secuencia con otros agentes contra quinasas receptoras de membrana especialmente para los 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 contra proteínas de quinasas de fusión asociadas al cáncer, tales como Bcr-Abl y EML4-Alk. Los inhibidores contra EGFR incluyen gefitinib y erlotinib, y los inhibidores contra EGFR/Her2 incluyen, entre otros, dacomitinib, afatinib, lapatinib y neratinib. Los anticuerpos contra el EGFR incluyen, entre otros, cetuximab, panitumumab y necitumumab. Los inhibidores de cMet pueden usarse en combinación con inhibidores de FGFR. Estos incluyen onartumzumab, tivantnib e INC-280. Los agentes contra Abl (o Bcr-Abl) incluyen imatinib, dasatinib, nilotinib

y ponatinib y aquellos contra Alk (o EML4-ALK) incluyen crizotinib.

[0174] Los inhibidores de la angiogénesis pueden ser eficaces en algunos tumores en combinación con los inhibidores de FGFR. Estos incluyen anticuerpos contra VEGF o VEGFR o inhibidores de quinasas de VEGFR. Los anticuerpos u otras proteínas terapéuticas contra VEGF incluyen bevacizumab y aflibercept. Los inhibidores de las quinasas VEGFR y otros inhibidores de la antiangiogénesis incluyen, entre otros, sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib y vandetanib.

[0175] La activación de las rutas de señalización intracelular es frecuente en el cáncer, y los agentes que se dirigen a los componentes de estas rutas se han combinado con agentes que se dirigen al receptor para mejorar la eficacia y reducir la resistencia. Los ejemplos de agentes que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la ruta PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la ruta Raf-MAPK, inhibidores de la ruta JAK-STAT e inhibidores de proteínas chaperonas y progresión del ciclo celular.

[0176] Los agentes contra la quinasa PI3 incluyen, pero sin limitación, topilalisib, idelalisib, buparlisib. Los inhibidores de mTOR como la rapamicina, sirolimus, temsirolimus y everolimus pueden combinarse con inhibidores de FGFR. Otros ejemplos adecuados incluyen, entre otros, vemurafenib y dabrafenib (inhibidores de Raf) y trametinib, selumetinib y GDC-0973 (inhibidores de MEK). Inhibidores de uno o más JAK (p. ej., Ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (p. ej., Tanespimicina), quinasas dependientes de ciclina (p. ej., Palbociclib), HDAC (p. ej., Panobinostat), PARP (p. ej., Olaparib) y proteasomas (p. ej., bortezomib, carfilzomib) también se pueden combinar con los compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, el inhibidor de JAK es selectivo para JAK1 sobre JAK2 y JAK3.

[0177] 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 más gemcitabina; cisplatino o carboplatino más docetaxel; cisplatino o carboplatino más paclitaxel; cisplatino o carboplatino más pemetrexed) o gemcitabina más partículas unidas a paclitaxel (Abraxane®).

[0178] Agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anti-cáncer incluyen, por ejemplo, los agentes alquilantes (incluyendo, sin limitación, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos), tales como mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (Cytoxan™), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromano, trietilen-melamina, trietilfosforamina, busulfano, carmustina, lomustina, estreptoizocina, dacarbazina y temozolomida.

[0179] 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; el "régimen de Dartmouth", que consiste en DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina y DTIC; o temozolomida. Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden combinarse con fármacos de inmunoterapia, que incluyen citocinas tales como interferón alfa, interleucina 2 y factor de necrosis tumoral (TNF).

[0180] 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 adenosina desaminasa) tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina y gemcitabina.

[0181] 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, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel (TAXOL™), mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFNa), etopósido y tenipósido.

[0182] Otros agentes citotóxicos incluyen navelbena, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida y droloxafina.

[0183] También son adecuados los agentes citotóxicos como la epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; modificadores de respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyético.

[0184] Otros agentes anticancerígenos incluyen agentes terapéuticos de anticuerpos tales como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras como CTLA-4, 4-1BB y PD-1, o anticuerpos contra citocinas (IL-10, TGF-β, etc.).

[0185] Otros agentes anticancerígenos también incluyen aquellos que bloquean la migración de las células inmunes, como los antagonistas de los receptores de quimiocinas, que incluyen CCR2 y CCR4.

[0186] Otros agentes anticancerígenos también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmunitario, tales como adyuvantes o transferencia de células T adoptivas.

5 **[0187]** Las vacunas contra el cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes.

10 **[0188]** 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 la "Physicians' Desk Reference" (PDR, e.g., edición 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuya divulgación se incorpora aquí como referencia como si estuviera establecida adelante en su totalidad.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

15 **[0189]** Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas que se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de
20 rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluidas las membranas oftálmicas y mucosas, incluyendo el suministro intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p. ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmico y transdérmico), ocular, oral o parenteral. Los métodos para el suministro ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción por catéter con balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión
25 intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

35 **[0190]** 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 con un excipiente o se encerra dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en
40 forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

45 **[0191]** Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler a un tamaño de partícula de menos de 200 mallas. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mallas.

50 **[0192]** Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes
55 aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

60 **[0193]** Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" 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.

65 **[0194]** El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en

una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada generalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

5 **[0195]** Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme en toda la composición, de modo que
10 la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta formulación previa sólida se subdivide en dosis unitarias formas del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

15 **[0196]** 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, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en libertad. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo
20 tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

25 **[0197]** 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, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

30 **[0198]** Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe 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 se pueden respirar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede conectar
35 a una tienda de máscaras faciales o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. La solución, la suspensión o las composiciones en polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

40 **[0199]** La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, tales como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma 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 efectivas dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando, así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad,
45 la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

[0200] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estérilmente. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada se combina con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos 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 excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

55 **[0201]** La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar según, 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 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
60 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos 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. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente
65 y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas

de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

[0202] Los compuestos de la invención también pueden formularse en combinación con uno o más activos ingredientes 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

[0203] 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 localizar y cuantificar la enzima FGFR en muestras de tejido, incluido el humano, y para identificar ligandos de la enzima FGFR mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de enzimas FGFR que contienen dichos compuestos marcados.

[0204] La presente invención incluye además compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto "isotópicamente" o "radio-marcado" es un compuesto de la invención en los 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 radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ^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 el presente compuesto radiomarcado dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para etiquetado de enzima de FGFR *in vitro* y ensayos de competición, compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , o ^{35}S serán generalmente más útiles. Para aplicaciones de imágenes de radio ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br generalmente serán las más útiles.

[0205] Se entiende que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

[0206] Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica.

[0207] Un compuesto radiomarcado de la invención puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión del compuesto radiomarcado de la invención a la enzima FGFR4. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto radiomarcado para unirse a la enzima FGFR4 se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Kits

[0208] La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o la 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 efectiva de un compuesto de la invención. Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes de kit farmacéutico convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Las instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes a administrar, las pautas para la administración y/o las pautas para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

[0209] 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 materia 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 son inhibidores de uno o más FGFR como se describe a continuación.

EJEMPLOS

[0210] A continuación se proporcionan procedimientos experimentales para compuestos de la invención. Las purificaciones preparatorias por LC-MS de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigidos por masa de Waters. La configuración básica del equipo, 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, 874-883 (2004). Los compuestos separados se sometieron típicamente a cromatografía líquida analítica de espectrometría de masas (LCMS) para control de pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Serie Agilent 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C18 Tamaño de partícula de 5 µm, 2,1 x 5,0 mm, Tampones: fase móvil A: 0,025% de TFA en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente del 2% al 80% de B en 3 minutos con un caudal de 2,0 ml/minuto.

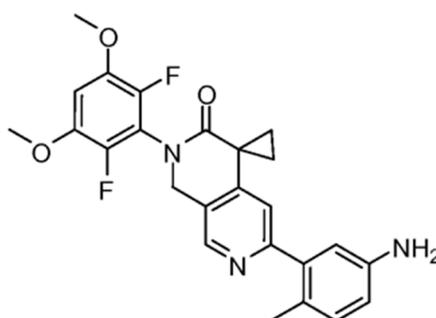
[0211] Algunos de los compuestos preparados también se separaron en una escala preparativa mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC) con detector MS o cromatografía instantánea (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones típicas de la columna de cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa preparativa (RP-HPLC) son las siguientes:

pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C18 Tamaño de partícula de 5 µm, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0,1% TFA (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de optimización de método específico de compuesto como se describe en la literatura [ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Peines, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Típicamente, la velocidad de flujo usada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto. pH = 10 purificaciones: Waters XBridge C18 Tamaño de partícula de 5 µm, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0,15% de NH₄ OH en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de Optimización de método específico de compuesto como se describe en la literatura [Ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Peines, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Típicamente, la velocidad de flujo usada con una columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

Ejemplo 1

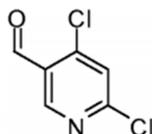
6'-(5-amino-2-metilfenil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3' (2'H)-ona

[0212]



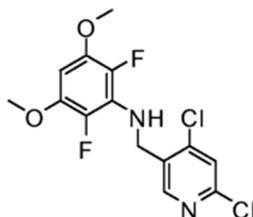
Paso 1: 4,6-dicloronicotinaldehído

[0213]



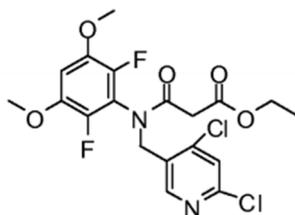
[0214] A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-carbetohipiridina (10,0 g, 45,4 mmol) en cloruro de metileno (100,0 ml), se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio en cloruro de metileno (50,0 ml, 1,0 M, 50,0 mmol) a -78°C. Después de 2 horas, la reacción se interrumpió con una solución saturada de sal de Rochelle. Después de agitarse durante 12 horas, 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 directamente en la siguiente etapa sin más purificación. LC-MS calculado para C₆H₄Cl₂NO [M+H]⁺ m/z: 176,0; encontrado 176,0.

Paso 2: N-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina

[0215]

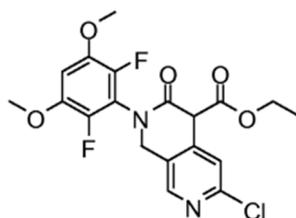
[0216] A una solución agitada de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (9,03 g, 47,7 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (38,0 g, 180 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) / ácido trifluoroacético (30 ml), 4,6-dicloronicotinaldehído (8,00 g, 45,5 mmol) se añadió en pequeñas porciones a temperatura ambiente. Después de 1 hora, los volátiles se eliminaron *a vacío* y se añadió NaHCO_3 saturada acuosa (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 X 150 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 0-40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (15,0 g). LC-MS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 349,0; encontrado 349,1.

Paso 3: etil 3-[[4,6-dicloropiridin-3-il]metil] (2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilo)amino]-3-oxopropanoato

[0217]

[0218] A una solución agitada de N-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-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 gota a gota cloruro de etil malonilo (1,92 ml, 15,0 mmol). Después de otra 1 hora, la reacción se interrumpió con NH_4Cl 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 en gel de sílice (eluyendo con 0 a 0-35% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (4,20 g, 9,1 mmol). LC-MS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 463,1; encontrado 463,1.

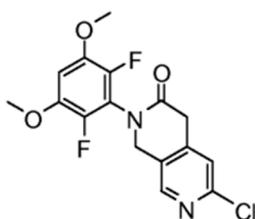
Paso 4: 6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carboxilato de etilo

[0219]

[0220] A una solución agitada de 3-[[4,6-dicloropiridin-3-il]metil] (2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]-3-oxopropanoato de etilo (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 reacción se enfrió a la habitación de temperatura, y NH_4Cl acuosa saturada (50 ml) se añadió para formar un precipitado. Después de la filtración, el sólido se secó *al vacío* para dar el producto ciclado crudo (0,95 g, 2,23 mmol). LC-MS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 427,1; encontrado 427,0.

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

[0221]

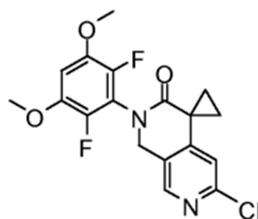


5

10 **[0222]** A una solución agitada de 6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carboxilato de etilo (0,95 g, 2,23 mmol) en cloruro de hidrógeno 1,4-dioxano (5 ml) (4,0 M en dioxano, 2 ml, 8 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100°C. Después de 4 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NaHCO₃ acuosa saturada, 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 sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 0-30% EtOAc en DCM) para proporcionar el producto deseado (0,75 g, 2,12 mmol). LC-MS calculado para C₁₆H₁₄ClF₂N₂O₃ [M+H]⁺ m/z: 355,1; encontrado 355,1.

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

20 **[0223]**



25

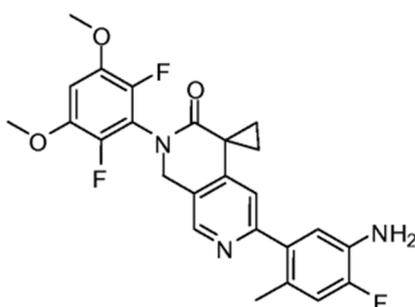
30 **[0224]** A una solución agitada de 6-cloro-2-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,4-dihidro-2,7-naftiridina-3(2H)-ona (1,50 g, 4,23 mmol) en DMF (10 ml), carbonato de cesio (3,03 g, 9,30 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (701 μL, 8,46 mmol) se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la 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 en gel de sílice (eluyendo con 0 a 0-50% 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.

40 Paso 7: 6'-(5-amino-2-metilfenil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

45 **[0225]** Una mezcla de 6'-cloro-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'-ona (30,0 mg, 0,0788 mmol), (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico (17,8 mg, 0,118 mmol), carbonato de sodio (18,4 mg, 0,173 mmol) y [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) (3,0 mg, 0,0039 mmol) en alcohol *terc-butílico* (3,0 mL)/agua (3,0 ml) se agitó y calentó a 90°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada. NH₄Cl, extraído con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purificó en HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (22 mg) como su sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₅H₂₄F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 452,2; encontrado 452,2.

50 **Ejemplo 2 6'-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona**

55 **[0226]**



65

[0227] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{25}H_{23}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 470,2; Encontrado: 470,2.

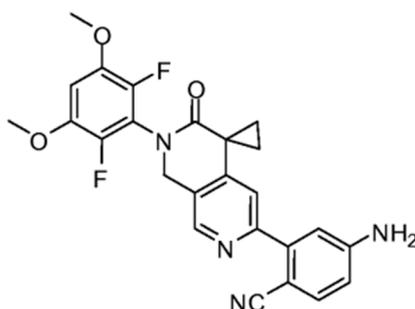
5 Ejemplo 3

4-amino-2-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)benzonitrilo

10 [0228]

15

20



25

[0229] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los por ejemplo 1, paso 7, con 4-amino-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{25}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 463,2; Encontrado: 463,2.

Ejemplo 4

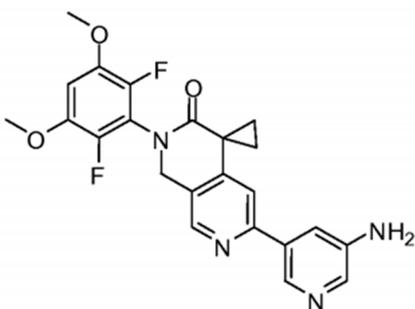
30 6'-(5-aminopiridin-3-il)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

35 [0230]

40

45

50

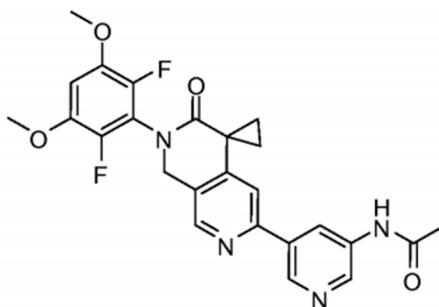


Paso 1: N-(5-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)piridin-3-il)acetamida

55 [0231]

60

65



[0232] Este compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a aquellos por ejemplo 1, paso 7, con N-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]acetamida reemplazando (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculado para $C_{25}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 481,2; Encontrado: 481,2.

Paso 2: 6'-(5-aminopiridin-3-ilo)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

5 **[0233]** A una solución agitada de N-{5-[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-6'-il]piridin-3-il}acetamida (0,048 g, 0,10 mmol) en etanol (3,0 ml), se añadió hidróxido de potasio (2,0 M en agua, 0,15 ml, 0,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa saturada. NH₄Cl. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El producto bruto se purificó en HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (26 mg) como su sal TFA LCMS calculado para C₂₃H₂₁F₂N₄O₃ (M + H) + m/z: 439,2; Encontrado: 439,2.

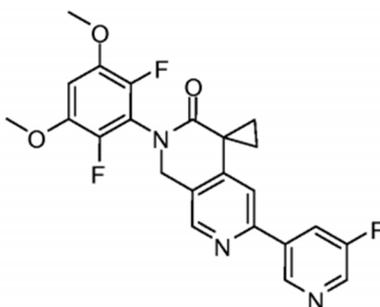
Ejemplo 5

15 **2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(5-fluoropiridin-3-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona**

20 **[0234]**

20

25



30

35 **[0235]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con (5-fluoropiridin-3-il)ácido borónico reemplazando (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculado para C₂₃H₁₉F₃N₃O₃ [M+H]⁺ m/z: 442,1; Encontrado: 442,2.

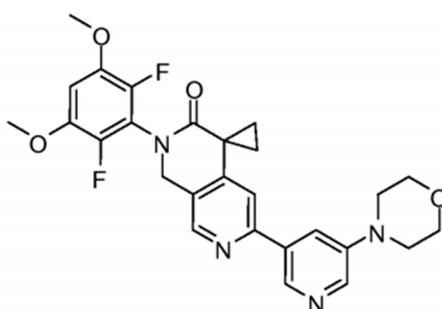
Ejemplo 6

40 **2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(5-morfolinopiridin-3-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona**

45 **[0236]**

45

50



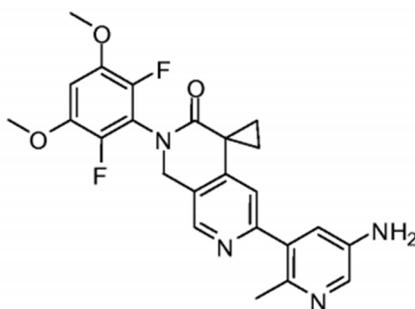
55

55 **[0237]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]morfolina que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para C₂₇H₂₇F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 509,2; Encontrado: 509,2.

Ejemplo 7

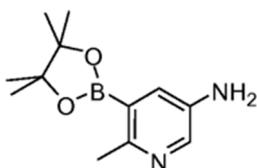
60 **6'-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona**

65 **[0238]**



Paso 1: 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina

[0239]



[0240] Una mezcla agitada de 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina (0,100 g, 0,535 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (0,136 g, 0,535 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con diclorometano (1: 1) (42 mg, 0,051 mmol) y acetato de potasio (0,150 g, 1,53 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 mL) se calentó a 110°C. Después de 2 horas, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con DCM (3 X 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

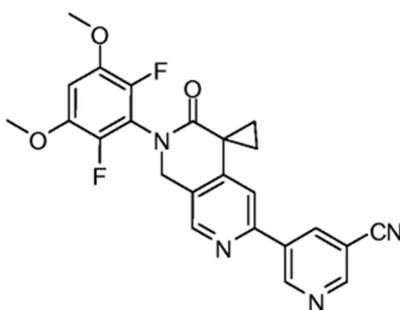
Paso 2: 6'-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0241] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para C₂₄H₂₃F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 453,2; Encontrado: 453,2.

Ejemplo 8

5-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)nicotinonitrilo

[0242]

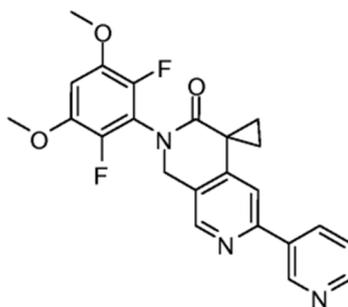


[0243] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 7, paso 1 a 2, con 5-bromonicotinonitrilo reemplazando 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina en el paso 1. LCMS calculada para C₂₄H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 449,1; Encontrado: 449,1.

Ejemplo 9

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

[0244]

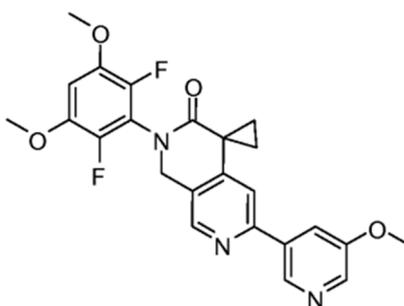


[0245] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con ácido piridin-3-ilborónico reemplazando (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{23}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 424,2; Encontrado: 424,2.

Ejemplo 10

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

[0246]

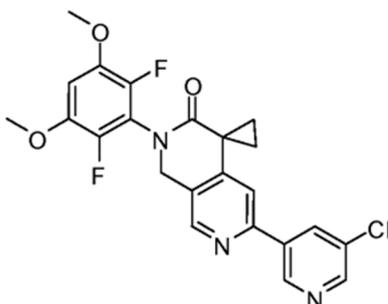


[0247] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina que reemplaza el (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{24}H_{22}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 454,2; Encontrado: 454,1.

Ejemplo 11

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

[0248]



[0249] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{23}H_{19}ClF_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 458,1; Encontrado: 458,1.

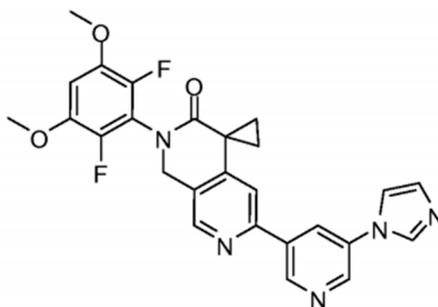
Ejemplo 12

6'-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0250]

5

10



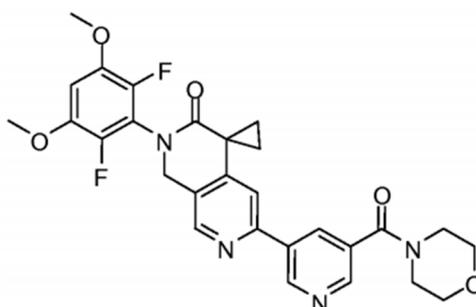
15 **[0251]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 3-(1H-imidazol-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina que reemplaza el (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{26}H_{22}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 490,2; Encontrado: 490,1.

20 **Ejemplo 13 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-3-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona**

[0252]

25

30



35 **[0253]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos por ejemplo 1, paso 7, con reemplazo de morfolino(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metanona (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{28}H_{27}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 537,2; Encontrado: 537,2.

