

HETEROCICLOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE FGFR4

CAMPO DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a heterociclos bicíclicos y composiciones farmacéuticas de estos, que son inhibidores de la enzima FGFR4 y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el FGFR4, como el cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) son tirosina cinasas receptoras que se unen a ligandos del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Existen cuatro proteínas FGFR (FGFR1-4) que son capaces de unirse a ligandos y están implicadas en la regulación de muchos procesos fisiológicos que incluyen desarrollo tisular, angiogénesis, cicatrización y regulación metabólica. Tras la unión del ligando, los receptores se someten a dimerización y fosforilación que lleva a la estimulación de la actividad de proteína cinasa y la búsqueda de muchas proteínas de bloqueo intracelular. Estas interacciones facilitan la activación de una matriz de sendas de señalización intracelular que incluyen Ras-MAPK, AKT-PI3K, y fosfolipasa C que son importantes para el crecimiento, la proliferación y supervivencia celular (Revisado en Eswarakumar et ál. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005).

La activación aberrante de esta senda ya sea a través de la sobreexpresión de ligandos FGF o FGFR o la activación de mutaciones en los FGFR, puede llevar al desarrollo, evolución tumoral y resistencia a terapias de cáncer convencionales. En cáncer de humanos, se han descrito alteraciones genéticas que incluyen amplificación genética, translocaciones cromosómicas y mutaciones somáticas que llevan a activación de receptor independiente de ligando. La secuenciación de ADN a gran escala de miles de muestras de tumores ha revelado que los componentes de la senda de FGFR están entre los más frecuentemente mutados en cáncer de humanos. Muchas de estas mutaciones de activación son idénticas a mutaciones de línea germinal que llevan a síndromes de displasia esquelética. Los mecanismos que llevan a señalización dependiente de ligando aberrante en enfermedades de humanos incluyen sobreexpresión de FGF y cambios en la escisión de FGFR que llevan a receptores con capacidades de unión a ligando más fugaces (Revisado en Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Por lo tanto, el desarrollo de inhibidores que se dirigen a FGFR puede ser útil en el tratamiento clínico de enfermedades que tienen actividad elevada de FGF o FGFR.

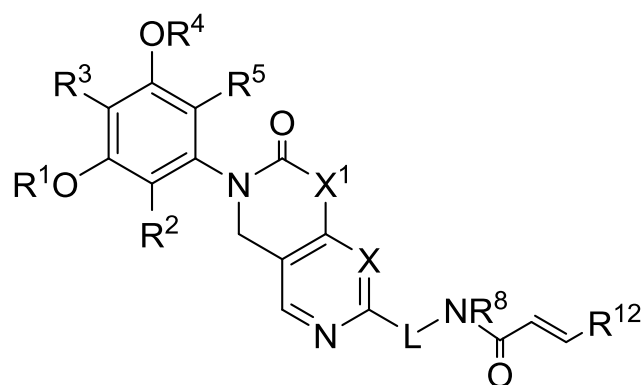
Los tipos de cáncer donde están implicados FGF/FGFR incluyen de modo no taxativo: carcinomas (por ejemplo, vejiga, mama, cervical, colorrectal, endometrio, gástrico, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, ovario, próstata); neoplasias malignas hematopoyéticas (por ejemplo, mieloma múltiple, linfoma linfocítica crónica, leucemia de células T de adulto, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin, neoplasmas mieloproliferativas, y macroglobulinemia de Waldenstrom); y otros neoplasmas (por ejemplo, glioblastoma, melanoma, y rabdosarcoma). Además de una función en neoplasmas oncogénicos, la activación de FGFR también estuvo implicada en trastornos esqueléticos y de condrocitos que incluyen de modo no taxativo síndromes de acondroplasia y craneosinostosis.