40 **Ejemplo 14**

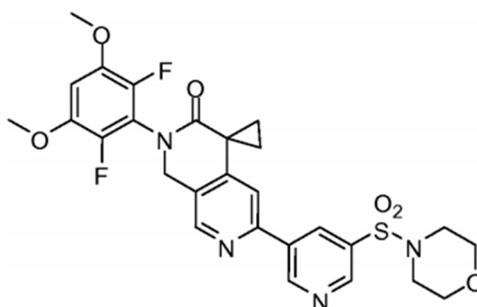
45 **2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(5-(morfolinosulfonil)piridin-3-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona**

[0254]

45

50

55

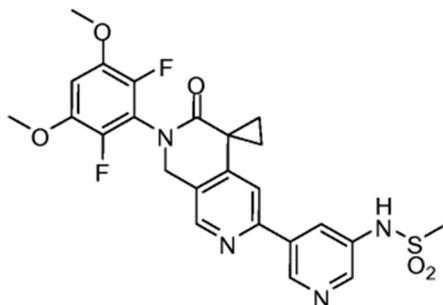


60 **[0255]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ilsulfonil)morfolina que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{27}H_{27}F_2N_4S_6$ $[M+H]^+$ m/z: 573,2; Encontrado: 573,2.

65 **Ejemplo 15**

N-(5-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)piridin-3-il)metanosulfonamida

[0256]

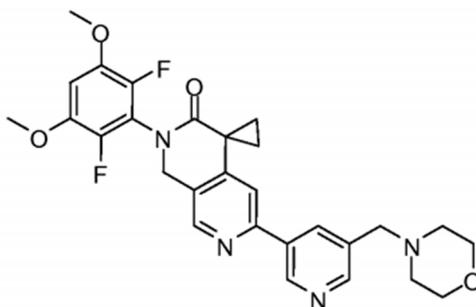


15 [0257] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con N-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metanosulfonamida que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{24}H_{23}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 517,1; Encontrado: 517,1.

Ejemplo 16

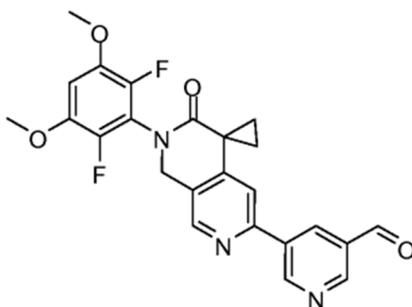
20 **2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(5-(morfolinometil)piridin-3-ilo)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona**

[0258]



35 *Paso 1: 5-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)nicotinaldehído*

[0259]



55 [0260] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con sustitución de N5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinaldehído (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{24}H_{20}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 452,1; Encontrado: 452,1.

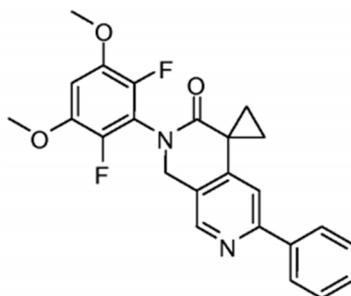
60 *Paso 2: 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(5-(morfolinometil)piridin-3-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona*

65 [0261] A una solución agitada de 5-[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-6'-il]nicotinaldehído (20 mg, 0,04 mmol) y morfolina (7,7 μ L, 0,088 mmol) en cloruro de metileno (5,0 ml), se añadió ácido acético (0,198 ml, 3,49 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (18,7 mg, 0,0884 mmol). Después de otra hora, los volátiles se eliminaron y el residuo se purificó en HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (10 mg) como su sal de TFA. LCMS calculada para $C_{28}H_{29}F_2N_4O_4$ (M + H) + m/z: 523,2; Encontrado: 523,2.

Ejemplo 17

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

[0262]

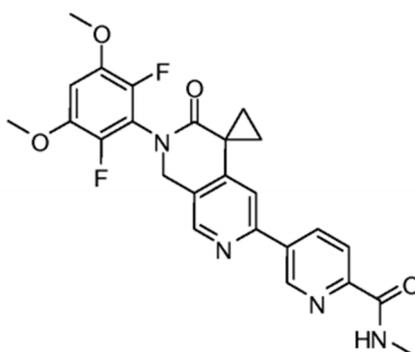


[0263] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, reemplazando ácido fenilborónico (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{24}H_{21}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 423,2; Encontrado: 423,1.

Ejemplo 18

5-(2'-((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-N-metilpicolinamida

[0264]

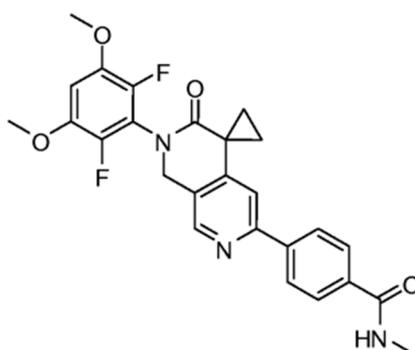


[0265] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida reemplazando (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{25}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 481,2; Encontrado: 481,1.

Ejemplo 19

4-(2'-((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-N-metilbenzamida

[0266]

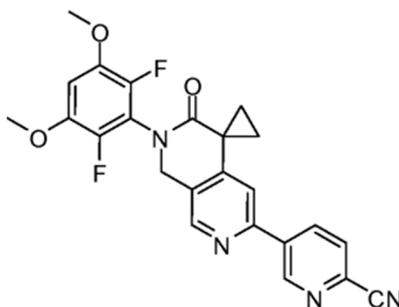


[0267] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 4-(metilcarbamoil)ácido fenilborónico reemplazando el (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{26}H_{24}F_2N_3O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 480,2; Encontrado: 480,2.

5 Ejemplo 20

5-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)picolinonitrilo

10 **[0268]**

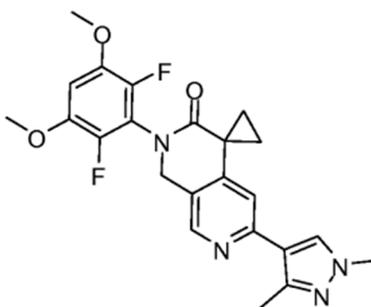


15
20
25 **[0269]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{24}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 449,1; Encontrado: 449,1.

Ejemplo 21

30 **2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona**

35 **[0270]**



40
45
50 **[0271]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 441,2; Encontrado: 441,2. 1H RMN (500 MHz, dmsO) δ 8,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,71-1,73 (m, 2H), 1,55-1,57 (m, 2H).

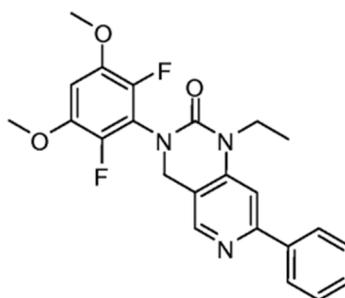
Ejemplo 22

55 **3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-fenil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2 (1H)-ona**

60 **[0272]**

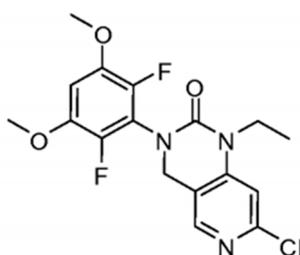
65

65



Paso 1: 7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0273]



[0274] a una solución de trifosgeno (344 mg, 1,16 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml, 190 mmol) a 0°C se añadió primero piridina (0,250 ml, 3,09 mmol). La mezcla se agitó luego a 0°C durante 10 minutos, y se añadió una solución de N-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxi anilina (900 mg, 2,58 mmol) en CH_2Cl_2 (8,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se añadió etilamina en THF (2,0 M, 6,4 ml, 13 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (920 μL , 5,3 mmol). Después, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 (aq), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el intermedio bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

[0275] El producto intermedio bruto obtenido de la etapa anterior se disolvió primero en DMF (20 ml), y se añadió Cs_2CO_3 (1,70 g, 5,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a 95°C durante 5 horas hasta su finalización, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El material resultante se purificó por cromatografía en columna (25% a 55% de EtOAc en hexanos) para dar el producto como un sólido ligeramente amarillo. LC-MS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 384,1; encontrado 384,1.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-fenil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

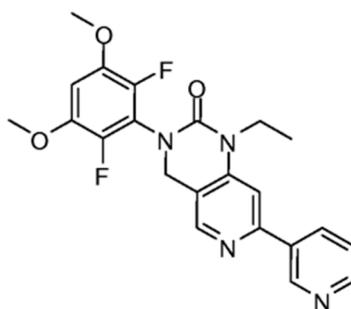
[0276] Una mezcla de 7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (35,0 mg, 0,0912 mmol), carbonato de sodio (19,3 mg, 0,18 mmol), ácido fenilborónico (16,7 mg, 0,14 mmol), y Pd-127 (6,9 mg, 0,0091 mmol) en *tert*-butil alcohol (1,0 ml) y agua (1,0 ml) primero se desgasificó con nitrógeno, y luego se agitó y calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 1,5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El material resultante se purificó mediante LC/MS preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 426,2; encontrado 426,1.

Ejemplo 23

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0277]

5



10

[0278] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 22, paso 2, con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina reemplazando ácido fenilborónico. LC/MS calculada para $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,2; Encontrado: 427,1.

15

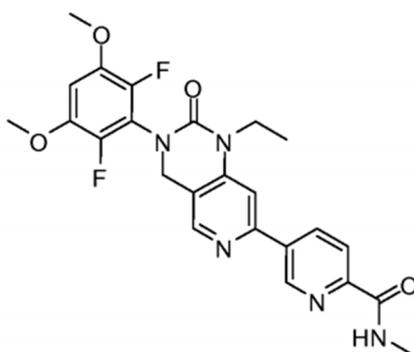
Ejemplo 24

20

5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-ilo)-N-metilpicolinamida

[0279]

25



30

35

[0280] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 21, paso 2, con N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida reemplazando el ácido fenilborónico. LC/MS calculada para $C_{24}H_{24}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 484,2; Encontrado: 484,1.

40

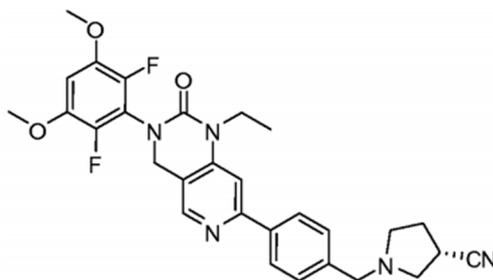
Ejemplo 25

45

(S)-1-(4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-ilo)encil)pirrolidina-3-carbonitrilo

[0281]

50



55

60

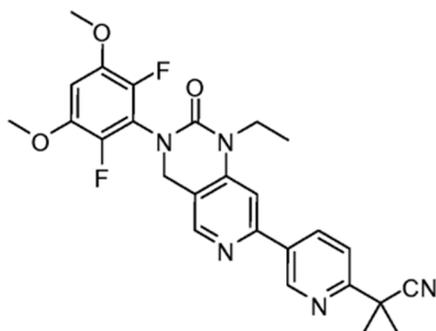
[0282] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 22, paso 2, con (S)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina-3-carbonitrilo en sustitución del ácido fenilborónico. LC/MS calculada para $C_{29}H_{30}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 534,2; Encontrado: 534,2.

65

Ejemplo 26

2-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo

[0283]

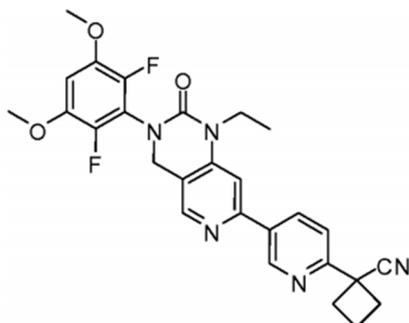


[0284] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 22, paso 2, con 2-metil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)propanonitrilo en sustitución del ácido fenilborónico. LC/MS calculada para $C_{26}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 494,2; Encontrado: 494,2.

Ejemplo 27

1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo

[0285]

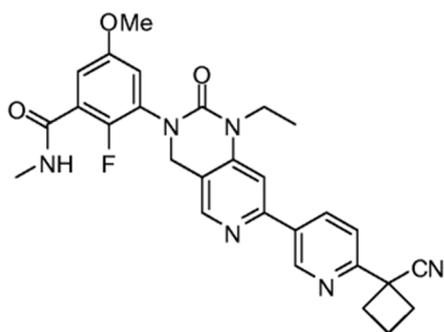


[0286] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 22, paso 2, con 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo que reemplaza al ácido fenilborónico. LC/MS calculada para $C_{27}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 506,2; Encontrado: 506,2. 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,34 - 9,32 (m, 1H), 8,55 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,06 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,91 (s, 6H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,79 - 2,73 (m, 2H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 28

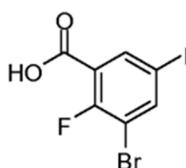
3-(7-(6-(1-cianociclobutil)piridin-3-il)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-3(4H)-ilo)-2-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida

[0287]



Paso 1: 3-bromo-2-fluoro-5-ácido yodobenzoico

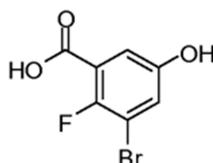
[0288]



[0289] A una mezcla de 3-bromo-2-fluoro-5-ácido yodobenzoico (1,50 g, 6,85 mmol) en ácido sulfúrico (5,0 ml) a 0°C se añadió N-yodosuccinimida (1,62 g, 7,19 mmol) en porciones. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego con agua fría, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó al vacío para dar el producto como un sólido blanco, que se usó directamente en el siguiente paso (2,36 g, 91%) LC-MS calculado para $C_7H_4BrFO_2$ $[M+H]^+$ m/z: 344,8; encontrado 344,7.

Paso 2: 3-bromo-2-fluoro-5-ácido hidroxibenzoico

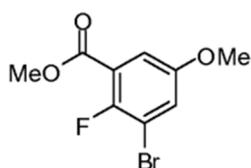
[0290]



[0291] Una mezcla de 3-bromo-2-fluoro-5-ácido yodobenzoico (2,15 g, 6,23 mmol), óxido de cobre (I) (130 mg, 0,94 mmol) y NaOH (1,25 g, 31,2 mmol) en agua (20 ml) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se acidificó con HCl2M (ac.) a ~pH1, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para dar el producto como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa (1,41 g, 96%). LC-MS calculado para $C_7H_5BrFO_3$ $[M+H]^+$ m/z: 234,9; encontrado 234,9.

Paso 3: 3-bromo-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo

[0292]

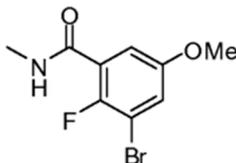


[0293] A una solución de 3-bromo-2-fluoro-5-ácido hidroxibenzoico (4,88 g, 20,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente se añadió primero K_2CO_3 (8,60 g, 62,3 mmol), seguido de MeI (2,84 ml, 45,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó luego usando cromatografía en columna (EtOAc del 0% al 30% en hexanos) para dar el producto

como un sólido amarillo (4,87 g, 89%). LCMS calculada para $C_9H_9BrFO_3$ $[M+H]^+$ m/z: 263,0; encontrado 263,0.

Paso 4: 3-bromo-2-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida

5 **[0294]**



10

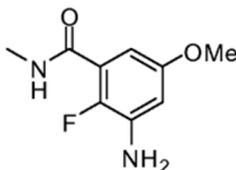
15 **[0295]** Una mezcla de 3-bromo-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (200 mg, 0,76 mmol) en metanol (7,5 ml)/agua (2,5 ml) a temperatura ambiente se añadió NaOH (152 mg, 3,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió HCl 1,0 M en agua (4,56 ml, 4,56 mmol). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el ácido carboxílico intermedio, que se usó directamente en la siguiente etapa.

20 **[0296]** El ácido carboxílico obtenido en la etapa anterior se disolvió en CH_2Cl_2 (7,5 ml) y reactivo BOP (404 mg, 0,912 mmol), 2,0 M de metilamina en THF (1,52 ml, 3,04 mmol), y Et_3N (0,424 ml, 3,04 mmol) se añadieron secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de que se inactivó con agua, y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (EtOAc del 0% al 50% en hexanos) para dar el producto como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_9H_{10}BrFNO_2$ $[M+H]^+$ m/z: 262,0; encontrado 262,0.

25

Paso 5: 3-amino-2-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida

30 **[0297]**



35

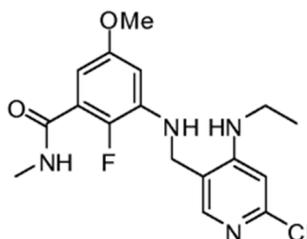
40 **[0298]** Una mezcla de 3-bromo-2-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida (205 mg, 0,78 mmol), benzofenona imina (157 μL , 0,94 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (45 mg, 0,078 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (36 mg, 0,039 mmol), y Cs_2CO_3 (381 mg, 1,17 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se purgó con nitrógeno, y se agitó a 95°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (25% a 55% EtOAc en hexanos) para dar el intermedio de imina, que se usó directamente en el siguiente paso.

45 **[0299]** El intermedio de imina obtenido de la etapa anterior se disolvió en THF (3,0 ml) y se añadió HCl 1,0 M en agua (1,0 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó con solución saturada $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía en columna (0% a 10% de MeOH en CH_2Cl_2) para dar el producto como un sólido amarillo (132 mg, 85% en dos etapas). LC-MS calculado para $C_9H_{12}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 199,1; encontrado 199,1.

50

Paso 6: 3-([6-cloro-4-(etilamino)piridin-3-il]metil)amino)-2-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida

55 **[0300]**



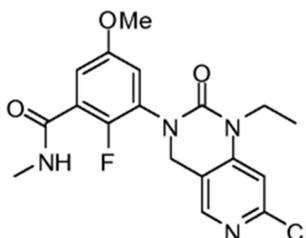
60

65 **[0301]** A una solución de 3-amino-2-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida (132 mg, 0,66 mmol) y 6-cloro-4-(etilamino)nicotinaldehído (147 mg, 0,80 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) a temperatura ambiente se añadió primero ácido

trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (211 mg, 1,00 mmol) en cuatro porciones durante un período de 2 horas. La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hora adicional antes de apagarse con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó usando cromatografía en columna (EtOAc del 0% al 60% en hexanos) para dar el producto como un sólido amarillo (171 mg, 70%). LC-MS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 367,1; encontrado 367,1.

Paso 7: 3-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-3(4H)-il)-2-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida

[0302]



[0303] A una solución de 3-((6-cloro-4-(etilamino)piridin-3-il)metil)amino)-2-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida (131 mg, se añadió 0,36 mmol) en THF (5,0 ml) a temperatura ambiente Et_3N (200 μL , 1,4 mmol), seguido de trifosgeno (85 mg, 0,28 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió NaOH 1,0 M en agua (1,4 ml, 1,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante otra hora antes de extraerse con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el producto como un aceite incoloro (137 mg, 98%). LC-MS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 393,1; encontrado 393,1.

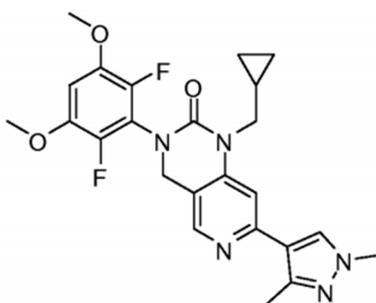
Paso 8: 3-(7-(6-(1-cianociclobutil)piridin-3-il)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-3(4H)-ilo)-2-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida

[0304] Una mezcla de 3-(7-cloro-1-etil-2-oxo-1,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-3(2H)-il)-2-fluoro-5-metoxi-N-metilbenzamida (20 mg, 0,051 mmol), [1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (7,7 mg, 0,010 mmol), Na_2CO_3 (11 mg, 0,10 mmol) y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]ciclobutanocarbonitrilo (22 mg, 0,076 mmol) en agua (1,0 mL)/t-BuOH (1,0 mL) se purgó con nitrógeno y se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron en HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LC-MS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 515,2; encontrado 515,2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,34 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 5,9, 3,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 4,9, 3,3$ Hz, 1H), 4,87 (s, 3H), 4,05 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,89 - 2,66 (m, 6H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 2,09 (ddd, $J = 20,4, 9,0, 5,4$ Hz, 1H), 1,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 29

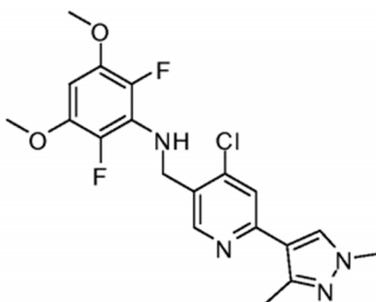
1-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0305]



Paso 1: N-[[4-cloro-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina

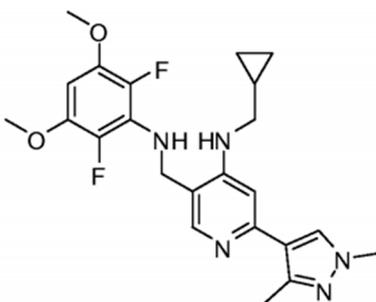
[0306]



[0307] N-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (1,58 g, 4,52 mmol), 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,00 g, 4,52 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (520 mg, 0,45 mmol) y carbonato de potasio (2,50 g, 18,1 mmol) en un vial se disolvieron en una mezcla de agua (7,1 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (acetato de etilo al 50-100% en hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,55 g, 31,6 mmol). LC-MS calculado para $C_{19}H_{19}ClF_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 409,1, encontrado 409,1.

Paso 2: N-(ciclopropilmetil)-5-((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilamino)metil)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-amina

[0308]



Condiciones A:

[0309] Una solución de N-[[4-cloro-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (50,0 mg, 0,122 mmol), (2'-aminobifenil-2-il) (cloro) [dodiclohexil (2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosforanil]paladio (10 mg, 0,01 mmol), *tert*-butóxido de sodio (21 mg, 0,22 mmol) y ciclopropil metilamina (15,6 μ L, 0,183 mmol) en 1,4-dioxano (700 ml) se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se usó directamente en el siguiente paso. LC-MS calculado para $C_{23}H_{28}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 444,2, encontrado 444,2.

Condiciones B:

[0310] Una solución de N-[[4-cloro-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (50,0 mg, 0,122 mmol), (2'-aminobifenil-2-il) (cloro)[dodiclohexil (2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosforanil]paladio (10 mg, 0,01 mmol), carbonato de cesio (71 mg, 0,366 mmol) y ciclopropilmetilamina (15,6 μ L, 0,183 mmol) en *tert*-butanol (800 μ L) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se usó directamente en el siguiente paso.