El eje de señalización de FGFR4-FGF19, específicamente, estuvo implicado en la patogénesis de una cantidad de cánceres que incluyen carcinoma hepatocelular (Heinzle et ál., Cur. Pharm. Des. 2014, 20:2881). La expresión ectópica de FGF19 en ratones transgénicos mostró llevar a la formación tumoral en el hígado y se descubrió que un anticuerpo de neutralización de FGF19 inhibe el crecimiento tumoral en ratones. Además, la sobreexpresión de FGFR4 se observó en múltiples tipos de tumores que incluyen carcinoma hepatocelular,, cáncer colorrectal, de mama, pancreático, de próstata, de pulmón, y de tiroides. Además, se han reportado mutaciones de activación en FGFR4 en rabdomiosarcoma (Taylo et ál. JCI 2009,119:3395). El direccionamiento a FGFR4 con inhibidores de molécula pequeña selectiva por lo tanto puede ser beneficioso en el tratamiento de determinados cánceres.

Existe una necesidad continuada del desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de cáncer y otros cánceres, y los inhibidores de FGFR4 descritos en la presente ayudan a tratar esta necesidad.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente descripción se refiere a inhibidores de FGFR4 que tiene Fórmula (I):



(I)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, donde las variables constituyentes se definen en la presente.

La presente descripción se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de estas y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción se refiere además a métodos para inhibir una enzima de FGFR4 que comprenden poner en contacto la enzima con un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente descripción se refiere además a un método para tratar una enfermedad relacionada con la actividad anormal o la expresión de una enzima de FGFR4, que comprende administrar un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que lo necesita.

La presente descripción se refiere además a compuestos de la Fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la actividad o expresión anormal de una enzima de FGFR4.

La presente descripción se refiere además a un método para tratar un trastorno mediado por una enzima FGFR4, o un mutante de esta, en un paciente que lo necesita,, que comprende el paso de administrarle a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o composición farmacéuticamente aceptable de este.

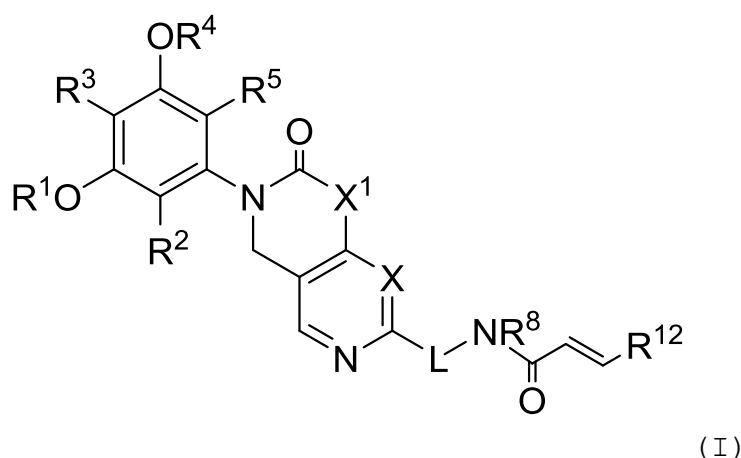
La presente descripción se refiere además a un método para tratar un trastorno mediado por una enzima FGFR4, o un mutante de esta, en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrarle al paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, en combinación con otra terapia o agente terapéutico como se describe en la presente.

La presente descripción se refiere además al uso de compuestos de la Fórmula (I) en la preparación de un medicamento para su uso en terapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos

En varios aspectos, la presente descripción proporciona compuestos de Fórmula (I):



o sales farmacéuticamente aceptables de estos, donde:

X^1 es NR^7 ;

X es N o CR^6 ;

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

R^2 es H, halo, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , CN, o alcoxi C_{1-3} ;

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

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

R^5 es H, halo, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , CN, o alcoxi C_{1-3} ;

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

L es $-(CR^{13}R^{14})_n-$, donde cada uno de R^{13} y R^{14} es independientemente H, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, donde el alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos R^{17} ; o R^{13} y R^{14} se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros; donde el grupo cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente

sustituido por 1 a 3 miembros R^{17} ; el subíndice n es 1, 2 o 3; en algunas modalidades, el subíndice n es 1 o 2.