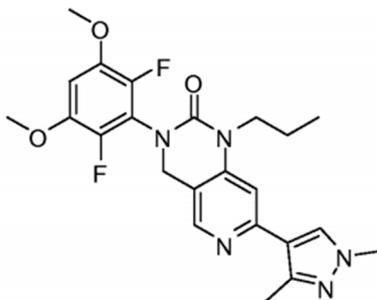
Paso 3: 1-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0311] El residuo bruto de la etapa anterior se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 ml). Se añadió trietilamina (68,2 μ L, 0,489 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió trifosgeno (36,3 mg, 0,122 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se inactivó con 1 N NaOH y se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto bruto se purificó en HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (22 mg) como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{24}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 470,2, encontrado 470,2.

Ejemplo 30

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-propil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0312]

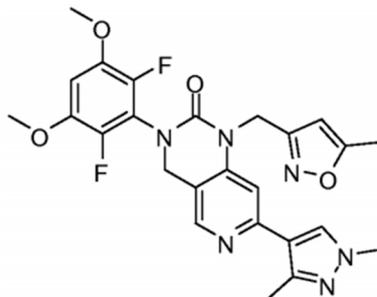


[0313] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (Condición A) y paso 3, con N-propil amina reemplazando la ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 458,2; Encontrado: 458,2.

Ejemplo 31

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

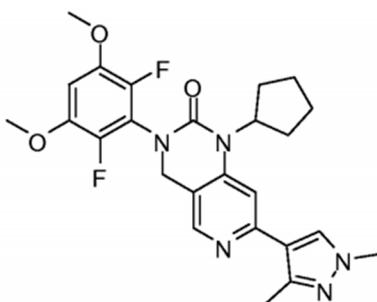
[0314]



[0315] Este compuesto se preparó usando procedimiento análogo a los del ejemplo 29, paso 2 (condición B) y paso 3, con 1-(5-metilisoxazol-3-il)metanamina reemplazando la ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculado para $C_{25}H_{25}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 511,2; Encontrado: 511,1. 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 32 1-ciclopentil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0316]

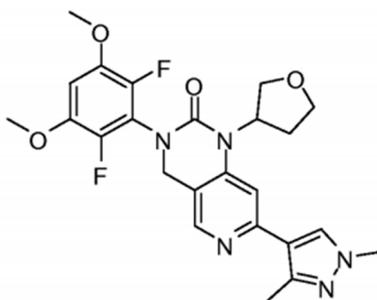


[0317] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (Condición A) y paso 3, con ciclopentilamina reemplazando a la ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculado para $C_{25}H_{28}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 484,2; Encontrado: 484,2.

5 Ejemplo 33

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidrofurano-3-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

10 **[0318]**



15

20

[0319] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (condición A) y paso 3, con tetrahidrofurano-3-amina (sal de HCl) que reemplaza la ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculada para $C_{24}H_{26}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 486,2; Encontrado: 486,2.

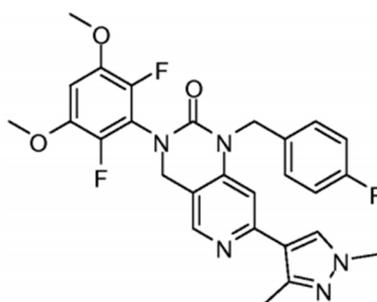
25

Ejemplo 34

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-fluorobencil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

30

[0320]



35

40

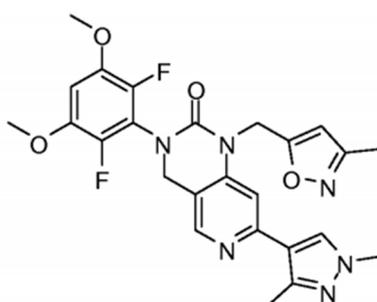
45

[0321] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (condición A) y paso 3, con 4-fluorobencilamina reemplazando la ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculada para $C_{27}H_{25}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 524,2; Encontrado: 524,1.

Ejemplo 35 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

50

[0322]



55

60

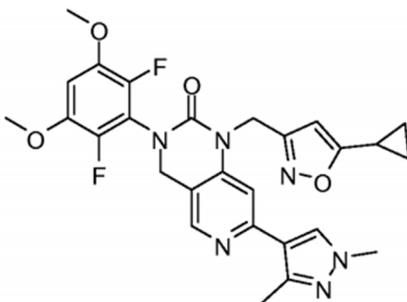
65

[0323] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (condición B) y paso 3, con 1-(3-metilisoxazol-5-il)metanamina sustitución de ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculada para $C_{25}H_{25}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 511,2; Encontrado: 511,2.

5 Ejemplo 36

1-((5-ciclopropilisoxazol-3-il)metil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

10 **[0324]**

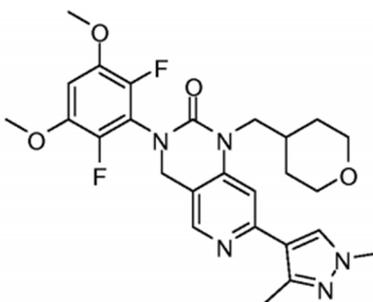


15
20
25 **[0325]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogo a los del ejemplo 29, paso 2 (Condición B) y paso 3, con 1-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)metanamina reemplazando la ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculado para $C_{27}H_{27}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 537,2; Encontrado: 537,2.

30 Ejemplo 37

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahydro-2H-piran-4-ilo)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

35 **[0326]**



40
45
50 **[0327]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (condición A) y paso 3, con 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina sustitución de ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculada para $C_{26}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 514,2; Encontrado: 514,2.

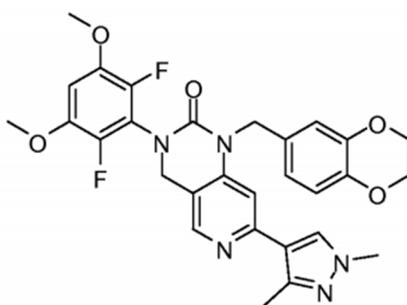
55 Ejemplo 38

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

60 **[0328]**

65

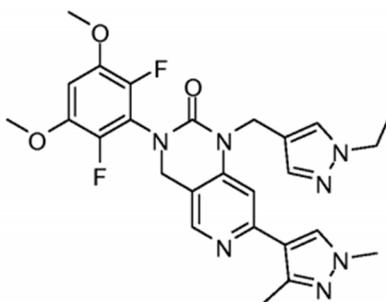
65



[0329] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (Condición B) y paso 3, con 1-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)metanamina en sustitución de la ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculado para $C_{29}H_{28}F_2N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 564,2; Encontrado: 564,2.

Ejemplo 39 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-yl)-1-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0330]

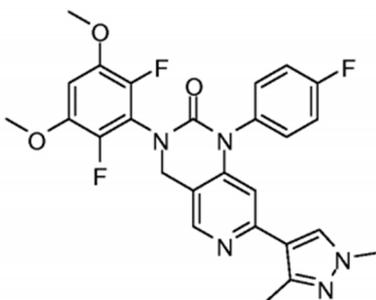


[0331] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (Condición B) y el paso 3, con 1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)metanamina ciclopropilmetilamina sustituyendo en el paso 2. LCMS calculada para $C_{26}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 524,2; Encontrado: 524,1. 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,11 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,08 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,93 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 40

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0332]



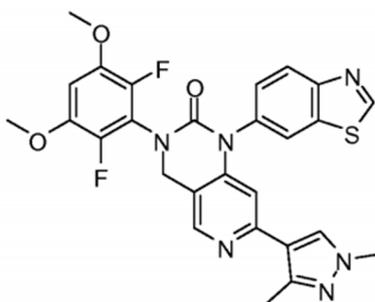
[0333] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (Condición A) y paso 3, con 4-fluoro anilina reemplazando la ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculada para $C_{26}H_{23}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 510,2; Encontrado: 510,1. 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,09 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Ejemplo 41

1-(1,3-benzotiazol-6-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-

d]pirimidin-2(1H)-ona

[0334]

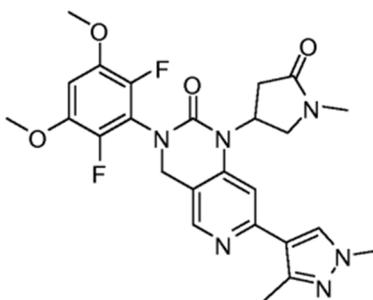


[0335] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos por ejemplo 29, paso 2 (condición B) y paso 3, con 1,3-benzotiazol-6-amina reemplazando la ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculado para $C_{27}H_{23}F_2N_6O_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 549,1; Encontrado: 549,1.

Ejemplo 42

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-metil-5-oxopirrolidin-3-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0336]

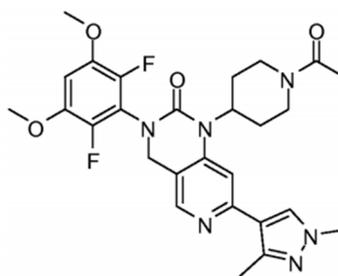


[0337] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (condición B) y paso 3, con 4-amino-1-metilpirrolidin-2-ona reemplazando ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculada para $C_{25}H_{27}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 513,2; Encontrado: 513,2.

Ejemplo 43

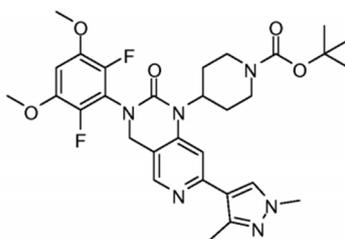
1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0338]



Paso 1: 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

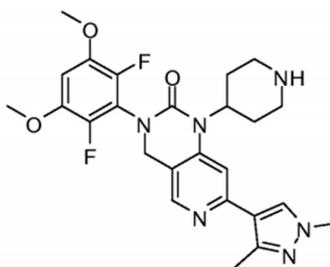
[0339]



[0340] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (condición B) y paso 3, con 4-amino-1-metilpirrolidina-2-ona con sustitución de ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculada para $C_{30}H_{37}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 599,3; Encontrado: 599,2.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0341]



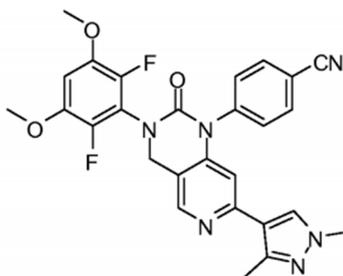
[0342] Al residuo crudo del paso 1 se le añadió metanol (1 ml) y HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró. El producto bruto se purificó en HPLC prep. (PH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (24 mg) como su sal bis-TFA. LCMS calculada para $C_{25}H_{29}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 499,2; Encontrado: 499,2.

Paso 3: 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0343] El producto del paso 2 (9,8 mg, 0,0135 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (200 μ l) y piridina (5,5 μ l). Se añadieron 0,0675 mmol), seguido de cloruro de acetilo (2,9 μ l, 0,0405 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se purificó en HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (5 mg) como su sal de TFA. LCMS calculada para $C_{27}H_{31}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 541,2; Encontrado: 541,2.

Ejemplo 44 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzocnitrilo

[0344]



[0345] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (Condición A) y el paso 3, con 4-aminobenzonitrilo con sustitución de ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculada para $C_{27}H_{23}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 517,2; Encontrado: 517,1. 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,45 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

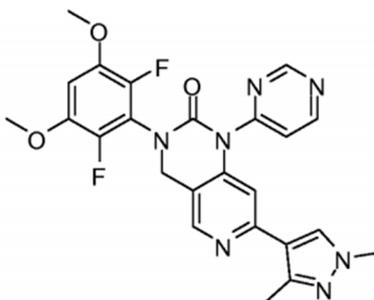
Ejemplo 45

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-pirimidin-4-il-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

5 [0346]

10

15



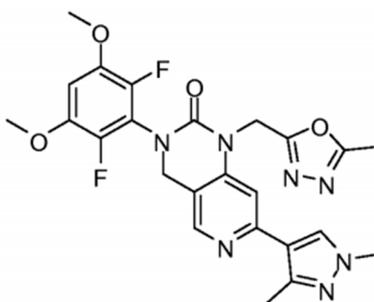
20 [0347] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (condición A) y paso 3, con 5-aminopirimidina reemplazando la ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculada para $C_{24}H_{22}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 494,2; Encontrado: 494,1. 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,32 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 9,09 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 5,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

25 **Ejemplo 46****3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona**

30 [0348]

35

40



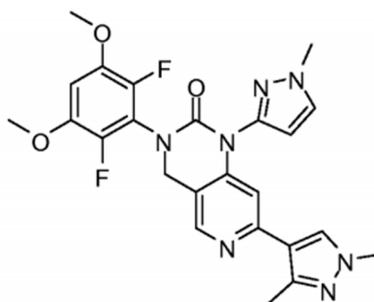
45 [0349] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (Condición B) y paso 3, con 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanamina reemplazando la ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculada para $C_{24}H_{24}F_2N_7O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 512,2; Encontrado: 512,2. 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

50 **Ejemplo 47****3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona**

55 [0350]

60

65

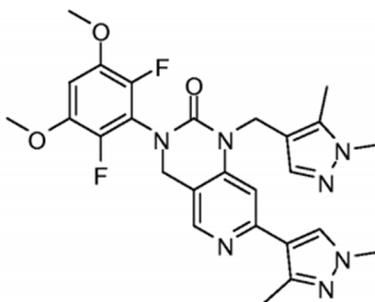


[0351] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (condición B) y paso 3, con 1-metil-1H-pirazol-4-amina sustituyendo ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculada para $C_{24}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 496,2; Encontrado: 496,2. 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,46 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ejemplo 48

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0352]

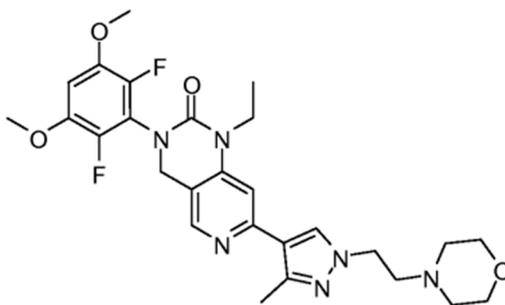


[0353] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 29, paso 2 (Condición B) y el paso 3, con 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanamina reemplazando la ciclopropilmetilamina en el paso 2. LCMS calculado para $C_{26}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 524,2; Encontrado: 524,2. 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 49

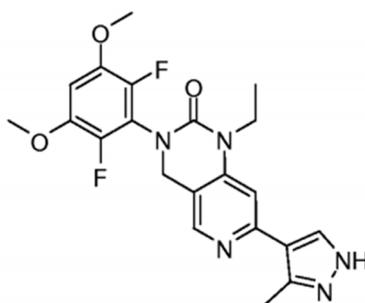
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0354]



Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0355]



[0356] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 22, paso 2, con 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol que reemplaza el ácido fenilborónico. LCMS calculada para $C_{21}H_{21}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 430,2; Encontrado: 430,2.

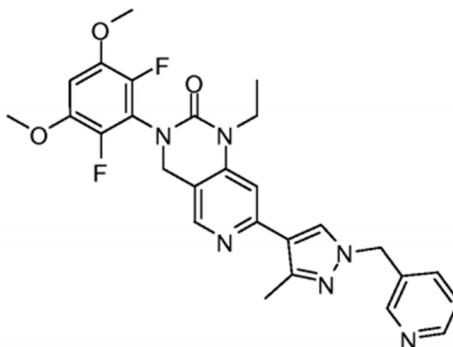
Paso 2: 3-(2, 6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

5 **[0357]** Una mezcla de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (170,0 mg, 0,3959 mmol), carbonato de cesio (520,0 mg, 1,6 mmol) e hidrocloreto de bromuro de 2-(4-morfolina)etilo (164,0 mg, 0,712 mmol) en acetonitrilo (5,0 ml) se agitó y calentó a 90°C durante 12 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El material resultante se purificó mediante LC/MS preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para C₂₇H₃₃F₂N₆O₄ [M+H]⁺ m/z: 543,2; encontrado 543,2. ¹H RMN (500 MHz, dmsO) δ 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,55 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H). Nota: las señales para los 8 protones en la morfolina eran muy amplias y ocultas en la línea de base.

Ejemplo 50

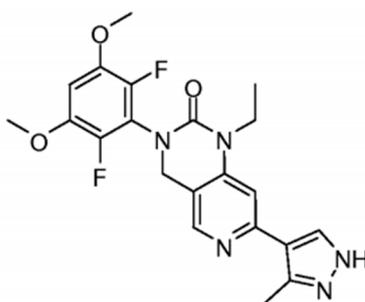
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0358]



Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0359]



55 **[0360]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 22, paso 2, con 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol que reemplaza el ácido fenilborónico. LCMS calculada para C₂₁H₂₂F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z: 430,2; Encontrado: 430,2.

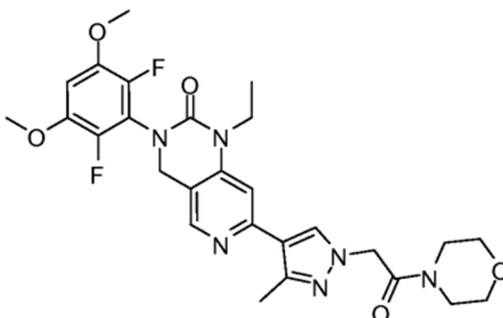
Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

60 **[0361]** Una mezcla de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (20,0 mg, 0,0466 mmol), carbonato de cesio (61,3 mg, 0,1883 mmol) y bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (21,2 mg, 0,0838 mmol) en acetonitrilo (0,6 ml) se agitó y calentó a 90°C durante 12 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El material resultante se purificó mediante LC/MS preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para C₂₇H₂₆F₂N₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 521,2; encontrado 521,2.

Ejemplo 51

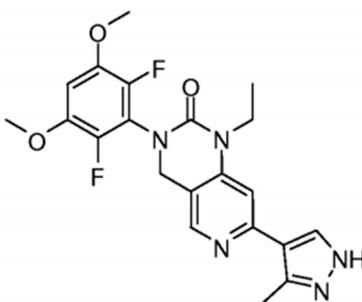
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0362]



Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0363]



[0364] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 22, paso 2, con 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en sustitución del ácido fenilborónico. LCMS calculada para $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 430,2; Encontrado: 430,2.

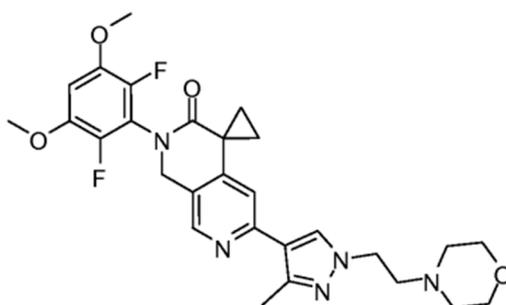
Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0365] Una mezcla de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (20,0 mg, 0,0466 mmol), carbonato de cesio (61,3 mg, 0,1883 mmol) y 2-cloro-1-morfolinoetanona (13,7 mg, 0,0838 mmol) en acetonitrilo (0,6 ml) se agitó y calentó a 90°C durante 12 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El material resultante se purificó mediante LC/MS preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para $C_{27}H_{31}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 557,2; encontrado 557,2.

Ejemplo 52

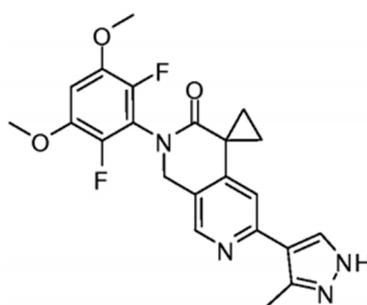
2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0366]



Paso 1: 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0367]



[0368] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol que reemplaza al (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LC/MS calculada para $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,1; Encontrado: 427,1.

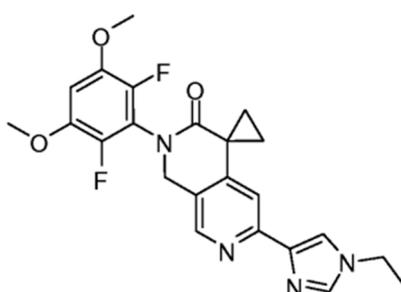
Paso 2: 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'(2'H)-ona

[0369] Una mezcla de 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona (17,0 mg, 0,0399 mmol), carbonato de cesio (40,0 mg, 0,1 mmol) y clorhidrato de bromuro de etilo 2-(4-morfolina) (23,0 mg, 0,1 mmol) en acetonitrilo (0,5 mL) se agitó y calentó a 90°C durante 12 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El material resultante se purificó mediante LC/MS preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para $C_{28}H_{31}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 540,2; encontrado 540,2. 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,14 - 6,98 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,49 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,73 - 3,49 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,86 - 1,64 (m, 2H), 1,56 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H).

Ejemplo 53

2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0370]



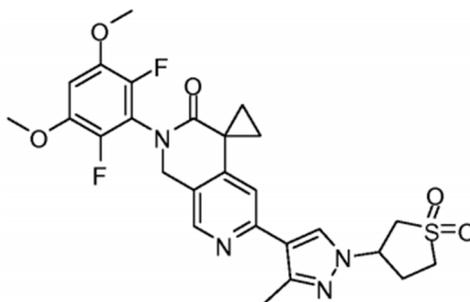
[0371] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos por ejemplo 1, paso 7, con 1-etil-4-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol reemplazando (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 441,2; Encontrado: 441,2.

Ejemplo 54

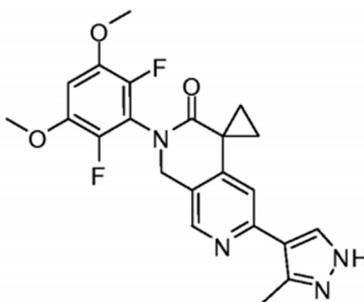
2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-[1-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona

[0372]



Paso 1: 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-[3-metil-1H-pirazol-4-il]-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0373]



[0374] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LCMS calculada para $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,1; Encontrado: 427,1.

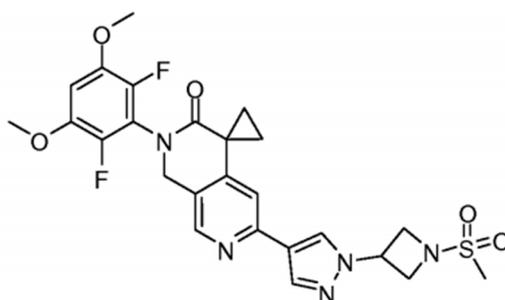
Paso 2: 2'-(2,6 difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-[1-(1,1-dioxidotetrahydro-3-tienil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona

[0375] Una mezcla de 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-[3-metil-1H-pirazol-4-il]-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona (20,0 mg, 0,0469 mmol), carbonato de cesio (40,0 mg, 0,1 mmol) y 3-Bromotetrahidrotiofeno 1,1-dióxido (23,0 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (0,6 ml) se agitó y calentó a 90°C durante 12 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El material resultante se purificó mediante LC/MS preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para $C_{26}H_{27}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 545,2; encontrado 545,2.

Ejemplo 55

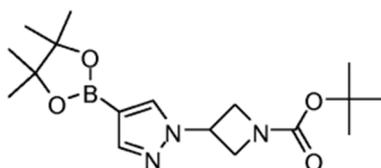
2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-[1-(1-(metilsulfonyl)azetidina-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona

[0376]



Paso 1: *terc-butilo 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato*

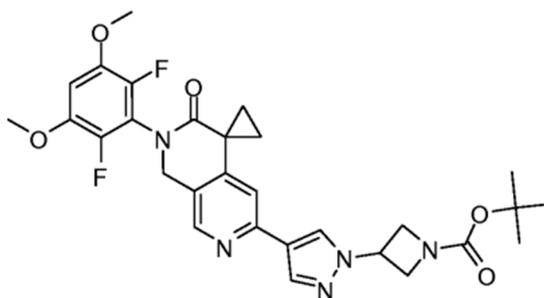
[0377]



[0378] Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (19,4 mg, 0,10 mmol), carbonato de cesio (49,0 mg, 0,15 mmol) y 3-yodoazetidina-1-carboxilato de *terc-butilo* (31,0 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se agitó y calentó a 90°C durante 12 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con DCM (3 X 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: *terc-butil 3-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato*

[0379]



[0380] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc-butilo* que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: *2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(1-(metilsulfonil)azetidid-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona*

[0381] 3-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc-butilo* se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno, 4,0 M en dioxano (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción cruda se concentró y luego se disolvió en DCM (0,6 ml). Después de enfriarse a 0°C, se añadieron lentamente trietilamina (0,023 ml, 0,16 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,010 ml, 0,129 mmol) a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se apagó con aq. NaHCO₃, (2 ml) y extraído con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El material resultante se purificó mediante LC/MS preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para C₂₅H₂₆F₂N₄O₅S [M+H]⁺ m/z: 545,2; encontrado 545,2.

Ejemplo 56

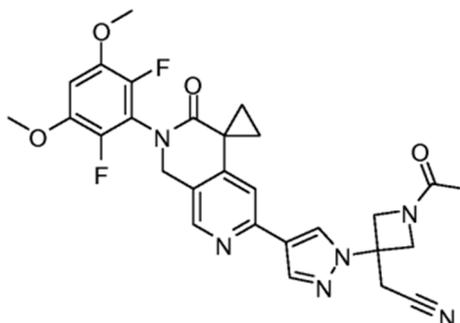
2-(1-acetil-3-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-il) acetonitrilo

[0382]

5

10

15



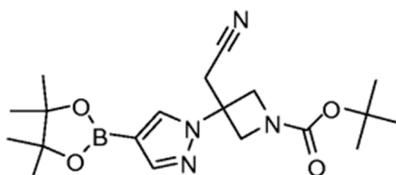
20

Paso 1: 3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0383]

25

30



35

[0384] Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (19,4 mg, 0,10 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,0313 ml, 0,209 mmol) y 3-(cianometileno)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (19,4 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con DCM (3 X 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

40

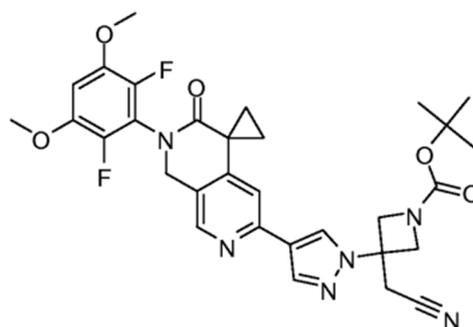
Paso 2: terc-butilo 3-(cianometil)-3-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato

[0385]

45

50

55



60

[0386] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del ejemplo 1, paso 7, con 3-(cianometil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: 2-(1-acetil-3-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-3-il)acetonitrilo

65

[0387] 3-(Cianometil)-3-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-1H-pirazo-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc-butilo* se disolvió en solución de cloruro de

hidrógeno, 4,0 M en dioxano (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. temperatura por 1 hora. La mezcla de reacción cruda se concentró y luego se disolvió en DCM (0,6 ml). Después de enfriar a 0°C, se añadieron lentamente trietilamina (0,015 ml, 0,11 mmol) y cloruro de acetilo (0,010 ml, 0,140 mmol) a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se apagó con aq. NaHCO₃, (2 ml) y extraído con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El material resultante se purificó mediante LC/MS preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para C₂₈H₂₇F₂N₆O₄ [M+H]⁺ m/z: 549,2; encontrado 549,2.

Tabla 5.

| Ejemplo | Método | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|--------|---|------------|-------------------------|
| 57 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridazin-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona: ¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9,48 (dd, J = 5,5, 1,1 Hz, 1H), 9,42 (dd, J = 2,6, 1,1 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). | | 494,2 |
| 58 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 537,2 |
| 59 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona: ¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,37 (s, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,16- 7,07 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). | | 537,2 |
| 60 | A | 3-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzonitrilo | | 517,2 |

(continuación)

| Ejemplo | Método | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|--------|---|------------|-------------------------|
| 61 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 494,2 |
| 62 | B | 4-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)metil)-N-metilbenzamida | | 563,2 |
| 63 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(isoquinolin-7-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 543,2 |
| 64 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((5- etilisoxazol-3-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 525,2 |
| 65 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirimidin-4-ilmetil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 508,2 |
| 66 | A | 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-2-fluorobenzonitrilo | | 535,2 |
| 67 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((5- etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d] pirimidin-2(1H)-ona | | 526,2 |

(continuación)

| Ejemplo | Método | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|--------|--|------------|-------------------------|
| 68 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 521,2 |
| 69 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona: ¹ H RMN (600 MHz, DMSO) δ 8,74 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). | | 507,2 |
| 70 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirazin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 494,2 |
| 71 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil) piperidin-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 577,2 |
| 72 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-ilo)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 510,2 |
| 73 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-7-(1,3-dimetil-1H pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 542,2 |

(continuación)

| Ejemplo | Método | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|--------|---|------------|-------------------------|
| 74 | B | 5-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)metil)picolinonitrilo | | 532,2 |
| 75 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 547,2 |
| 76 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona | | 430,2 |
| 77 | A | 1-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 558,2 |
| 78 | A | 3-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-5-fluorobenzonitrilo | | 535,2 |
| 79 | B | 6-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)nicotinonitrilo | | 518,2 |

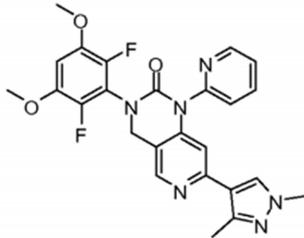
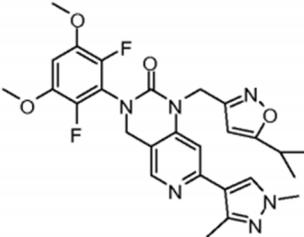
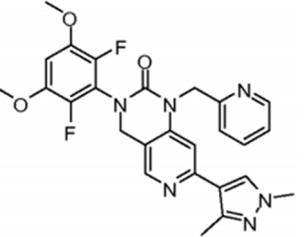
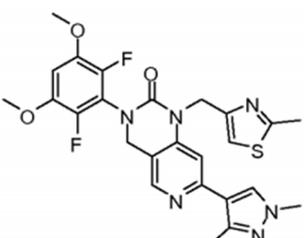
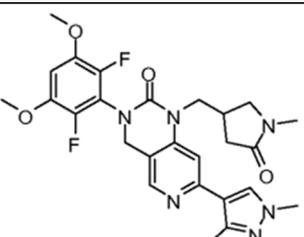
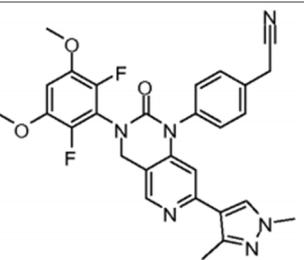
(continuación)

| Ejemplo | Método | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|--------|--|------------|-------------------------|
| 80 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(oxazol-5-ilmetil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 497,2 |
| 81 | A | 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzonitrilo | | 547,2 |
| 82 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((5-metiloxazol-2-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 511,2 |
| 83 | A | 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 456,2 |
| 84 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirimidin-5-ilmetil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 508,2 |
| 85 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirazin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 508,2 |

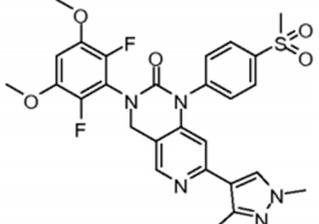
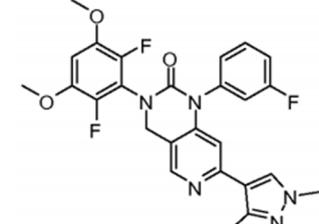
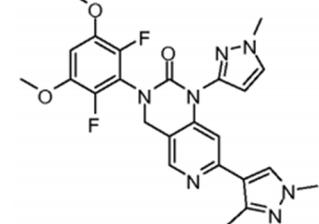
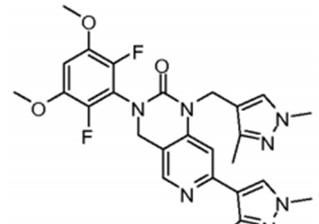
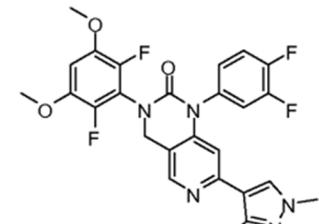
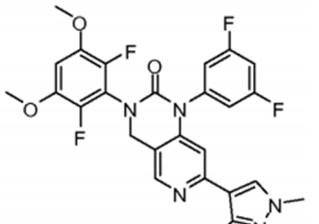
(continuación)

| Ejemplo | Método | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|--------|---|------------|-------------------------|
| 86 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 493,2 |
| 87 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(6-metilpirazin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 508,2 |
| 88 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 508,2 |
| 89 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 573,2 |
| 90 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 458,2 |
| 91 | B | 1-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)ciclopropanocarbonitrilo | | 481,2 |

(continuación)

| Ejemplo | Método | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|--------|--|--|-------------------------|
| 92 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 493,2 |
| 93 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((5-isopropilisoxazol-3-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 539,2 |
| 94 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 507,2 |
| 95 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 527,2 |
| 96 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 527,2 |
| 97 | A | 2-(4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenil)acetoniitrilo |  | 531,2 |

(continuación)

| Ejemplo | Método | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|--------|---|--|-------------------------|
| 98 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 570,2 |
| 99 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 510,2 |
| 100 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 496,2 |
| 101 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 524,2 |
| 102 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3,4-difluorofenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 528,2 |
| 103 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3,5-difluorofenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 528,2 |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

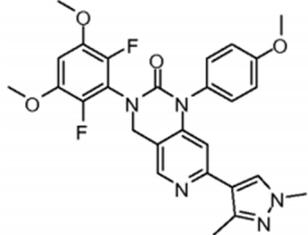
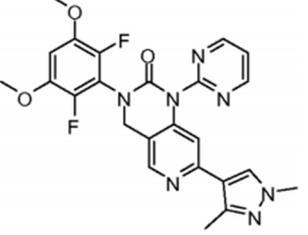
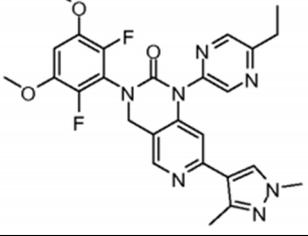
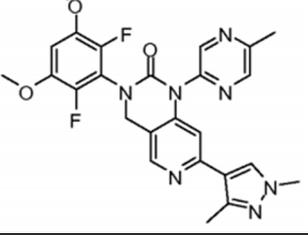
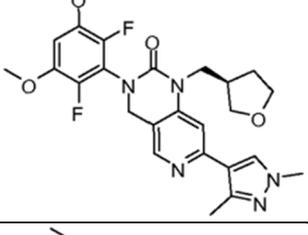
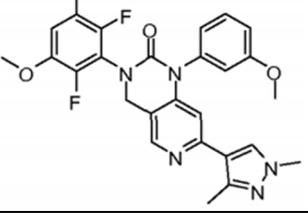
50

55

60

65

(continuación)

| Ejemplo | Método | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|--------|---|--|-------------------------|
| 104 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 522,2 |
| 105 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 494,2 |
| 106 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(5-etilpirazin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 522,2 |
| 107 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(5-metilpirazin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 508,2 |
| 108 | A | (R)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahidrofurano-3-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 500,2 |
| 109 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(3-metoxifenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona |  | 522,2 |

(continuación)

| Ejemplo | Método | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|--------|--|------------|-------------------------|
| 110 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 510,2 |
| 111 | A | 3-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-metilbenzenosulfonamida | | 585,2 |
| 112 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(5-metoxipirazin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 524,2 |
| 113 | A | 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N,N-dimetilbenzamida | | 563,2 |
| 114 | A | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 524,2 |
| 115 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 574,2 |
| 116 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-etoxipiridin-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 551,2 |

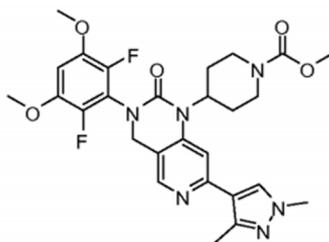
(continuación)

| Ejemplo | Método | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|--------|---|------------|-------------------------|
| 117 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 537,2 |
| 118 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3] triazol-5-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 561,2 |
| 119 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-oxoindolin-5-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 547,2 |
| 120 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-metil-3-oxoisoindolin-5-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 561,2 |
| 121 | B | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 522,2 |

Ejemplo 122

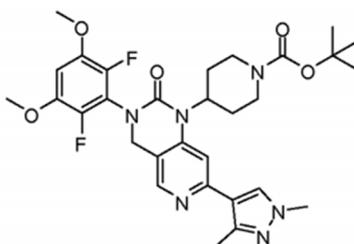
4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato demetilo

[0388]



Paso 1. Preparación de 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

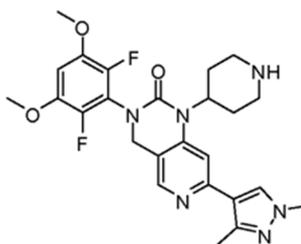
[0389]



[0390] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 29, paso 2* (Condición B) y *Paso 3*, con 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc-butilo* con sustitución de piridina de 4-aminometilo en *el Paso 2*. LCMS calculada para $C_{30}H_{37}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 599,1; Encontrado: 599,1.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0391]



[0392] Al residuo crudo del *Paso 1* anterior se le añadió metanol (1 ml) y 4,0 M HCl 1,4 M-dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró. El producto crudo se purificó en prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (24 mg) como su sal bis-TFA. LCMS calculada para $C_{25}H_{29}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 499,2; Encontrado: 499,1.

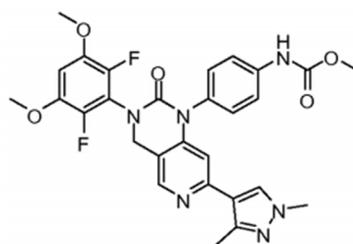
Paso 3. Preparación de 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de metilo

[0393] A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-piperidin-4-il-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (7,00 mg, 0,0140 mmol) en tetrahidrofurano (500 μ l) se añadió N,N-diisopropiletilamina (9,78 μ l, 0,0562 mmol) y clorocromato de metilo (1,63 μ l, 0,0211 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, luego se diluyó con metanol y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA correspondiente. LCMS calculada para $C_{27}H_{31}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 557,2, encontrado 557,2.

Ejemplo 123

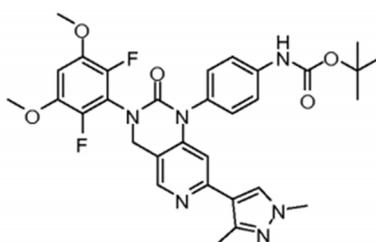
4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenilcarbomato de metilo.

[0394]



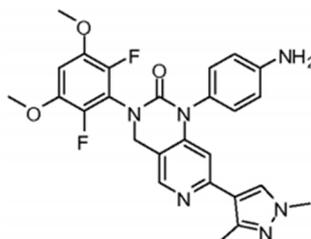
Paso 1. 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxi-fenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazo1-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenilcarbamato de terc-butilo

[0395]



[0396] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 29*, paso 2 (Condición B) y *Paso 3*, con 4-aminofenilcarbamato de terc-butilo reemplazando 4-aminometilpiridina en el *Paso 2*. LCMS calculado para $C_{31}H_{33}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 607,2; Encontrado: 607,2 *Paso 2. Preparación de 1-(4-aminofenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.*

[0397]



[0398] Para el residuo en bruto del *Paso 1* de metanol anterior se añadió (1 ml) y 4,0 M HCl 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol al 0-10% en diclorometano). LCMS calculada para $C_{26}H_{25}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 507,2; Encontrado: 507,2.

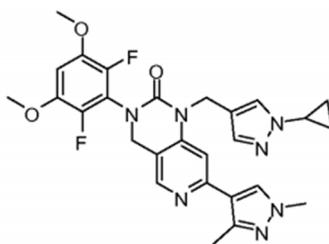
Paso 3. Preparación de 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenilcarbamato de metilo.

[0399] A una solución de 1-(4-aminofenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (7,00 mg, 0,0140 mmol) en tetrahydrofurano (500 μ l) se añadió N,N-diisopropiletilamina (9,78 μ l, 0,0562 mmol) y metilo cloroformiato (1,63 μ l, 0,0211 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, luego se diluyó con metanol y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA correspondiente. LC-MS calculada para $C_{28}H_{27}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 565,2, encontrado 565,2.

Ejemplo 124

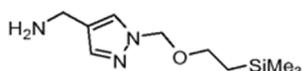
1-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0400]



Paso 1. Preparación de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)metanamina

[0401]



[0402] A una solución de 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió 2,0 M tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (1,11 ml, 2,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó por la adición de 20 μ l de agua, 20 μ l de una solución acuosa de NaOH al 15%, luego 60 μ l adicionales de agua. Después de agitarse durante 1 h adicional, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró.

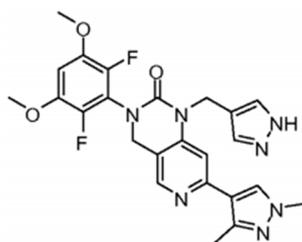
[0403] Al residuo anterior en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió trietilamina (644 μ l, 4,62 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 grados. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (143 μ l, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se volvió a enfriar a 0 grados y se inactivó mediante la adición cuidadosa de 2 ml de agua. La mezcla se lavó con salmuera y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno adicional. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

[0404] El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se añadió azida de sodio (180 mg, 2,77 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se inactivó a 0 grados mediante la adición de 1,5 ml de agua. La mezcla se diluyó con éter dietílico y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó luego con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró.

[0405] El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se añadió resina de trifetilfosfina unida (924 mg, 2,77 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, luego se añadió una mezcla 4: 1 de dioxano: agua (1,5 ml en total) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La resina se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para producir el compuesto deseado, que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS calculado para $C_{10}H_{22}N_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z: 228,2, encontrado 228,2.

Paso 2. Preparación de 1-((1H-pirazol-4-il)metil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0406]



[0407] A una mezcla de N-[[4-cloro-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (50 mg, 0,1 mmol), 1-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-il)metanamina (41,7 mg, 0,183 mmol), (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)[diciclohexil (2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosforanil]paladio (9,5 mg, 0,012 mmol) y carbonato de cesio (120 mg, 0,367 mmol) se añadió alcohol terc-butílico (2 ml) y el recipiente de reacción evacuado y llenado nuevamente con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó entonces a 100 grados durante la noche, momento en el que LCMS mostró una conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró.

[0408] El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2,2 ml) y trietilamina (68,2 μ L, 0,489 mmol) se añadió. Después de enfriar a 0 grados, se añadió trifosgeno (36,3 mg, 0,122 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h, luego se inactivó mediante la adición de 1N NaOH y se agitó durante 1h adicional. La mezcla se extrajo luego con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró.

[0409] El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (1,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis de LCMS mostró la conversión completa al producto deseado. La mezcla se concentró, luego se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 50-100% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un polvo marrón. LC-MS calculado para $C_{24}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 496,2, encontrado 496,2.

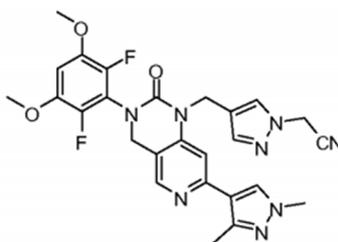
Paso 3. Preparación de 1-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.

[0410] Una mezcla de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (10 mg, 0,02 mmol), ácido ciclopropilborónico (6,93 mg, 0,0807 mmol), carbonato de sodio (8,56 mg, 0,0807 mmol), Se disolvieron diacetato de cobre (II) (7,33 mg, 0,0404 mmol) y 2,2'-bipiridina (6,30 mg, 0,0404 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 μ l) y la mezcla se calentó a 95 grados durante la noche. La mezcla se diluyó con metanol y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{27}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 536,2, encontrado 536,2.

Ejemplo 125

2-(4-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)metil)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo

[0411]

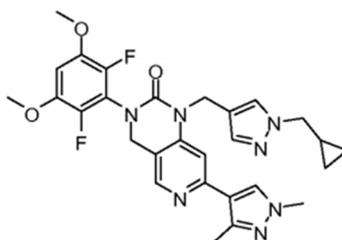


[0412] A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (*Ejemplo 124, Paso 2*; 17 mg, 0,034 mmol) en N,N-dimetilformamida (500 μ l) a 0 grados se añadió hidruro de sodio (4,12 mg, 0,172 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C. grados por 10 minutos. Luego se añadió bromoacetonitrilo (23,9 μ l, 0,343 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con metanol y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA correspondiente. LC-MS calculado para $C_{26}H_{25}F_2N_8O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 535,2, encontrado 535,2.

Ejemplo 126

1-((1-(1-ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0413]



[0414] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 125*, con bromuro de ciclopropilmetil reemplazando bromoacetonitrilo. LCMS calculada para $C_{28}H_{30}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 550,2; Encontrado: 550,2.

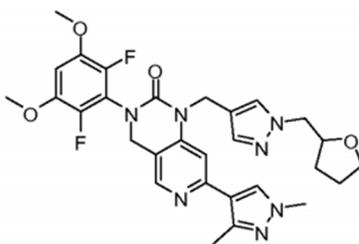
Ejemplo 127

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-((tetrahydrofurano-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0415]

5

10



15 **[0416]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 125*, con 2-(bromometil)tetrahydrofurano reemplazando bromoacetnitrilo. LCMS calculada para $C_{29}H_{32}F_2N_7O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 580,2; Encontrado: 580,2.