R^8 es H o alquilo C_{1-4} que está opcionalmente sustituido por halo, CN, OR^{a9} , $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, o un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S; donde cada uno de dichos grupos fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^8 se sustituye opcionalmente por 1 o 2 R^{19} ; R^{10A} , en cada aparición, se selecciona independientemente de halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S; donde cada uno de dichos grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{10A} se sustituye opcionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R^{19} ;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , y R^{d4} , en cada aparición, se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S; donde cada uno de dichos grupos alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , y R^{d4} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R^{19} ; de manera alternativa, 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 por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R^{19} ; cada R^{e4} es independientemente H o alquilo C_{1-4} ;

R^{12} es H o alquilo C_{1-4} que está opcionalmente sustituido por R^{17} ;

R^{17} , en cada aparición, se selecciona independientemente de halo, CN, NO_2 , OR^{a7} , SR^{a7} , $C(O)R^{b7}$, $C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(O)OR^{a7}$, $OC(O)R^{b7}$, $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$, $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}C(O)R^{b7}$, $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$, $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$, $NR^{c7}S(O)R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$, $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)R^{b7}$, $S(O)NR^{c7}R^{d7}$, $S(O)_2R^{b7}$, $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halohalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S; donde cada uno de dichos grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{17} se sustituye opcionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R^{19} ;

R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , y R^{d7} , en cada aparición, se seleccionan independientemente de H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S; donde cada uno de dichos grupos alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , y R^{d7} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R^{19} ; de manera alternativa, R^{c7} y R^{d7} 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 por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R^{19} ;

R^{e7} , en cada aparición, es independientemente H o alquilo C_{1-4} ;

R^{19} , en cada aparición, se selecciona independientemente de halo, CN, NO_2 , OR^{a9} , SR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , y haloalquilo C_{1-4} ;

R^{a9} , R^{c9} , y R^{d9} , en cada aparición, se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-4} ; y

R^{b9} , en cada aparición, es independientemente alquilo C_{1-4} . En una modalidad, Y es O. En otra modalidad, Y es NR^8 .

En algunas modalidades de compuestos de Fórmula (I)

X^1 es NR^7 ;

X es N o CR^6 ;

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

R^2 es H, halo, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , CN, o alcoxi C_{1-3} ;

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

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

R^5 es H, halo, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , CN, o alcoxi C_{1-3} ;

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

R^7 se selecciona de H, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S; donde cada uno de dichos grupos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^7 está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R^{10A} ;

L es $-(CR^{13}R^{14})_n$, donde cada R^{13} y R^{14} es independientemente H, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, donde el alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos R^{17} ;

el subíndice n es 1 o 2;

R^8 es H o alquilo C_{1-4} que está opcionalmente sustituido por halo, CN, OR^{a9} , $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y

S, o un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S; donde cada uno de dichos grupos fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R⁸ se sustituye opcionalmente por 1 o 2 R¹⁹; R^{10A}, en cada aparición, 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}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S; donde cada uno de dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{10A} se sustituye opcionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R¹⁹;

R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4}, en cada aparición, se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S; donde cada uno de dichos grupos alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R¹⁹; de manera alternativa, 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 por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R¹⁹; R^{e4}, en cada aparición, es H o alquilo C₁₋₄;

R¹² es H o alquilo C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido por R¹⁷;

R¹⁷, en cada aparición, se selecciona independientemente de halo, CN, NO₂, OR^{a7}, SR^{a7}, C(O)R^{b7}, C(O)NR^{c7}R^{d7}, C(O)OR^{a7}, OC(O)R^{b7}, OC(O)NR^{c7}R^{d7}, C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}C(O)R^{b7}, NR^{c7}C(O)OR^{a7}, NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}, NR^{c7}S(O)R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂R^{b7}, NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}, S(O)R^{b7}, S(O)NR^{c7}R^{d7}, S(O)₂R^{b7}, S(O)₂NR^{c7}R^{d7}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que

tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S; donde cada uno de dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R¹⁷ se sustituye opcionalmente por 1, 2, o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R¹⁹;

R^{a7}, R^{b7}, R^{c7}, y R^{d7}, en cada aparición, se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S; donde cada uno de dichos grupos alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros de R^{a7}, R^{b7}, R^{c7}, y R^{d7} está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R¹⁹; de manera alternativa, R^{c7} y R^{d7} 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 por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R¹⁹; R^{e7}, en cada aparición, es independientemente H o alquilo C₁₋₄;

R¹⁹, en cada aparición, 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}, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, y haloalquilo C₁₋₄;