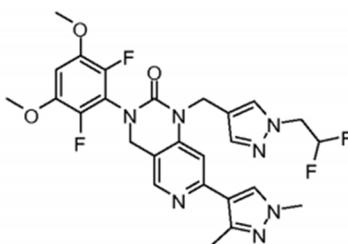
Ejemplo 128

20 **3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona**

[0417]

25

30



35 **[0418]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 125*, con 2-bromo-1,1-difluoroetano reemplazando bromoacetnitrilo. LCMS calculada para $C_{26}H_{26}F_4N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 560,2; Encontrado: 560,2.

Ejemplo 129

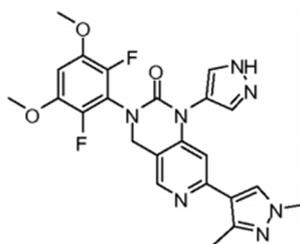
40

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0419]

45

50

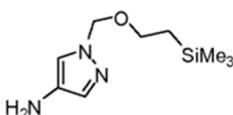


55

Paso 1. Preparación de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-amina

[0420]

60



65 **[0421]** A una solución de 0 grados de 4-nitro-1H-pirazol (250 mg, 2,2 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 63,7 mg, 2,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10

minutos a esta temperatura. Luego se añadió gota a gota $[\beta\text{-}(\text{trimetilsilil})\text{etoxi}]\text{cloruro}$ de metilo (430 μl , 2,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10-80% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el nitropirazol protegido intermedio.

[0422] El residuo se disolvió en acetato de etilo (2,5 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (240 mg, 0,11 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se volvió a llenar con gas hidrógeno (1 atm) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. El residuo se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. LCMS calculada para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 214,1; Encontrado: 214,2.

Paso 2. Preparación de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.

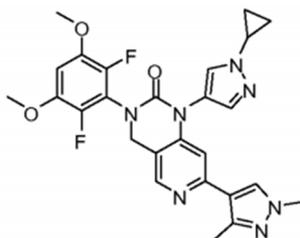
[0423] A una mezcla de N-[[4-cloro-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (50 mg, 0,1 mmol), 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-amina (39,1 mg, 0,183 mmol), Pd RuPhos G2 (9,5 mg, 0,012 mmol) y se añadió carbonato de cesio (120 mg, 0,367 mmol) de alcohol terc-butílico (2 ml) y se evacuó el recipiente de reacción y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó a 100 grados durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró.

[0424] El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2,2 ml) y se añadió trietilamina (68,2 μl , 0,489 mmol). Después de enfriar a 0 grados, se añadió trifosgeno (36,3 mg, 0,122 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h, luego se inactivó mediante la adición de 1N NaOH y se agitó durante 1h adicional. La mezcla se extrajo luego con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol al 0-15% en diclorometano) para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón claro. Este sólido se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA correspondiente. LCMS calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 482,2; Encontrado: 482,2.

Ejemplo 130

1-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0425]

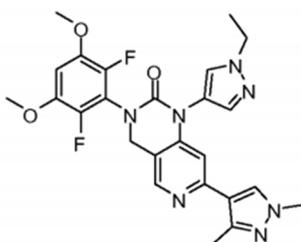


[0426] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 124, Paso 3*, con el producto del *Ejemplo 129* que sirve como material de partida. LCMS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 522,2; Encontrado: 522,2.

Ejemplo 131

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0427]

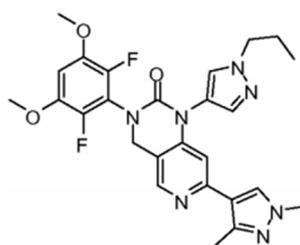


[0428] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 125* con 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona (*Ejemplo 129*) reemplazando 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1H-pirazol-4-ilmetil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona y yoduro de etilo reemplazando bromoacetitrilo. LCMS calculada para $C_{25}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 510,2; Encontrado: 510,2.

Ejemplo 132

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-propil-1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0429]

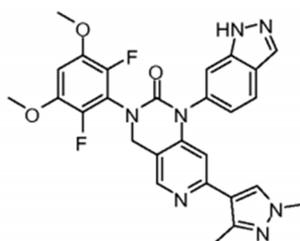


[0430] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 131* con yoduro de propilo reemplazando yoduro de etilo. LCMS calculada para $C_{26}H_{28}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 524,2; Encontrado: 524,2.

Ejemplo 133

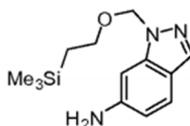
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-yl)-1-(1H-indazol-6-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0431]



Paso 1. Preparación de 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-amina.

[0432]



[0433] A una solución de 5-nitroindazol (250 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 grados se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 67 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 grados. Luego se añadió gota a gota $[\beta$ -(trimetilsilil)etoxi] Metil cloruro (320 μ l, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, momento en el que el LCMS confirmó la conversión completa. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por columna (0-35% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el intermedio deseado.

[0434] El residuo anterior se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,16 g, 0,15 mmol). La reacción se colocó luego bajo presión de globo de hidrógeno y se agitó durante la noche, luego se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado, que se purificó por cromatografía en columna (metanol al 0-20% en diclorometano). LCMS calculada para $C_{13}H_{22}N_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z: 264,2; Encontrado: 264,2.

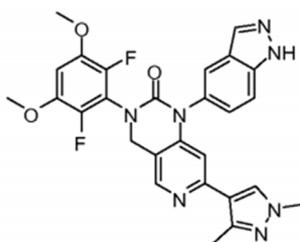
Paso 2. Preparación de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1H-indazol-6-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.

[0435] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 29, Paso 2* (Condición B) y *Paso 3*, con el producto del *Paso 1* reemplazando la ciclopropilmetilamina en el *Paso 2*. LCMS calculado para $C_{27}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 532,2; Encontrado: 532,2.

Ejemplo 134

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1H-indazol-5-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0436]

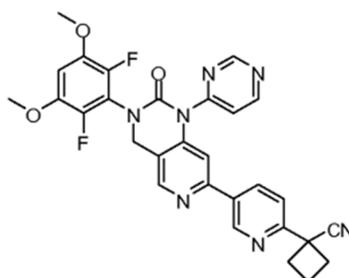


[0437] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 133* con 4-nitroimidazol reemplazando 5-nitroimidazol. LCMS calculada para $C_{27}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 532,2; Encontrado: 532,2.

Ejemplo 135

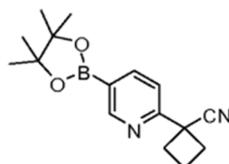
1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo

[0438]



Paso 1. Preparación de 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo.

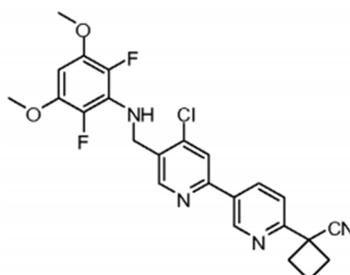
[0439]



[0440] Una mezcla de 1-(6-bromopiridin-3-il)ciclobutanocarbonitrilo (500 mg, 2 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (802 mg, 3,16 mmol), acetato de potasio (621 mg, 6,33 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (92 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se purgó primero con gas nitrógeno y luego se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró. El material bruto se purificó luego mediante cromatografía en columna (EtOAc del 0% al 30% en hexanos) para dar el producto como un sólido amarillo. LCMS calculada para $C_{10}H_{12}BN_2O_2$ $[M+H]$ para el ácido borónico + m/z: 203,1; Encontrado: 203,1.

Paso 2. Preparación de 1-(4-cloro-5-((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilamino)metil)-2,3'-bipiridin-6'-il)ciclobutanocarbonitrilo.

[0441]



[0442] Una mezcla de N-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (400 mg, 1 mmol), 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]ciclobutanocarbonitrilo (330 mg, 1,2 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (120 mg, 0,10 mmol) y carbonato potásico (580 mg, 4,2 mmol) se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) El matraz de reacción se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno, luego se calentó a 120 grados durante 2 h, momento en el cual el LCMS mostró una conversión casi completa. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-30% en hexanos) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo pálido. LCMS calculada para $C_{24}H_{22}ClF_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 471,1; Encontrado: 471,1.

Paso 3. Preparación de 1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo.

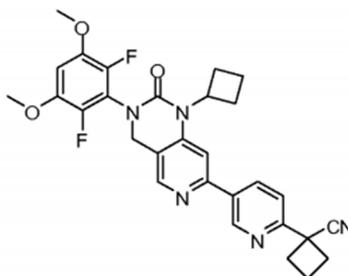
[0443] Una mezcla de 1-(4-cloro-5-[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil)-2,3'-bipiridin-6'-il)ciclobutanocarbonitrilo (30,0 mg, 0,0637 mmol), pirimidin-4-amina (9,09 mg, 0,0956 mmol), RuPhos Pd G2 (4,9 mg, 0,0064 mmol) y carbonato de cesio (62,3 mg, 0,191 mmol) se disolvió en alcohol terc-butílico (0,6 mL) y el matraz de reacción se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces. La reacción se agitó a 95 grados durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado, luego se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

[0444] El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (0,75 ml) y trietilamina (25,8 mg, 0,255 mmol) se añadió. Después de enfriar a 0 grados, se añadió trifosgeno (18,9 mg, 0,0637 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con metanol y se purificó usando HPLC de fase inversa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA correspondiente. LCMS calculada para $C_{29}H_{24}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 556,2; Encontrado: 556,2.

Ejemplo 136

1-(5-(1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo

[0445]



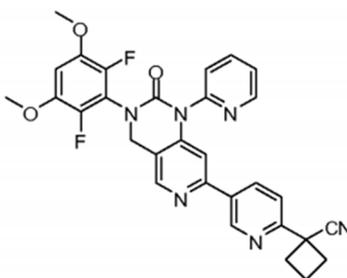
[0446] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 135, Paso 3*, con ciclobutilamina reemplazando pirimidin-4-amina. LCMS calculado para $C_{29}H_{28}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 532,2; Encontrado: 532,2.

Ejemplo 137

1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)piridin-

2-il)ciclobutanecarbonitrilo

[0447]

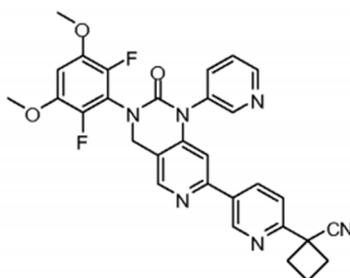


[0448] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los de *Ejemplo 135, Paso 3* con 2-aminopiridina reemplazando pirimidin-4-amina. LCMS calculada para $C_{30}H_{25}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 555,2; Encontrado: 555,2.

Ejemplo 138

1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)piridin-2-il)ciclobutanecarbonitrilo

[0449]

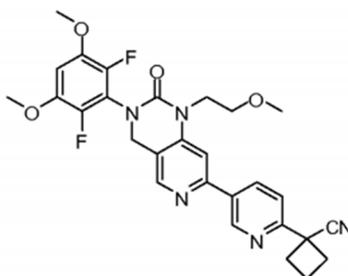


[0450] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 135, Paso 3*, con 3-aminopiridina reemplazando pirimidin-4-amina. LCMS calculada para $C_{30}H_{25}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 555,2; Encontrado: 555,2.

Ejemplo 139

1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)piridin-2-il)ciclobutanecarbonitrilo

[0451]



[0452] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 135, Paso 3* con 2-metoxietilamina reemplazando pirimidin-4-amina. LCMS calculada para $C_{28}H_{28}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 536,2; Encontrado: 536,2.

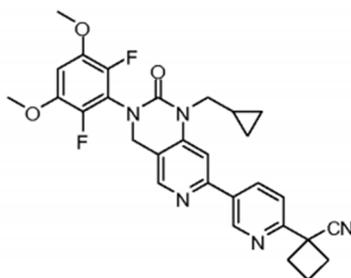
Ejemplo 140

1-(5-(1-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)piridin-2-il)ciclobutanecarbonitrilo

[0453]

5

10



15

[0454] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 135, Paso 3*, con ciclopropilmetil amina en sustitución de pirimidin-4-amina. LCMS calculada para $C_{29}H_{28}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 532,2; Encontrado: 532,2.

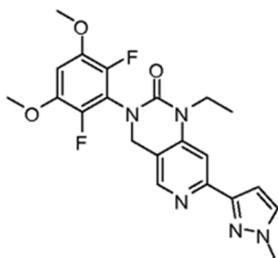
20

Ejemplo 141

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

25

30

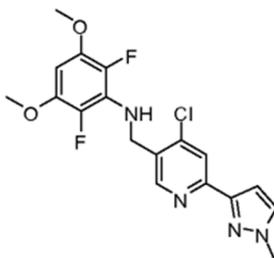


Paso 1. Preparación de N-((4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina.

35

40

45



50

[0457] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los de los *Ejemplo 135, Paso 2* con 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol reemplazando 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo. LCMS calculada para $C_{18}H_{18}ClF_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 395,1; Encontrado: 395,1.

Paso 2. Preparación de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona.

55

[0458] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 135, Paso 3* con N-((4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (*Paso 1*) reemplazando 1-(4-cloro-5-((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenilamino)metil)-2,3'-bipiridin-6'-il)ciclobutanocarbonitrilo y etilamina reemplazando pirimidin-4-amina. LCMS calculada para $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 430,2; Encontrado: 430,2.

60

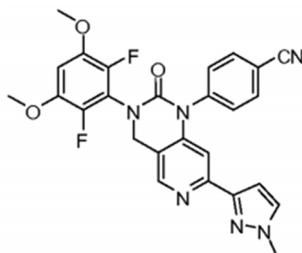
Ejemplo 142

4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-1(2H)-il)benzonitrilo

65

[0459]

5



10

[0460] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 141, Paso 2*, con 4-amino benzonitrilo que reemplaza etilamina. LCMS calculada para $C_{26}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 503,2; Encontrado: 503,2.

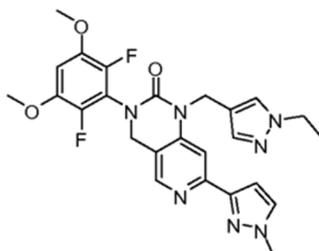
Ejemplo 143

15

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(1-metil-1H-pirazol-3-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0461]

20



25

30

[0462] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 141, Paso 2*, con (1-etil-1H-pirazol-4-il)metanamina reemplazando a la etilamina. LCMS calculada para $C_{25}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 510,2; Encontrado: 510,2.

35

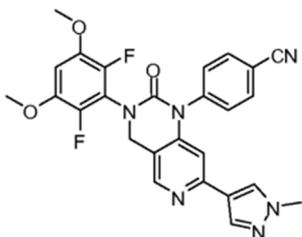
Ejemplo 144

4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-ilo)benzonitrilo

40

[0463]

45



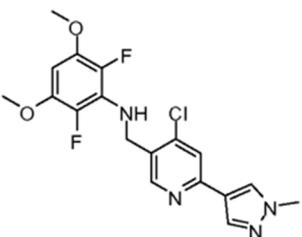
50

Paso 1. Preparación de N-((4-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metil)-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina.

55

[0464]

60



65

[0465] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 135, Paso 2* con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol que reemplaza 1-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo. LCMS calculada para $C_{18}H_{18}ClF_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 395,1; Encontrado: 395,1.

5 *Paso 2. Preparación de 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)benzonitrilo.*

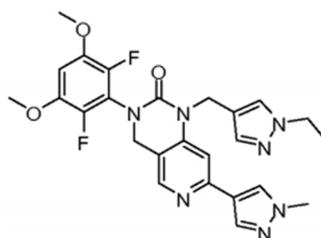
10 **[0466]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 135, Paso 3*, con 4-amino benzonitrilo que reemplaza pirimidin-4-amina. LCMS calculada para $C_{26}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 503,2; Encontrado: 503,2.

Ejemplo 145

15 **3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona**

[0467]

20



25

30 **[0468]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 144, Paso 2* con (1-etil-1H-pirazol-4-il)metanamina reemplazando 4-amino benzonitrilo. LCMS calculada para $C_{25}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 510,2; Encontrado: 510,2.

35

40

45

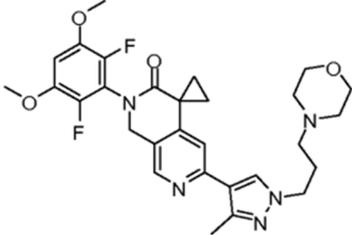
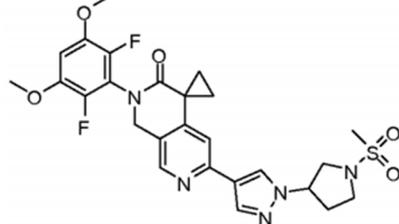
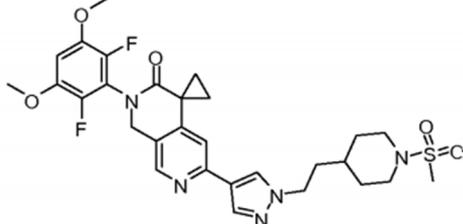
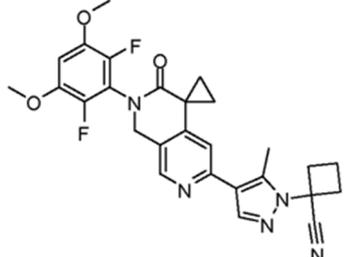
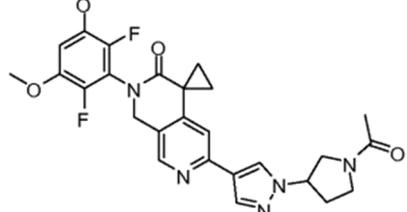
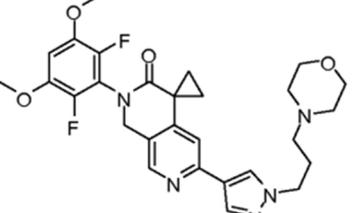
50

55

60

65

Tabla 6. Los compuestos en la **Tabla 6** se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos establecidos en el **Esquema 3** y el **Ejemplo 1**, usando los materiales de partida apropiados

| Ejemplo | Nombre | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|--|--|-------------------------|
| 146 | 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona |  | 554,1 |
| 147 | 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona |  | 560,1 |
| 148 | 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(2-(1-(metilsulfonyl) piperidin-4-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona |  | 602,3 |
| 149 | 1-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo |  | 506,2 |
| 150 | 6'-(1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona |  | 524,2 |
| 151 | 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona |  | 540,1 |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Ejemplo | Nombre | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|--------------------------------|--|------------|-------------------------|
| 5 10 152 | 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona | | 554,2 |
| 15 20 153 | 2-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo | | 466,2 |
| 25 30 154 | 2-(3-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetonitrilo | | 535,1 |
| 35 40 155 | 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona | | 518,1 |
| 45 50 156 | 3-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-2-metil-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo | | 480,1 |
| 55 60 157 | 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona | | 526,2 |

| Ejemplo | Nombre | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|----------------------------------|--|------------|-------------------------|
| 5 10 15 20 | 158 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona | | 455,1 |
| 15 20 25 30 | 159 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona | | 554,2 |
| 25 30 35 40 | 160 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona | | 473,1 |
| 35 40 45 50 | 161 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona | | 540,2 |
| 45 50 55 60 | 162 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-{1-[(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-3-il)metil]-1H-pirazol-4-ilo}-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona | | 560,1 |
| 50 55 60 65 | 163 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona | | 510,2 |

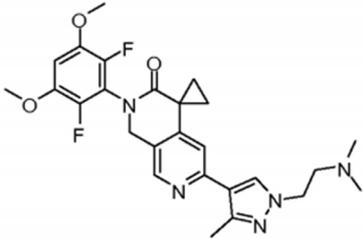
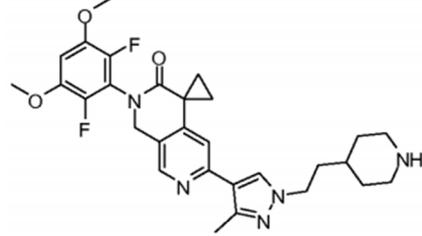
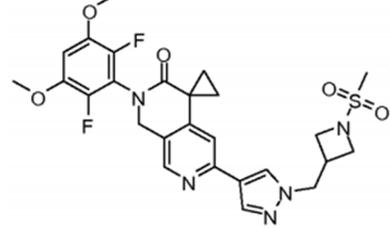
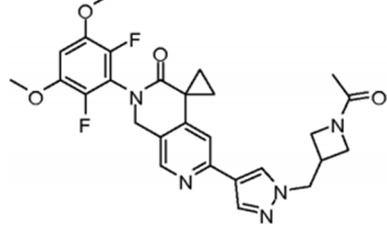
| Ejemplo | Nombre | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ |
|---------|---|--|-------------------------|
| 164 | 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona |  | 498,4 |
| 165 | 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(2-(piperidin-4-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona |  | 538,2 |
| 166 | 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-((1-(metilsulfonyl)azetidín-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona |  | 560,1 |
| 167 | 6'-(1-((1-acetilazetidín-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona |  | 524,2 |

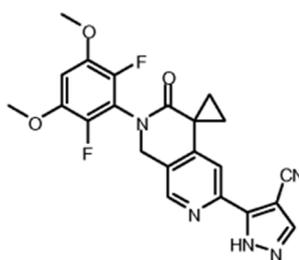
Tabla 7. Los compuestos en la **Tabla 7** se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos establecidos en el **Esquema 4** y el **Ejemplo 22**, usando los materiales de partida apropiados

| | | | | | |
|----|-----|---|---|---|-------|
| 5 | 168 | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona: 1H RMN (500 MHz, dmsO) δ 8,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H). | | 458,2 | |
| 10 | | 169 | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | | 430,2 |
| 15 | | | 170 | 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-etil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona | |
| 20 | | | | | |
| 25 | | | | | |
| 30 | | | | | |

35 Ejemplo 171

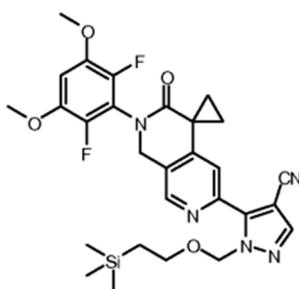
5-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

40 [0469]



50 *Paso 1:* 5-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,1]naftiridina]-6'-ilo)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

55 [0470]



[0471] 6'-cloro-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona (0,507 g, 1,33 mmol), 1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (0,342 g, 1,53 mmol), acetato de paladio (29,9 mg, 0,133 mmol), ácido trimetilacético (34,0 mg, 0,333 mmol), carbonato de potasio (0,552 g, 4,00 mmol) y di-1-adamantilo (butilo) Se mezclaron fosfina (71,6 mg, 0,200 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,67 ml) y 1,4-dioxano (2,67 ml). La mezcla se calentó a 130°C durante 1,5 h. El crudo se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hex al 35-60%) para dar el producto de acoplamiento deseado 760 mg (no 100% puro). $R^f = 0,41$ (50% EtOAc/Hex). LC/MS calculada para $C_{28}H_{32}F_2N_5O_4$ Si $[M+H]^+$ m/z: 568,2; encontrado: 568,2.

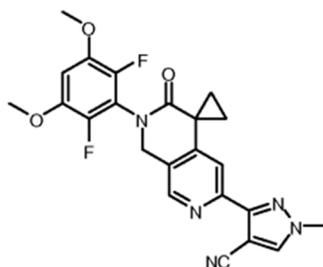
Paso 2: 5-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,1]naftiridina]-6'-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

[0472] Ácido trifluoroacético (0,464 ml, 6,02 mmol) se añadió a la solución de 5-[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (171 mg, 0,301 mmol) en DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla resultante se concentró y se añadió NH_4OH en MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El crudo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4-10% MeOH/DCM) para dar el producto 49,0 mg. LC/MS calculada para $C_{22}H_{18}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 438,1; encontrado: 438,2.

Ejemplo 172

3-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

[0473]

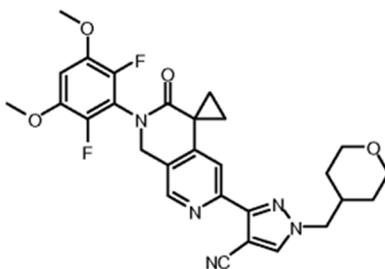


[0474] Se añadió carbonato de cesio (13,1 mg, 0,0402 mmol) a la solución de 5-[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (*Ejemplo 171*: 8,8 mg, 0,020 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 μ l), seguido de yoduro de metilo (7,14 mg, 0,0503 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El crudo se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se diluyó con MeOH y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para $C_{23}H_{20}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 452,2; encontrado: 452,2.

Ejemplo 173

3-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

[0475]



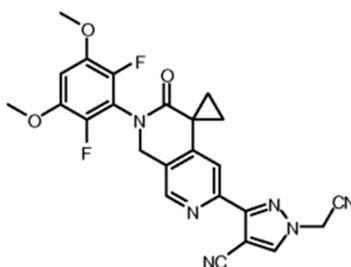
[0476] se añadió carbonato de cesio (10,4 mg, 0,0320 mmol) a la solución de 5-[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-6'-il]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (*Ejemplo 171*: 7,0 mg, 0,016

mmol) y 4-(bromometil) tetrahidro-2H-pirano (7,16 mg, 0,0400 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 μ L). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El crudo se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se diluyó con MeOH y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para $C_{28}H_{28}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 536,2; encontrado: 536,1.

Ejemplo 174

1-(cianometil)-3-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

[0477]

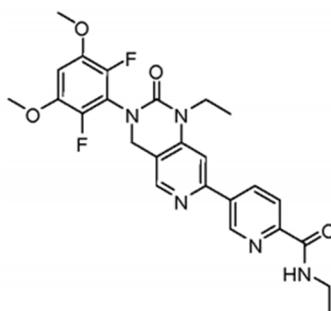


[0478] Se añadió carbonato de cesio (10,4 mg, 0,0320 mmol) a la solución de 5-[2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-6'-il]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (*Ejemplo 171*: 7,0 mg, 0,016 mmol) y bromoacetonitrilo (4,80 mg, 0,0400 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 μ L). La mezcla se agitó a 40°C durante 2 h. El crudo se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se diluyó con MeOH y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para $C_{24}H_{19}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 477,1; encontrado: 477,2.

Ejemplo 175

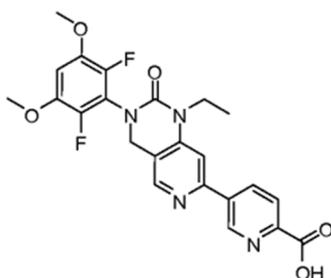
5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-ilo)-N-etilpicolinamida

[0479]



Paso 1: 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)ácido picolínico

[0480]



[0481] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 22, Paso 2*, con 6-(metoxicarbonil)piridin-3-ácido ilborónico en sustitución del ácido fenilborónico. LC/MS calculada para $C_{23}H_{21}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 471,1; Encontrado: 471,2.

5 *Paso 2: 5-(3-(2, 6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-N-etilpicolinamida*

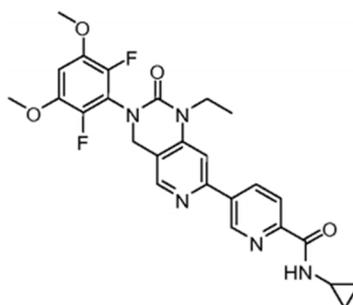
[0482] A una mezcla de 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)ácido picolínico (10 mg, 0,021 mmol) del paso anterior, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio (11 mg, 0,025 mmol), y Et_3N (15 μL , 0,11 mmol) en DMF (1,5 ml) a la se añadió $EtNH_2$ (2,0 M en THF, 53 μL , 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con MeOH y se purificó directamente mediante LC/MS preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para dar el producto deseado como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para $C_{25}H_{26}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 498,2; Encontrado: 498,2. 1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,32 (dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,87 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,67 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (dd, $J = 8,2, 0,7$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,07 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,42 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 176

20 **N-ciclopropil-5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-7-il)picolinamida**

[0483]

25



30

35

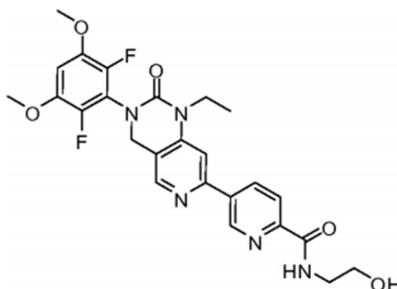
[0484] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 175, Paso 2*, con ciclopropilamina reemplazando $EtNH_2$ (2,0 M en THF). LC/MS calculada para $C_{26}H_{26}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 510,2; Encontrado: 510,2.

40 Ejemplo 177

5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-ilo)-N-(2-hidroxietil)picolinamida

45 **[0485]**

50



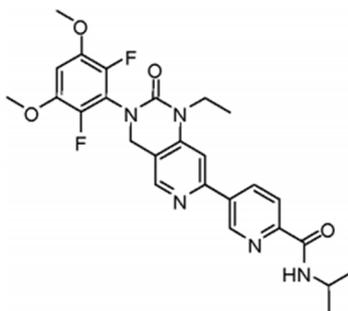
55

60 **[0486]** Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los de los *Ejemplo 175, Paso 2*, con etanolamina reemplazando $EtNH_2$ (2,0 M en THF). LC/MS calculada para $C_{25}H_{26}F_2N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 514,2; Encontrado: 514,2.

Ejemplo 178

65 **5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-ilo)-N-isopropilpicolinamida**

[0487]

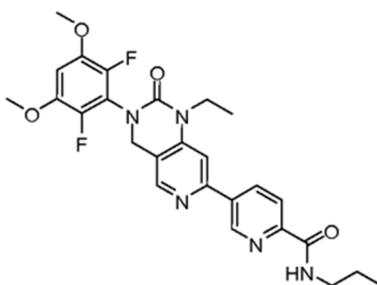


[0488] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 175, Paso 2*, con 2-propanamina reemplazando EtNH₂ (2,0 M en THF). LC/MS calculada para C₂₆H₂₈F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 512,2; Encontrado: 512,2.

Ejemplo 179

5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-N-propilpicolinamida

[0489]

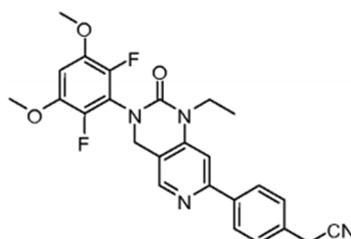


[0490] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 175, Paso 2*, con 1-propanamina reemplazando EtNH₂ (2,0 M en THF). LC/MS calculada para C₂₆H₂₈F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 512,2; Encontrado: 512,2.

Ejemplo 180

2-(4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)fenil)acetonitrilo

[0491]

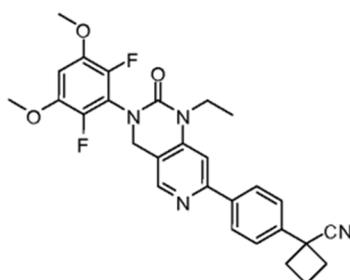


[0492] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 22, Paso 2*, con 4-(cianometil)fenilborónico reemplazando el ácido borónico de fenilo. LC/MS calculada para C₂₅H₂₃F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 465,2; Encontrado: 465,1.

Ejemplo 181

1-(4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)fenil)ciclobutanocarbonitrilo

[0493]

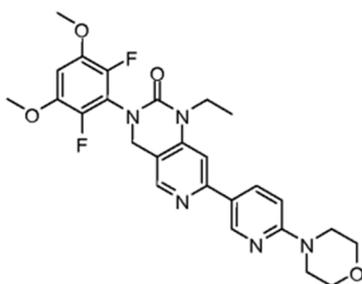


[0494] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 22, Paso 2*, con 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutanocarbonitrilo en sustitución del ácido fenilborónico. LC/MS calculada para $C_{28}H_{27}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 505,2; Encontrado: 505,2.

Ejemplo 182

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(6-morfolinopiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

[0495]

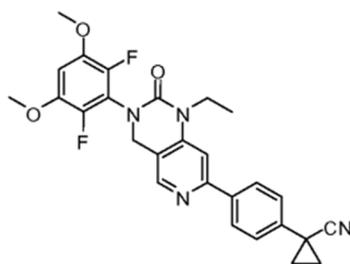


[0496] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 22, Paso 2*, con 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina reemplazando el ácido fenilborónico. LC/MS calculada para $C_{26}H_{28}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 512,2; Encontrado: 512,2.

Ejemplo 183

1-(4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)fenil)ciclopropanocarbonitrilo

[0497]

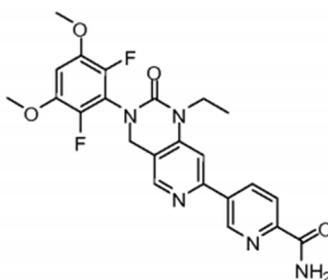


[0498] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 22, Paso 2*, con 4-(1-cianociclopropil)ácido fenilborónico que reemplaza al ácido fenilborónico. LC/MS calculada para $C_{27}H_{25}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 491,2; Encontrado: 491,2.

Ejemplo 184

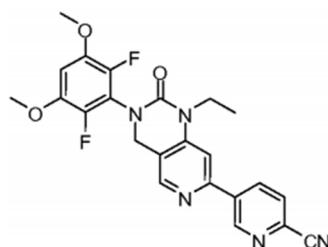
5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-ilo)picolinamida

[0499]



Paso 1: 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)picolinonitrilo

[0500]



[0501] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 22, Paso 2*, con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo en sustitución del ácido fenilborónico. LC/MS calculada para $C_{23}H_{20}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 452,2; Encontrado: 452,1.

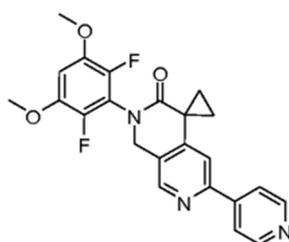
Paso 2: 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)picolinamida

[0502] Una mezcla de 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)picolinonitrilo (94 mg, 0,21 mmol) en solución de NaOH (1,0 M en H_2O) (1,20 ml) y etanol (3,6 ml) se agitó a $80^\circ C$ durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se inactivó con solución de HCl (12,0 M en H_2O , 120 μL) y se concentró. El material bruto se purificó luego mediante LC/MS preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para dar el producto deseado como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS calculada para $C_{23}H_{22}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 470,2; Encontrado: 470,1.

Ejemplo 185

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

[0503]

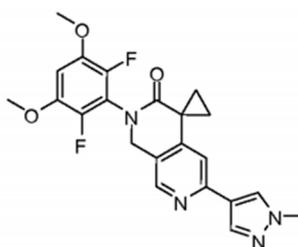


[0504] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 1, Paso 7*, con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina que reemplaza (5-amino-2-metilfenil)ácido borónico. LC/MS calculada para $C_{23}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 424,1; Encontrado: 424,2.

Ejemplo 186

2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona

[0505]

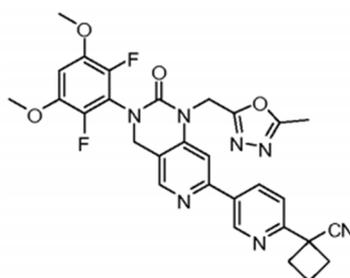


[0506] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el *Ejemplo 1*, *Paso 7*, con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol reemplazando (5-amino-2-ácido metilfenil)ácido borónico. LC/MS calculada para $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 427,2; Encontrado: 427,1.

Ejemplo 187

1-(5-{3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il}piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo

[0507]

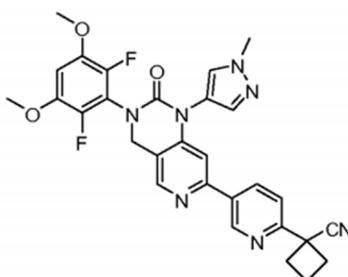


[0508] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 135*, *Paso 3* con 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanamina en reemplazo de pirimidin-4-amina. LCMS calculada para $C_{29}H_{26}F_2N_7O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 574,2; Encontrado: 574,2.

Ejemplo 188

1-(5-{3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il}piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo

[0509]



[0510] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 135*, *Paso 3* con 1-metil-1H-pirazol-4-amina reemplazando pirimidin-4-amina. LCMS calculada para $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 558,2; Encontrado: 558,1.

Ejemplo A

Ensayo enzimático de FGFR

[0511] La potencia inhibidora de los compuestos ejemplificados se midió en un ensayo enzimático que mide la fosforilación de péptidos usando mediciones FRET para detectar la formación del producto. Los inhibidores se diluyeron en serie en DMSO y se transfirió un volumen de 0,5 ml a los pocillos de una placa de 384 pocillos. Para FGFR3, se añadió a la placa un volumen de 10 μ L de enzima FGFR3 (Millipore) diluido en tampón de ensayo (HEPES

50 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Tween-20 al 0,01%, DTT 5 mM, pH 7,5). y preincubado durante un tiempo entre 5-10 minutos y hasta 4 horas. Se incluyeron controles apropiados (enzima en blanco y enzima sin inhibidor) en la placa. El ensayo se inició mediante la adición de una solución de 10 µl que contiene sustrato peptídico EQEDEPEGDYFEWLE biotinilado (SEQ ID NO: 1) y ATP (concentraciones finales de 500 nM y 140 µM respectivamente) en el tampón de ensayo a los pocillos. La placa se incubó a 25°C durante 1 hora. Las reacciones finalizaron con la adición de 10 µL/pocillo de solución de enfriamiento rápido (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, BSA 0,5 mg/ml, pH 7,8; EDTA 30 mM con reactivos de lanza Perkin Elmer a 3,75 nM de anticuerpo Eu PY20 y 180 nM APC-estreptavidina). La placa se dejó equilibrar durante ~1 hora antes de escanear los pocillos en un lector de placas PheraStar (BMG Labtech).

[0512] FGFR1, FGFR2 y FGFR4 se miden en condiciones equivalentes con los siguientes cambios en las concentraciones de enzimas y ATP: FGFR1, 0,02 nM y 210 uM respectivamente, FGFR2, 0,01 nM y 100 uM, respectivamente, y FGFR4, 0,04 nM y 600 uM respectivamente. Las enzimas se compraron de Millipore o Invitrogen.

[0513] GraphPad prism3 se usó para analizar los datos. Los valores de CI₅₀ se derivaron ajustando los datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoideal con una pendiente variable. $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior}-\text{Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogCI}_{50}-X) \cdot \text{HillSlope}})$ donde X es el logaritmo de concentración e Y es la respuesta. Los compuestos que tienen una CI₅₀ de 1 µM o menos se consideran activos.

[0514] Se encontró que los compuestos de la invención eran inhibidores selectivos de FGFR3 y/o FGFR4 de acuerdo con los Ensayos Enzimáticos de FGFR. Los compuestos de Fórmula (I') y (I) y todos los compuestos como se describen en el presente documento han sido probados y exhiben una CI₅₀ de menos de 1 µM.

[0515] La Tabla 1 proporciona datos de CI₅₀ para los compuestos de la invención ensayados en el Ensayo Enzimático de FGFR después de la dilución en tampón de ensayo, agregado a la placa y preincubado durante 4 horas. El símbolo: "+" indica un CI₅₀ menor que 10 nM; "++" indica un CI₅₀ mayor que o igual a 10 nM, pero menos de 30 nM; "+++" indica un CI₅₀ mayor que o igual a 30 nM, pero menos de 200 nM; y "++++" indica un CI₅₀ mayor o igual a 200 nM. La Tabla 2 proporciona coeficientes CI₅₀ que muestran selectividad de FGFR4. Tabla 2A proporciona coeficientes CI₅₀ que muestran FGFR3 selectividad de los compuestos.

Tabla 1

| Ejemplo N° | FGFR1 CI ₅₀ (nM) | FGFR2 CI ₅₀ (nM) | FGFR3 CI ₅₀ (nM) | FGFR4 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 | ++ | + | + | ++ |

(continuación)

| | Ejemplo N° | FGFR1 CI50 (nM) | FGFR2 CI50 (nM) | FGFR3 CI50 (nM) | FGFR4 CI50 (nM) |
|----|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 5 | 31 | ++ | + | + | ++ |
| | 32 | ++ | + | + | ++ |
| | 33 | +++ | + | + | +++ |
| | 34 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 35 | ++ | + | + | ++ |
| 10 | 36 | ++ | + | + | ++ |
| | 37 | ++ | + | + | +++ |
| | 38 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 39 | ++ | + | + | + |
| | 40 | +++ | + | + | +++ |
| 15 | 41 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 42 | ++++ | +++ | +++ | ++++ |
| | 43 | ++++ | +++ | ++ | +++ |
| | 44 | +++ | ++ | + | +++ |
| 20 | 45 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 46 | ++ | + | + | ++ |
| | 47 | +++ | + | + | +++ |
| | 48 | ++ | + | + | ++ |
| | 49 | +++ | + | + | +++ |
| 25 | 50 | +++ | ++ | ++ | ++ |
| | 51 | ++++ | +++ | +++ | ++++ |
| | 52 | +++ | ++ | + | ++ |
| | 53 | ++ | + | + | ++ |
| | 54 | +++ | + | + | ++ |
| 30 | 55 | ++ | + | + | + |
| | 56 | ++++ | +++ | +++ | +++ |
| | 57 | ++++ | +++ | ++ | +++ |
| | 58 | +++ | + | + | ++ |
| 35 | 59 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 60 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 61 | ++++ | +++ | ++ | ++++ |
| | 62 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 63 | +++ | ++ | + | +++ |
| 40 | 64 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 65 | +++ | + | + | +++ |
| | 66 | ++++ | +++ | ++ | +++ |
| | 67 | +++ | + | + | +++ |
| 45 | 68 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 69 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 70 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 71 | +++ | +++ | ++ | +++ |
| | 72 | + | + | + | + |
| 50 | 73 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 74 | +++ | +++ | ++ | +++ |
| | 75 | +++ | +++ | ++ | +++ |
| | 76 | +++ | +++ | ++ | +++ |
| 55 | 77 | ++ | + | + | +++ |
| | 78 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 79 | +++ | + | + | +++ |
| | 80 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 81 | +++ | ++ | ++ | ++++ |
| 60 | 82 | +++ | + | + | +++ |
| | 83 | +++ | +++ | ++ | ++++ |
| | 84 | +++ | + | + | +++ |
| | 85 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 86 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 65 | 87 | +++ | + | + | +++ |
| | 88 | + | + | + | + |

(continuación)

| | Ejemplo N° | FGFR1 CI50 (nM) | FGFR2 CI50 (nM) | FGFR3 CI50 (nM) | FGFR4 CI50 (nM) |
|----|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 5 | 89 | ++ | + | + | +++ |
| | 90 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 91 | +++ | + | + | +++ |
| | 92 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 93 | +++ | + | + | +++ |
| 10 | 94 | + | + | + | ++ |
| | 95 | ++ | + | + | +++ |
| | 96 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 97 | +++ | + | + | +++ |
| | 98 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 15 | 99 | +++ | + | + | +++ |
| | 100 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 101 | + | + | + | ++ |
| | 102 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 20 | 103 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 104 | ++ | + | + | +++ |
| | 105 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 106 | +++ | +++ | ++ | +++ |
| | 107 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 25 | 108 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 109 | ++ | + | + | +++ |
| | 110 | ++ | + | + | +++ |
| | 111 | ++ | + | + | +++ |
| 30 | 112 | +++ | + | + | +++ |
| | 113 | +++ | + | ++ | +++ |
| | 114 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 115 | +++ | + | + | +++ |
| | 122 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 35 | 123 | +++ | + | + | ++ |
| | 124 | + | + | + | + |
| | 125 | +++ | + | ++ | +++ |
| | 129 | ++ | + | + | +++ |
| | 130 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 40 | 131 | +++ | ++ | ++ | ++++ |
| | 132 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 133 | ++ | + | + | +++ |
| | 134 | ++ | + | + | +++ |
| 45 | 135 | +++ | + | + | +++ |
| | 146 | +++ | ++ | + | +++ |
| | 147 | ++ | + | + | + |
| | 148 | +++ | ++ | + | ++ |
| | 149 | +++ | + | + | +++ |
| 50 | 150 | + | + | + | + |
| | 151 | + | + | + | + |
| | 152 | ++ | + | + | ++ |
| | 153 | +++ | ++ | + | ++ |
| 55 | 154 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 155 | +++ | +++ | ++ | +++ |
| | 156 | +++ | ++ | + | ++ |
| | 157 | ++ | + | + | + |
| | 158 | +++ | + | + | ++ |
| 60 | 159 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 160 | ++ | + | + | ++ |
| | 161 | ++ | + | + | ++ |
| | 162 | ++ | + | + | + |
| | 163 | +++ | + | + | +++ |
| 65 | 164 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| | 165 | ++ | + | + | ++ |