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

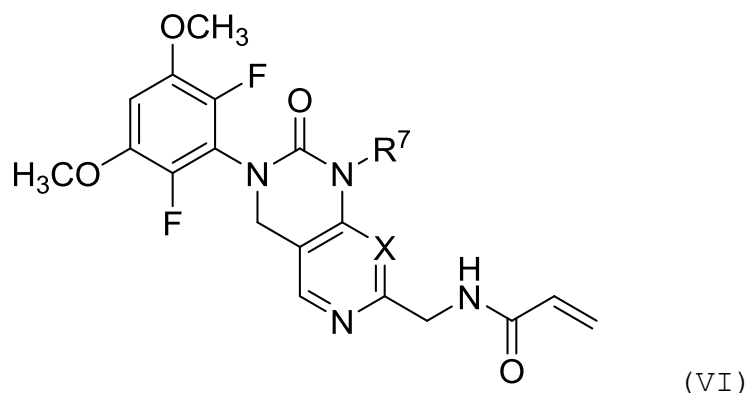
R^{b9}, en cada aparición, es independientemente alquilo C₁₋₄.

En algunas modalidades del compuesto de Fórmula (I), 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}, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S, y un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S; donde cada uno de dichos grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7

miembros de R^7 está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de R^{10A} .

En una modalidad, X es CH. En otra modalidad, X es N.

En algunas modalidades de compuestos de Fórmula (I), la presente descripción proporciona compuestos de Fórmula (VI) o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que tienen actividades inhibitoras de FGFR4.



En algunas modalidades de compuestos de Fórmula (VI), R^7 es alquilo C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1-2 miembros que se seleccionan de halo, alquilo C_{1-4} , CN, haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros.

En determinadas modalidades de compuestos de Fórmula (I), R^7 es metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, cianometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fenilo, 3-piridilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 3,3-difluorociclobutilo, 2-metoxietilo, ciclopropilmetilo, 2,2-difluoroetilo, bencilo, 3-fluorobencilo, piridin-3-ilmetilo, (1-metil-1H-pirazol-4-il)metilo, (1-metil-1H-pirazol-3-il)metilo o (tetrahidrofuranil-3-il)metilo. En una modalidad, X es CH. En otra modalidad, X es N. También se comprende que determinados rasgos de la invención que, a efectos de claridad se describen en el contexto de modalidades individuales, también se puedan proporcionar junto con una única modalidad. Por el contrario, varios rasgos de la invención que a efectos de brevedad se describen en el contexto de una única modalidad, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

En varios lugares en la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de 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 dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende que el término "alquilo C₁₋₆" describa específicamente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

En muchas partes de la presente memoria descriptiva se describen muchos anillos de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo. Salvo que se especifique lo contrario, estos anillos se pueden unir al resto de la molécula en cualquier miembro de anillo según lo permita su valencia. Por ejemplo, el término "anillo de piridina" o "piridinilo" puede referirse a un anillo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo.

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

Para compuestos de la invención donde una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un resto diferente que se selecciona independientemente del grupo que define la variable. Por ejemplo, en los casos en que una estructura se describe teniendo dos grupos R que están simultáneamente presentes en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes restos que se seleccionan independientemente del grupo definido para R.

Definiciones

Como se usa en la presente, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido.

Como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo no hidrógeno. Se entenderá que la sustitución en un átomo determinado está limitada por la valencia.

Tal como se usa en la presente, el término "C_{i-j}", donde i y j son números enteros, empleado en combinación con un grupo químico, designa un intervalo del número de átomos de carbono en el grupo químico donde i-j define el intervalo. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "alquilo", utilizado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado que puede tener una cadena recta o ramificada. En algunas modalidades, el grupo alquilo contiene 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono. *Los ejemplos de restos*

alquilo incluyen, de modo no taxativo, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilo-1-butilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilopropilo y similares. En algunas modalidades, el grupo alquilo es metilo, etilo o propilo.

Como se usa en la presente, el término "alquileo C_{i-j} ", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo de unión divalente saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene de i a j carbonos. En algunas modalidades, el grupo alquileo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Ejemplos de restos alquileo incluyen de modo o taxativo, grupos químicos tales como metileno, etileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,2-propileno, 1,1-propileno, isopropileno, y similares.