(continuación)

| Ejemplo N° | FGFR1 CI50 (nM) | FGFR2 CI50 (nM) | FGFR3 CI50 (nM) | FGFR4 CI50 (nM) |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 166 | ++ | + | + | ++ |
| 167 | + | + | + | ++ |
| 168 | ++ | + | + | ++ |
| 169 | + | + | + | ++ |
| 170 | ++ | + | + | ++ |
| 171 | +++ | +++ | +++ | + |
| 172 | ++++ | ++++ | ++++ | ++ |
| 173 | ++++ | ++++ | ++++ | ++ |
| 174 | ++++ | ++++ | ++++ | ++ |
| 175 | +++ | + | + | +++ |
| 176 | ++ | + | + | ++ |
| 177 | ++ | + | + | ++ |
| 178 | ++ | + | + | ++ |
| 179 | ++ | + | + | ++ |
| 180 | +++ | + | + | ++ |
| 181 | +++ | + | + | +++ |
| 182 | ++ | + | + | ++ |
| 183 | ++ | + | + | +++ |
| 184 | ++ | + | + | ++ |
| 185 | ++ | + | + | ++ |
| 186 | + | + | + | + |
| 187 | +++ | + | + | +++ |
| 188 | +++ | ++ | ++ | +++ |

Tabla 2

| Ejemplo N° | FGFR1/FGFR4 | FGFR2/FGFR4 | FGFR3/FGFR4 |
|------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 | >25 | >25 | >25 |
| 2 | >10 | >10 | >10 |
| 3 | >25 | >25 | >10 |
| 4 | >25 | >10 | >10 |
| 5 | >10 | >5 | >1 |
| 6 | >100 | >100 | >25 |
| 7 | >50 | >25 | >25 |
| 8 | >50 | >10 | >10 |
| 9 | >10 | >1 | >1 |
| 10 | >25 | >25 | >10 |
| 11 | >25 | >25 | >10 |
| 12 | >50 | >25 | >10 |
| 13 | >50 | >25 | >10 |
| 14 | >50 | >10 | >1 |
| 15 | >50 | >25 | >10 |
| 16 | >50 | >25 | >10 |
| 171 | >10 | >10 | >10 |
| 172 | >50 | >25 | >10 |
| 173 | >100 | >100 | >50 |
| 174 | >100 | >10 | >25 |

Tabla 2A

| Ejemplo N° | FGFR1/FGFR3 | FGFR4/FGFR3 |
|------------|-------------|-------------|
| 4 | >1 | |
| 5 | >3 | |
| 6 | >3 | |
| 7 | >1 | |
| 8 | >5 | |
| 9 | >3 | |
| 10 | >1 | |
| 11 | >1 | |
| 12 | >3 | |
| 13 | >3 | |
| 14 | >5 | |
| 15 | >3 | |
| 16 | >1 | |
| 17 | >10 | |
| 18 | >5 | |
| 19 | >5 | |
| 20 | >5 | |
| 21 | >5 | |
| 22 | >5 | |
| 23 | >5 | |
| 24 | >5 | |
| 25 | >5 | >5 |
| 26 | >5 | >5 |
| 27 | >10 | >10 |
| 28 | >10 | >25 |
| 29 | >1 | >5 |
| 30 | >1 | >5 |
| 31 | >5 | >10 |
| 32 | >1 | >5 |
| 33 | >5 | >5 |
| 34 | >5 | >10 |
| 35 | >5 | >10 |
| 36 | >5 | >10 |
| 37 | >1 | >10 |
| 38 | >5 | >5 |
| 39 | >10 | >10 |
| 40 | >10 | >10 |
| 41 | >1 | >5 |
| 42 | >5 | >1 |
| 43 | >10 | >5 |
| 44 | >10 | >10 |
| 45 | >10 | >10 |
| 46 | >10 | >10 |
| 47 | >10 | >10 |
| 48 | >10 | >10 |
| 49 | >5 | >1 |
| 50 | >1 | >1 |
| 51 | >1 | >1 |
| 52 | >10 | >1 |
| 53 | >5 | >5 |
| 54 | >5 | >1 |
| 55 | >10 | >5 |
| 56 | >5 | >1 |
| 57 | >10 | >10 |
| 58 | >10 | >10 |
| 59 | >10 | >10 |
| 60 | >10 | >5 |
| 61 | >10 | >5 |

ES 2 751 669 T9

(Continuación)

| | Ejemplo N° | FGFR1/FGFR3 | FGFR4/FGFR3 |
|----|------------|-------------|-------------|
| 5 | 62 | >10 | >5 |
| | 63 | >10 | >5 |
| | 64 | >10 | >10 |
| | 65 | >5 | >10 |
| 10 | 66 | >5 | >5 |
| | 67 | >5 | >10 |
| | 68 | >5 | >5 |
| | 69 | >5 | >5 |
| | 70 | >5 | >5 |
| 15 | 71 | >5 | >3 |
| | 72 | >5 | >10 |
| | 73 | >5 | >10 |
| | 74 | >5 | >5 |
| | 75 | >5 | >3 |
| 20 | 76 | >5 | >5 |
| | 77 | >5 | >10 |
| | 78 | >5 | >3 |
| | 79 | >5 | >3 |
| 25 | 80 | >5 | >10 |
| | 81 | >5 | >10 |
| | 82 | >5 | >5 |
| | 83 | >5 | >5 |
| | 84 | >5 | >5 |
| 30 | 85 | >5 | >10 |
| | 86 | >5 | >10 |
| | 87 | >5 | >10 |
| | 88 | >5 | >10 |
| | 89 | >5 | >10 |
| 35 | 90 | >5 | >5 |
| | 91 | >5 | >5 |
| | 92 | >5 | >10 |
| | 93 | >5 | >5 |
| 40 | 94 | >5 | >10 |
| | 95 | >5 | >10 |
| | 96 | >5 | >5 |
| | 97 | >5 | >10 |
| | 98 | >5 | >10 |
| 45 | 99 | >5 | >5 |
| | 100 | >5 | >5 |
| | 101 | >5 | >10 |
| | 102 | >3 | >10 |
| 50 | 103 | >3 | >5 |
| | 104 | >3 | >5 |
| | 105 | >3 | >5 |
| | 106 | >3 | >5 |
| | 107 | >3 | >10 |
| 55 | 108 | >3 | >3 |
| | 109 | >3 | >10 |
| | 110 | >3 | >5 |
| | 111 | >3 | >5 |
| | 112 | >3 | >5 |
| 60 | 113 | >3 | >5 |
| | 114 | >3 | >5 |
| | 115 | >3 | >5 |
| | 122 | >5 | >5 |
| | 123 | >5 | >3 |
| 65 | 124 | >10 | >10 |

(Continuación)

| Ejemplo N° | FGFR1/FGFR3 | FGFR4/FGFR3 |
|------------|-------------|-------------|
| 5 | 125 | >5 |
| | 129 | >5 |
| | 130 | >5 |
| | 131 | >3 |
| | 132 | >3 |
| 10 | 133 | >3 |
| | 134 | >3 |
| | 135 | >5 |
| | 146 | >10 |
| | 147 | >10 |
| 15 | 148 | >10 |
| | 149 | >5 |
| | 150 | >5 |
| | 151 | >5 |
| 20 | 152 | >5 |
| | 153 | >5 |
| | 154 | >5 |
| | 155 | >5 |
| | 156 | >5 |
| 25 | 157 | >5 |
| | 158 | >5 |
| | 159 | >5 |
| | 160 | >5 |
| 30 | 161 | >5 |
| | 162 | >5 |
| | 163 | >3 |
| | 164 | >3 |
| | 165 | >3 |
| 35 | 166 | >3 |
| | 167 | >3 |
| | 168 | >5 |
| | 169 | >3 |
| | 170 | >3 |
| 40 | 175 | >10 |
| | 176 | >10 |
| | 177 | >5 |
| | 178 | >5 |
| 45 | 179 | >5 |
| | 180 | >5 |
| | 181 | >5 |
| | 182 | >5 |
| | 183 | >3 |
| 50 | 184 | >5 |
| | 185 | >3 |
| | 186 | >5 |
| | 187 | >10 |
| 55 | 188 | >5 |

[0516] La Tabla 3 proporciona datos de CI_{50} para los compuestos de la invención ensayados en el Ensayo Enzimático de FGFR después de la dilución en el tampón de ensayo, agregado a la placa y incubados durante 5 a 10 minutos. El símbolo: "+" indica un CI_{50} menor que 10 nM; "++" indica un CI_{50} mayor que o igual a 10 nM, pero menos de 30 nM; "+++" indica un CI_{50} mayor que o igual a 30 nM, pero menos de 200 nM; y "++++" indica un CI_{50} mayor o igual a 200 nM. La Tabla 4 proporciona proporciones de datos de CI_{50} , que muestran la selectividad de FGFR4.

Tabla 3

| Ejemplo N° | FGFR1 CI50 (nM) | FGFR2 CI50 (nM) | FGFR3 CI50 (nM) | FGFR4 CI50 (nM) |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1 | ++++ | ++++ | ++++ | +++ |
| 2 | ++++ | ++++ | ++++ | +++ |
| 3 | ++++ | ++++ | ++++ | ++ |
| 4 | +++ | ++ | ++ | + |
| 5 | +++ | ++ | ++ | + |
| 6 | ++++ | ++++ | +++ | + |
| 7 | ++++ | ++++ | ++++ | +++ |
| 8 | ++++ | ++++ | +++ | ++ |
| 9 | +++ | ++ | +++ | ++ |
| 10 | +++ | ++ | ++ | + |
| 11 | ++++ | ++++ | +++ | ++ |
| 12 | ++++ | +++ | +++ | + |
| 13 | ++++ | +++ | +++ | + |
| 14 | ++++ | +++ | ++ | + |
| 15 | +++ | +++ | +++ | + |
| 16 | ++++ | +++ | +++ | + |
| 57 | +++ | +++ | ++ | ++++ |
| 58 | ++ | + | + | ++ |
| 59 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 69 | +++ | + | + | +++ |
| 116 | ++ | + | + | ++ |
| 117 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 118 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 119 | ++ | + | + | ++ |
| 120 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 121 | ++ | + | + | +++ |
| 126 | ++ | + | + | +++ |
| 127 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 128 | + | + | + | ++ |
| 136 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 137 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 138 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 139 | +++ | + | + | +++ |
| 140 | +++ | + | ++ | +++ |
| 141 | +++ | ++ | + | +++ |
| 142 | +++ | +++ | ++ | +++ |
| 143 | +++ | ++ | + | +++ |
| 144 | +++ | ++ | ++ | +++ |
| 145 | + | + | + | ++ |
| 168 | ++ | + | + | ++ |
| 169 | + | + | + | ++ |
| 170 | ++ | + | + | ++ |
| 175 | ++ | + | + | ++ |
| 186 | + | + | + | + |
| 187 | ++ | + | + | +++ |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 4

| Ejemplo N° | FGFR1/FGFR4 | FGFR2/FGFR4 | FGFR3/FGFR4 |
|------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 | >25 | >25 | >50 |
| 2 | >10 | >10 | >10 |
| 3 | >25 | >25 | >25 |
| 4 | >10 | >10 | >5 |
| 5 | >10 | >5 | >4 |
| 6 | >100 | >100 | >50 |
| 7 | >25 | >10 | >10 |
| 8 | >50 | >10 | >10 |
| 9 | >5 | >1 | >1 |
| 10 | >25 | >10 | >10 |
| 11 | >50 | >20 | >25 |
| 12 | >50 | >25 | >20 |
| 13 | >50 | >20 | >10 |
| 14 | >25 | >5 | >5 |
| 15 | >50 | >25 | >10 |
| 16 | >25 | >10 | >10 |

Ejemplo B**Ensayos celulares e in vivo de FGFR4**

[0517] La actividad inhibitoria de FGFR4 de los compuestos de ejemplo en células, tejidos y/o animales puede demostrarse de acuerdo con uno o más ensayos o modelos descritos en la técnica tales como, por ejemplo, en French et al. "Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models," PLoS ONE, mayo de 2012, vol. 7, número 5, e36713, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Ejemplo C**Ensayos de fosforilación de FGFR basados en células**

[0518] El efecto inhibitorio de los compuestos sobre la fosforilación de FGFR en líneas celulares relevantes (líneas celulares de cáncer Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, Kat0III, H-1581 y línea celular HUVEC) puede evaluarse utilizando inmunoensayos específicos para la fosforilación de FGFR. Las células se mueren de hambre en medios con suero reducido (0,5%) y sin FGF1 durante 4 a 18 h, dependiendo de la línea celular y luego tratadas con diversas concentraciones de inhibidores individuales durante 1-4 horas. Para algunas líneas celulares, como Ba/F3-FGFR3 y KMS-11, las células se estimulan con heparina (20 µg/ml) y FGF1 (10 ng/ml) durante 10 minutos. Los extractos de proteínas de células enteras se preparan por incubación en tampón de lisis con inhibidores de proteasa y fosfatasa [HEPES 50 mM (pH 7,5), NaCl 150 mM, MgCl₂ 1,5 mM, glicerol al 10%, Triton X-100 al 1%, ortovanadato de sodio 1 mM, Fluoruro de sodio 1 mM, aprotinina (2 µg/ml), leupeptina (2 µg/ml), pepstatina A (2 µg/ml) y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (1 mM)] a 4°C. Los extractos de proteínas se eliminan de los restos celulares mediante centrifugación a 14.000 x g durante 10 minutos y se cuantifican usando el reactivo de ensayo de microplacas BCA (ácido bicinconínico) (Thermo Scientific).

[0519] La fosforilación del receptor FGFR en extractos de proteínas se determinó usando inmunoensayos que incluyen inmunotransferencia de tipo western, inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) o inmunoensayos basados en perlas (Luminex). Para la detección de FGFR2 fosforilado, se puede utilizar un kit comercial ELISA DuoSet IC Human Phospho-FGF R2a ELISA assay (R&D Systems, Minneapolis, MN). Para el ensayo, las células Kat0III se colocan en placas en medio Iscove suplementado con FBS al 0,2% (50.000 células/pocillo/por 100 µl) en placas tratadas con cultivo de tejido de fondo plano de 96 pocillos (Corning, Corning, NY), en presencia o ausencia de un rango de concentración de compuestos de prueba y se incubaron durante 4 horas a 37°C, 5% de CO₂. El ensayo se detiene con la adición de 200 µl de PBS frío y centrifugación. Las células lavadas se lisan en tampón de lisis celular (Cell Signaling, n° 9803) con inhibidor de proteasa (Calbiochem, n° 535140) y PMSF (Sigma, n° P7626) durante 30 minutos en hielo húmedo. Los lisados celulares se congelaron a -80°C antes de analizar una alícuota con el kit de ensayo de ELISA DuoSet IC Human Phospho-FGF R2a. GraphPad prism3 se utilizó para analizar los datos. Los valores de CI50 se obtuvieron ajustando los datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoidal con una pendiente variable.

[0520] Para la detección de FGFR3 fosforilado, se desarrolló un inmunoensayo basado en perlas. Un mAb de ratón FGFR3 antihumano (R&D Systems, cat n° MAB7661) se conjugó con microesferas Luminex MAGplex, región 20 de perlas y se usó como anticuerpo de captura. Las células RT-112 se sembraron en placas de cultivo de tejidos con múltiples pocillos y se cultivaron hasta una confluencia del 70%. Las células se lavaron con PBS y se privaron en 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 humana FGF1 y 20 µg/ml de heparina durante 10 min. Las células se lavaron con PBS frío y se lisaron con tampón de extracción celular (Invitrogen) y se centrifugaron. Los sobrenadantes clarificados se congelaron a -80°C hasta el análisis.

5 **[0521]** Para el ensayo, los lisados celulares se diluyen 1:10 en diluyente de ensayo y se incuban con perlas de captura unidas a anticuerpos 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 incuban con anticuerpo policlonal de conejo anti-fosfo-FGF R1-4 (Y653/Y654) (R&D Systems cat n° AF3285) durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. 10 Las placas se lavan tres veces. El anticuerpo indicador diluido, el anticuerpo conjugado anti-conejo-RPE de cabra (Invitrogen Cat. n° LHB0002) se agrega y se incuba durante 30 minutos con agitación. Las placas se lavan tres veces. 15 Las perlas se suspenden en tampón de lavado con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se leen en un conjunto de instrumentos Luminex 200 para contar 50 eventos por muestra, configuraciones de puerta 7500-13500. Los datos se expresan como intensidad de fluorescencia media (MFI). Las MFI de las muestras tratadas con compuestos se dividen por los valores de MFI de los controles DMSO para determinar el porcentaje de inhibición, y los valores de CI₅₀ se calculan utilizando el software GraphPad Prism. Los compuestos que tienen un CI₅₀ de 1 µm o menos se consideran activos.

20 LISTADO DE SECUENCIAS

[0522]

<110> Incyte Corporation

25 <120> HETEROCICLOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES FGFR

<130> 20443-0393WO1

<150> US 62/170,936

30 <151> 2015-06-04

<150> US 62/118,698

<151> 2015-02-20

35 <160> 1

<170> FastSEQ para Windows Versión 4,0

<210> 1

40 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> péptido sintético

<400> 1

50 Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu
 1 5 10 15

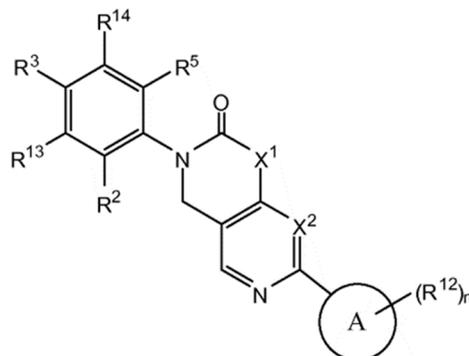
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es un C₆₋₁₀ arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N y S, en donde N y S están opcionalmente oxidados;

cada R¹² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a y S(O)₂NR^aR^a, en el que el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ aril 1-4 alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- son cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R¹² adyacentes en el anillo A tomados juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el heterocicloalquilo o heteroarilo tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N y S;

cada R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde el C₁₋₆ alquilo, el C₆₋₁₀ arilo, el C₃₋₁₀ cicloalquilo, el heteroarilo de 5-10 miembros, el heterocicloalquilo de 4-10 miembros, el C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, el C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo de R^a están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^d seleccionados independientemente; o cualquiera de los dos sustituyentes R^a unidos al mismo átomo de N, 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 R^b seleccionados independientemente;

cada R^b se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c; en el que el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ aril-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- de R^b están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

cada R^c se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo 1-4 alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (4-10 heterocicloalquilo miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- de R^c están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

o cualesquiera dos sustituyentes R^c unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos,

forman un 4-, 5-, 6-, o grupo heterocicloalquilo 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

5 cada R^d se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, y S(O)₂NR^eR^e;

10 cada R^f se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, y S(O)₂NR^gR^g;

15 cada R^h se selecciona independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₁₋₆ haloalquilo, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, y S(O)₂NRⁱRⁱ, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros de R^h están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 independientemente sustituyentes Rⁱ seleccionados;

20 cada R^j se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k y S(O)₂NR^kR^k;

25 cada R^e, R^g, Rⁱ o R^k se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₄ alquenilo y C₂₋₄ alquinilo, en el que el C₁₋₄ alquilo, el C₆₋₁₀ arilo, el C₂₋₄ alquenilo o el C₂₋₄ alquinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo)amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi; o cualquiera de los dos sustituyentes R^e unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

30 o cualquiera de los dos sustituyentes R^g unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

35 o cualquiera de los dos sustituyentes Rⁱ unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

X¹ es -CR¹⁰R¹¹ - o -NR⁷ -

X² es N o CR⁶;

40 R¹³ es H, CN, NR^{c4}R^{d4}, OR¹ o -C(O)NHR^e, en el que R¹ es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo; R² y R⁵ son halógeno;

R³ es H, halo, C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ haloalquilo, CN, o C₁₋₃ alcoxi;

R¹⁴ es H, CN, NR^{c4}R^{d4}, OR⁴ o -C(O)NHR^g, en el que R⁴ es C₁₋₃ alquilo o C₁₋₃ haloalquilo;

45 R⁶ se selecciona de H, halo, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, de heteroarilo de 5-6 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A};

50 R⁷ se selecciona de H, C(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionado de N, O y S, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- grupos de R⁷ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A}, o dos sustituyentes R^{10A} unidos a los átomos del anillo adyacente del anillo arilo o heteroarilo de R⁷, tomados juntos con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo C₅₋₆ fusionado o un anillo fusionado de 5 a 6 miembros anillo de heterocicloalquilo que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados independientemente de O, N y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan cada uno opcionalmente y el anillo de cicloalquilo C₅₋₆ fusionado o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R¹⁹ seleccionados independientemente;

55 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-10 miembros que tiene carbono y 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho

C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-10 miembros de R¹⁰ y R¹¹ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3, R^{10A}; alternativamente, 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 y un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros;

en donde dicho grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y el grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10A};

cada R^{10A} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, 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}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4} C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquiniilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{10A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹;

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueniilo, C₂₋₄ alquiniilo, C₁₋₄ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueniilo, C₂₋₄ alquiniilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹;

alternativamente, R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹;

cada R^{e4} es independientemente H o C₁₋₄ alquilo;

cada R¹⁹ se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueniilo, C₂₋₄ alquiniilo, C₃₋₆ cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y C₁₋₄ haloalquilo, en el que el C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueniilo, C₂₋₄ alquiniilo, C₃₋₆ cicloalquilo, de heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y C₁₋₄ haloalquilo de R¹⁹ están cada uno opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes R²⁰ seleccionados independientemente de H, halo, CN, NO₂, OR^q, SR^q, C(O)R^q, C(O)NR^qR^q, C(O)OR^q, OC(O)R^q, OC(O)NR^qR^q, NR^qR^q, NR^qC(O)R^q, NR^qC(O)OR^q, NR^qC(O)NR^qR^q, NR^qS(O)R^q, NR^qS(O)₂R^q, NR^qS(O)₂NR^qR^q, S(O)R^q, S(O)NR^qR^q, S(O)₂R^q, S(O)₂NR^qR^q, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueniilo, C₂₋₄ alquiniilo, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ haloalquilo, en donde cada R^q es independientemente H o C₁₋₄ alquilo;

cada R^{a9}, R^{c9} y R^{d9} se selecciona independientemente de H y C₁₋₄ alquilo;

cada R^{b9} es independientemente C₁₋₄ alquilo;

y el subíndice n es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

el anillo A es un C₆₋₁₀ arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que tiene carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N y S, en donde los N y S están opcionalmente oxidados;

cada R¹² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, y S(O)₂NR^aR^a, en el que el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueniilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- son cada uno opcionalmente sustituye con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

o dos sustituyentes R¹² adyacentes en el anillo A tomados juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el heterocicloalquilo o heteroarilo tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N y S;

cada R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde el C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- de R^a están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^d seleccionados independientemente;

o cualquiera de los dos sustituyentes R^a unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

5 cada R^b se selecciona independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, CN, NO_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ y $S(O)_2NR^cR^c$; en el que el C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C_{6-10} aril- C_{1-4} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo- de R^b están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

10 cada R^c se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo-, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, en el que dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo- de R^c están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^f seleccionados independientemente;

15 o cualesquiera dos sustituyentes R^c unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

20 cada R^d se selecciona independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, halo, CN, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, y $S(O)_2NR^eR^e$;

25 cada R^f se selecciona independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, halo, CN, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, y $S(O)_2NR^gR^g$;

30 cada R^h se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^i , SR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, y $S(O)_2NR^iR^i$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-6 miembros de R^h están opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 sustituyentes R^j independientemente seleccionados;

35 cada R^i se selecciona independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, CN, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, y $S(O)_2NR^kR^k$;

40 cada R^e , R^g , R^i o R^k se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alquenoilo y C_{2-4} alquinilo, en el que el C_{1-4} alquilo, el C_{6-10} arilo, el C_{2-4} alquenoilo o el C_{2-4} alquinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquilo)amino, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi;

45 o cualquiera de los dos sustituyentes R^e unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

50 o cualquiera de los dos sustituyentes R^g unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

55 o cualquiera de los dos sustituyentes R^i unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

X^1 es $-CR^{10}R^{11}$ - o $-NR^7$ -

X^2 es N o CR^6 ;

R^{13} es H, CN, $NR^{c4}R^{d4}$, OR^1 o $-C(O)NHR^e$, en el que R^1 es C_{1-3} alquilo o C_{1-3} haloalquilo;

60 R^2 y R^5 son halógeno;

R^3 es H, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, CN, o C_{1-3} alcoxi;

R^{14} es H, CN, $NR^{c4}R^{d4}$, OR^4 o $-C(O)NHR^g$, en el que R^4 es C_{1-3} alquilo o C_{1-3} haloalquilo;

R^6 se selecciona de H, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, fenilo, C_{3-6} cicloalquilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados

independientemente de N, O y S;

en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, de heteroarilo de 5-6 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A};

R⁷ se selecciona de H, C(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, 5-heteroarilo de 10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, de heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ grupos alquilo de R⁷ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A};

o dos sustituyentes R^{10A} unidos a los átomos del anillo adyacente del anillo arilo o heteroarilo de R⁷, tomados juntos con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo C₅₋₆ fusionado o un anillo fusionado de 5 a 6 miembros anillo heterocicloalquilo que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo independientemente seleccionados de O, N y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están cada uno opcionalmente oxidados y el fusionado C₅₋₆ anillo cicloalquilo o condensado de 5 a 6 miembros heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R¹⁹ seleccionados independientemente;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, un resto de heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 grupos heterocicloalquilo de R¹⁰ y R¹¹ están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3, R^{10A}; alternativamente, 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 de heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros; en donde dicho grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y el grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10A};

cada R^{10A} se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, 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}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4} C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionado de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{10A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹;

cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, C₁₋₄ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹;

alternativamente, R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹;

cada R^{e4} es independientemente H o C₁₋₄ alquilo;

cada R¹⁹ se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, C₃₋₆ cicloalquilo, y C₁₋₄ haloalquilo, en el que el C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ haloalquilo de R¹⁹ están cada uno adicionalmente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R²⁰ seleccionados independientemente de H, halo, CN, NO₂, OR^q, SR^q, C(O)R^q, C(O)NR^qR^q, C(O)OR^q, OC(O)R^q, OC(O)NR^qR^q, NR^qR^q, NR^qC(O)R^q, NR^qC(O)OR^q, NR^qC(O)NR^qR^q, NR^qS(O)R^q, NR^qS(O)₂R^q, NR^qS(O)₂NR^qR^q, S(O)R^q, S(O)NR^qR^q, S(O)₂R^q, S(O)₂NR^qR^q, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, C₃₋₆ cicloalquilo y C₁₋₄ haloalquilo, en donde cada R^q es independientemente H o C₁₋₄ alquilo;

cada R^{a9}, R^{c9} y R^{d9} se selecciona independientemente de H y C₁₋₄ alquilo;

cada R^{b9} es independientemente C₁₋₄ alquilo; y

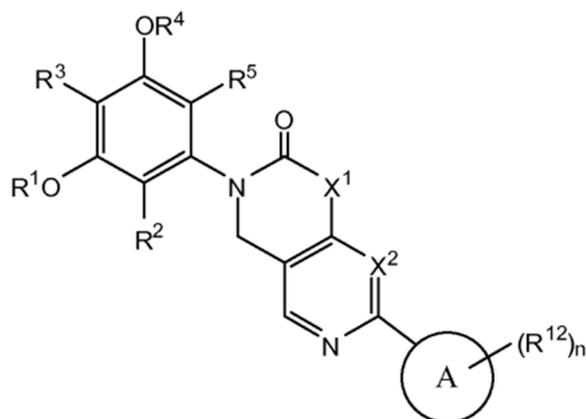
el subíndice n es 0, 1, 2 o 3.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que tiene la Fórmula (I):

5

10

15



(I)

20

o un producto farmacéuticamente aceptable sal del mismo, en donde:

25

el anillo A es un C₆₋₁₀ arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene carbono y 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N y S;

30

cada R¹² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a y S(O)₂NR^aR^a, en el que el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ aril 1-4 alquilo-, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-son cada uno opcionalmente sustituye con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^b seleccionados independientemente;

35

o dos sustituyentes R¹² adyacentes en el anillo A tomados juntos con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, fenilo o anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el heterocicloalquilo o heteroarilo tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre O, N y S;

40

cada R^a se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-como R^a están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^d seleccionados independientemente; o cualquiera de los dos sustituyentes R^a unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

45

cada R^b se selecciona independientemente de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, CN, NO₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c;

50

cada R^c se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo 1-4 alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

55

o cualesquiera dos sustituyentes R^c unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes R^h seleccionados independientemente;

60

cada R^d se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, y S(O)₂NR^eR^e;

65

cada R^f se selecciona independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^g, SR^g, C(O)R^g,

$C(O)NR^9R^9$, $C(O)OR^9$, $OC(O)R^9$, $OC(O)NR^9R^9$, NR^9R^9 , $NR^9C(O)R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)OR^9$, $C(=NR^9)NR^9R^9$, $NR^9C(=NR^9)NR^9R^9$, $S(O)R^9$, $S(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^9$, $NR^9S(O)_2R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, y $S(O)_2NR^9R^9$;

cada R^h se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^i , SR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, y $S(O)_2NR^iR^i$, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 independientemente sustituyentes R^i seleccionados;

cada R^j se selecciona independientemente de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, CN, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, y $S(O)_2NR^kR^k$;

cada R^e , R^g , R^i o R^k se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquino, en el que el C_{1-4} alquilo, el C_{6-10} arilo, el C_{2-4} alqueno o el C_{2-4} alquino están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquilo)amino, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi;

o cualquiera de los dos sustituyentes R^e unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

o cualquiera de los dos sustituyentes R^g unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

o cualquiera de los dos sustituyentes R^i unidos al mismo átomo de N, 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 R^h seleccionados independientemente;

X^1 es $-CR^{10}R^{11}-$ o $-NR^7-$

X^2 es N o CR^6 ;

R^1 es C_{1-3} alquilo o C_{1-3} haloalquilo;

R^2 y R^5 son halógeno;

R^3 es H, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, CN, o C_{1-3} alcoxi;

R^4 es C_{1-3} alquilo o C_{1-3} haloalquilo;

R^6 se selecciona de H, halo, CN, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, fenilo, C_{3-6} cicloalquilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, fenilo, C_{3-6} cicloalquilo, de heteroarilo de 5-6 miembros, y grupos heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^6 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A} ;

R^7 se selecciona de H, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, fenilo, C_{3-6} cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, fenilo, C_{3-6} cicloalquilo, de 5 a 6 miembros heteroarilo y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, grupos de R^7 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A} ;

R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, un resto de heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S;

en el que dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y 4-10 grupos heterocicloalquilo de R^{10} y R^{11} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3, R^{10A} ;

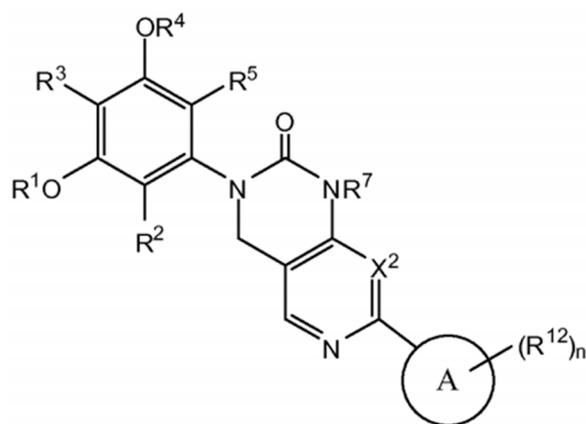
alternativamente, R^{10} y R^{11} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros;

en donde dicho grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y el grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{10A} ;

cada R^{10A} se selecciona independientemente de halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{e4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{e4}S(O)R^{b4}$, $NR^{e4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{e4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, fenilo, C_{3-6} cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino,

fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{10A} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹; cada R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} y R^{d4} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹; alternativamente, R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R¹⁹; cada R^{e4} es independientemente H o C₁₋₄ alquilo; cada R¹⁹ se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, y C₁₋₄ alquilo halo; cada R^{a9}, R^{c9} y R^{d9} se selecciona independientemente de H y C₁₋₄ alquilo; cada R^{b9} es independientemente C₁₋₄ alquilo; y el subíndice n es 0, 1, 2 o 3.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que tiene la Fórmula (Ib):



(Ib)

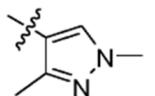
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A es heteroarilo de 5 miembros.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, y furanilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A es 4-pirazolilo.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo A es



9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² y R⁵ son F.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- (a) R¹ y R⁴ son cada uno C₁₋₃ alquilo; o
 (b) R¹ y R⁴ son cada uno metilo.

5 **11.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1-10**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X² es N o CH.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1-10**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X² es CH.

10 **13.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1-12**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15 (a) cada R¹² se selecciona independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, CN, OR^a, SR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NR^aR^a, NR^aOR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, y S(O)₂NR^aR^a, en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo- están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b; o

20 (b) cada R¹² se selecciona independientemente de -NH₂, -NHOH, -NHOR^a, -NHR^a, -NHC(O)R^a, -NHC(O)NHR^a, -NHS(O)₂R^a, -C(O)R^a, -S(O)₂R^a, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, halo, CN, C₃₋₆ cicloalquilo, fenil-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, de 5 a 6 miembros heteroarilo-C₁₋₄ alquilo, de heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, en donde el C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, fenil C₁₋₄ alquilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, C₁₋₄ alquilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y (heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R^b; y C₁₋₆ alcoxi o C₁₋₄ haloalcoxi está opcionalmente sustituido con 1-3 R^d; o

30 (c) cada R¹² se selecciona independientemente de F, Cl, CN, CH₃, CH₂CH₃, NH₂, OCH₃, -C(O)NH(C₁₋₄ alquilo), NHC(O)CH₃, NHS(O)₂CH₃, NHS(O)₂R^a, C(O)R^a, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂R^a, morfolinosulfonilo, imidazolilo, 4-morfolinilo, (3-cianopirrolidin-1-il)metilo, 2-cianoprop-2-ilo, 1-cianociclobutilo, 1-cianociclopropilo, bencilo, piridilmetilo, 1,1-dioxotolan-3-ilo, 1-metilsulfonilazetidín-3-ilo, 1-acetil-3-(cianometil)azetidín-3-ilo, y -CH₂-(4-morfolinilo), en el que R^a es 4-morfolinilo.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1-12**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R¹² es independientemente NH₂, CH₃, F, CN, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, o 4-morfolinilo.

40 **15.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1-14**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ es C₁₋₆ alquilo, fenilo, bencilo, C₃₋₆ cicloalquilo, cicloalquilo C₃₋₁₀-C₁₋₄ alquilo-, de 4 a 10 miembros heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, 5-a heteroarilo de 10 miembros, o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{10A} seleccionados independientemente; o dos sustituyentes R^{10A} unidos a los átomos del anillo adyacente del anillo arilo o heteroarilo de R⁷ se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₅₋₆ condensado o un heterocicloalquilo condensado de 5 a 6 miembros anillo que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados independientemente de O, N y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan cada uno opcionalmente y el anillo cicloalquilo C₅₋₆ fusionado o heterocicloalquilo fusionado de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R¹⁹ seleccionados independientemente.

50 **16.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1-14**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ es C₁₋₆ alquilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-fluorobencilo, tetrahidrofuran-3-ilo, (3-metilisoxazol-5-il)metilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (5-ciclopropilisoxazol-3-il)metilo, 5-metilisoozol-3-il)metilo, 4-fluorofenilo, (1-etilpirazol-4-il)metil, benzotiazol-6-il, 1-metil-5-oxopirrolidin-3-il, 1-acetilpiperidin-4-il, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil, 1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-ilo, 4-cianofenilo, 4-pirimidinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 1-metilpirazol-3-il, 1-metilpirazol-4-il, (1,5-dimetilpirazol-4-il)metilo o (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metilo.

60 **17.** El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1-14**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷ se selecciona de H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un heterocicloalquilo de 4-7 y resto que tiene de carbono 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, fenilo, C₃₋₆ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, y 4-7 heterocicloalquilo de grupos de R⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10A}.

65

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el subíndice n es 0, 1 o 2.

19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

- 5
 (a) seleccionado de:
- 6'-(5-amino-2-metilfenil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 10 6'-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 4-amino-2-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-6'-il)benzotriilo;
 15 6'-(5-aminopiridin-3-il)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(5-fluoropiridin-3-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(5-morfolinopiridin-3-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 20 6'-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 5-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-6'-il)nicotinonitrilo;
 25 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(piridin-3-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-
 ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(5-metoxipiridin-3-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 6'-(5-cloropiridin-3-il)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-
 3'(2'H)-ona;
 30 6'-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-3-il)-1'H-espiro[ciclopropano-
 1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 35 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(5-(morfolinosulfonil)piridin-3-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 N-(5-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-6'-il)piridin-3-il)metanosulfonamida;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(5-(morfolinometil)piridin-3-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona,

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o

(b) seleccionado de:

- 45 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-2(1H)-ona;
 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-N-
 metilpicolinamida;
 (S)-1-(4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-
 il)encil)pirrolidina-3-carbonitrilo;
 50 2-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-
 ilo)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo;
 1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)piridin-
 2-il)ciclobutanocarbonitrilo;
 1-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-
 55 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-propil-3,4-dihidropirido[4,3-
 d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-3,4-
 60 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 1-ciclopentil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-
 d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(tetrahidrofurano-3-il)-3,4-
 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-fluorencil)-3,4-
 65 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((3-metilisoxazol-5-il)metil)-3,4-

dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 1-((5-ciclopropilisoxazol-3-il)metil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-
 3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-
 5 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-((2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)metil)-7-(1,3-dimetil-1H-
 pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-etil-1H-pirazol-4-ilo)metil)-3,4-
 10 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[4,3-
 d]pirimidin-2(1H)-ona;
 1-(1,3-benzotiazol-6-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-
 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)-3,4-
 15 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-
 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-
 20 d]pirimidin-1(2H)-il)benzonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-pirimidin-4-il-3,4-dihidropirido[4,3-
 d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-
 3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-
 25 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-
 3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-
 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-
 30 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(3-metil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-
 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 35 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-[1-(1,1-dioxidotetrahidro-3-tienil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-1',2'-
 dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridin]-3'-ona;
 40 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 y 2-(1-acetil-3-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-6'-il)-1H-pirazol-1-il)azetidín-3-ilo) acetónitrilo;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
 (c) seleccionado de:

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridazin-4-ilo)-3,4-
 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-metoxipiridin-4-il)metil)-3,4-
 50 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-3,4-
 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-
 55 d]pirimidin-1(2H)-il)benzonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidropirido[4,3-
 d]pirimidin-2(1H)-ona;
 4-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-
 d]pirimidin-1(2H)-il)metil)-N-metilbenzamida;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(isoquinolin-7-il)-3,4-
 60 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((5-etilisoxazol-3-il)metil)-3,4-
 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirimidin-4-ilmetil)-3,4-
 65 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-

d]pirimidin-1(2H-il)-2-fluorobenzonitrilo;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-
3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-metilpiridin-4-il)metil)-3,4-
5 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirazin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-
10 d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-metil-1H-pirazol-4-ilo)metil)-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-
15 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
5-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-
d]pirimidin-1(2H-il)metil)picolinonitrilo;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-3,4-
20 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-3,4-dihidropirido[4,3-
d]pirimidin-2(1H)-ona;
1-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo)-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-
25 d]pirimidin-1(2H-il)-5-fluorobenzonitrilo;
6-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-
d]pirimidin-1(2H-il)nicotinonitrilo;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(oxazol-5-ilmetil)-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
30 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-
d]pirimidin-1(2H-il)-2-metoxibenzonitrilo;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((5-metiloxazol-2-il)metil)-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-
35 d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirimidin-5-ilmetil)-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirazin-2-ilmetil)-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
40 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridin-3-il)-3,4-dihidropirido[4,3-
d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(6-metilpirazin-2-il)-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-3,4-
45 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-
il)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-isopropil-3,4-dihidropirido[4,3-
50 d]pirimidin-2(1H)-ona;
1-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-
d]pirimidin-1(2H-il)ciclopropanocarbonitrilo;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-
55 d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((5-isopropilisoxazol-3-il)metil)-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-3,4-
60 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil)-
3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
2-(4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-
65 d]pirimidin-1(2H-il)fenil)acetonitrilo;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-3,4-
dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(3-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[4,3-

d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3,4-difluorofenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3,5-difluorofenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(5-etilpirazin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(5-metilpirazin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
(R)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((tetrahidrofurano-3-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(3-metoxifenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N-metilbencenosulfonamida;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(5-metoxipirazin-2-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)-N,N-dimetilbenzamida;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-etoxipiridin-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-oxoindolin-5-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(2-metil-3-oxoisindolin-5-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de metilo;
4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)fenilcarbamato de metilo;
1-((1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
2-(4-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)metil)-1H-pirazol-1-il)acetonitrilo;
1-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)metil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-((1-((tetrahidrofurano-2-il)metil)-1H-pirazol-4-il)metil)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
1-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-3,4-

dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1H-indazol-6-il)-3,4-
 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1H-indazol-5-il)-3,4-
 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-
 7-il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;
 1-(5-(1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-
 il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;
 1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-
 il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;
 1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-
 il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;
 1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-
 7-il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;
 1-(5-(1-(ciclopropilmetil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-
 d]pirimidin-7-il)piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-
 2(1H)-ona;
 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-
 1(2H)-il)benzonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,4-
 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-
 1(2H)-il)benzonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-
 dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 1-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-6'-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)ciclobutanocarbonitrilo;
 6'-(1-(1-acetilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-
 1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-6'-il)-3-metil-1H-pirazol-1-il)acetoneitrilo;
 2-(3-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-6'-il)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-il)acetoneitrilo;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(piridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 3-(4-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-6'-il)-3-metil-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(2-(dimetilamino)tiazol-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-{1-[(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(3-metil-1-(2-(piperidin-4-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-

5 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-((1-(metilsulfonil)azetidín-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-1'H-
 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 6'-(1-((1-acetilazetidín-3-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1'H-
 10 espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-
 d]pirimidin-2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-
 15 2(1H)-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-etil-3,4-dihidropirido[4,3-
 d]pirimidin-2(1H)-ona;
 5-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-6'-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 3-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 20 [2,7]naftiridina]-6'-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 3-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 [2,7]naftiridina]-6'-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 1-(cianometil)-3-(2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-
 25 [2,7]naftiridina]-6'-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;
 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-N-
 etilpicolinamida;
 N-ciclopropil-5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-
 7-il)picolinamida;
 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-N-(2-
 30 hidroxietil)picolinamida;
 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-N-
 isopropilpicolinamida;
 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-N-
 propilpicolinamida;
 2-(4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-
 35 il)fenil)acetonitrilo;
 1-(4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-
 il)fenil)ciclobutanocarbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(6-morfolinopiridin-3-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-
 2(1H)-ona;
 1-(4-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-
 40 ilo)fenil)ciclopropanocarbonitrilo;
 5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-
 il)picolinamida;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(piridin-4-il)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-[2,7]naftiridina]-3'(2'H)-
 45 ona;
 2'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-
 1,4'-[2,7]naftiridina]-3'-ona;
 1-(5-(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2-oxo-1,2,3,4-
 tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il]piridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo, y 1-[5-[3-(2,6-difluoro-3,5-
 dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il]piridin-2-
 il]ciclobutanocarbonitrilo

50 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 **20.** El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-(1H)-ona (piridazin-4-il)-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 **21.** El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-pirimidin-4-il-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una farmacia portador o excipiente completamente aceptable.

23. Un método para inhibir una enzima FGFR3 o FGFR4, comprendiendo dicho método: poner en contacto la enzima FGFR3 o FGFR4 *in vitro* con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de la reivindicación 22.

24. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

una composición de la reivindicación **22** para usar en el tratamiento del cáncer en un paciente.

25. El compuesto o sal para usar de acuerdo con la reivindicación **24**, en donde dicho cáncer es:

5 **(a)** seleccionado de cáncer hepatocelular, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cervical cáncer, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de piel, leucemia, múltiple mieloma, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T adultas, linfoma de células B, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin o no
10 Hodgkin, macroglubulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, glioblastoma, melanoma y rabdosarcoma; o

(b) seleccionado de cáncer hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, melanoma, mesotelioma, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer testicular, cáncer de tiroides, carcinoma de células escamosas, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de útero, y rabdosarcoma.

15 **26.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 21**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de:

(a) un trastorno mieloproliferativo en un paciente; o
20 **(b)** un trastorno esquelético o condrocito en un paciente; o
 (c) un trastorno de hipofosfatemia en un paciente.

27. El compuesto o sal para usar de acuerdo con la reivindicación **26**, en donde:

25 **(a)** el compuesto o sal es para tratar un trastorno mieloproliferativo que se selecciona de policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria; o

(b) el compuesto o la sal es para el tratamiento de un trastorno esquelético o condrocitario que se selecciona entre acrocondroplasia, hipocondroplasia, enanismo, displasia tanatofórica (TD), síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Beare-Stevenson cutis gyrate, síndrome de Pfeiffer y
30 síndrome de craneosinostosis; o

(c) el compuesto o sal es para tratar un trastorno de hipofosfatemia que es raquitismo hipofosfatémico ligado a X, raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, o osteromalacia inducida por tumor.

35

40

45

50

55

60