Tal como se usa en la presente, "alquenilo", solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. En algunas modalidades, el resto alquenilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Algunos grupos alquenilo ejemplares incluyen, entre otros, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, sec-butenilo y similares.

Tal como se usa en la presente, "alquinilo", solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que contiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. En algunas modalidades, el resto alquinilo contiene de 2 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquinilo ejemplares incluyen, entre otros, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares.

Como se usa en la presente, "halo" o "halógeno", utilizados solos o en combinación con otros términos, incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. En algunas modalidades, halo es F o Cl. En algunas modalidades, halo es F.

Tal como se usa en la presente, el término "haloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo que tiene hasta la totalidad de la valencia de sustituyentes de átomos halógenos, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 , y similares.

Tal como se usa en la presente, el término "alcoxi" usado solo o en combinación con otros términos se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo,

n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares. En algunas modalidades, alcoxi es metoxi.

Tal como se usa en la presente, "haloalcoxi" usado solo o en combinación con otros términos se refiere a un grupo de fórmula -O-(haloalquilo). En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es -OCF₃.

Tal como se usa en la presente, "amino", empleado solo o en combinación con otros términos se refiere a NH₂.

Tal como se usa en la presente, el término "alquilamino" usado solo o en combinación con otros términos se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo). En algunas modalidades, el grupo alquilamino tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino (por ejemplo, *n*-propilamino e isopropilamino) y similares.

Tal como se usa en la presente, el término "dialquilamino" usado 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 modalidades, cada grupo alquilo tiene independientemente de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término "alquiltio" usado solo o en combinación con otros términos se refiere a un grupo de fórmula -S-alquilo. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" usado solo o en combinación con otros términos se refiere a un hidrocarburo cíclico no aromático que incluye grupos alquilo y alquenilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos policíclicos (p. ej., que tienen 2, 3 o 4 anillos espiro fusionados). En la definición de cicloalquilo también se incluyen los restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (por ejemplo, anillos arilo o heteroarilo) (es decir, que tienen un enlace en común) al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, benzo derivados de ciclopentano, ciclohexeno, ciclohexano y similares, o pirido derivados de ciclopentano o ciclohexano. Los átomos de carbono que forman anillos de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por oxo. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. El término "cicloalquilo" también incluye grupos ciclalquilo con cabeza de puente (por ejemplo, restos hidrocarburo cíclicos no aromáticos que contienen al menos un carbono de cabeza de puente, tal como admantan-1-ilo) y grupos espirocicloalquilo (por ejemplo, restos hidrocarburo no aromáticos que contienen al menos dos anillos fusionados en un único átomo de

carbono, tal como espiro[2.5]octano y similares). En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 10 miembros de anillo, o 3 a 7 miembros de anillo o 3 a 6 miembros de anillo. En algunas modalidades el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₇ monocíclico. Algunos grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, tetrahidronaftalenilo, octahidronaftalenilo, indanilo, y similares. En algunas modalidades, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Según se emplea aquí, el término “heterocicloalquilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo o sistema de anillos no aromáticos, que opcionalmente puede contener uno o más grupos alquenileno o alquinileno como parte de la estructura del 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 policíclicos (p. ej., que tienen 2, 3 o 4 anillos espiro fusionados). En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En la definición de heterocicloalquilo también se encuentran las porciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (por ejemplo, anillo arilo o heteroarilo) (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, y similares. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir grupos heterocicloalquilo con cabeza de puente (por ejemplo, un resto heterocicloalquilo que contiene al menos un átomo con cabeza de puente, tal como azadamantan-1-ilo y similares) y grupos espiroheterocicloalquilo (por ejemplo, un resto heterocicloalquilo que contiene al menos dos anillos fusionados con un único átomo, tal como [1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-N-ilo] y similares). En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene de 3 a 10 átomos que forman el anillo, de 4 a 10 átomos que forman el anillo, o de 3 a 8 átomos que forman el anillo. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 5 heteroátomos, de 1 a 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, o de 1 a 2 heteroátomos. Los átomos de carbono o heteroátomos en los anillos del grupo heterocicloalquilo se pueden oxidar para formar un grupo carbonilo, N-óxido o sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno se puede cuaternizar. En algunas modalidades, la porción heterocicloalquilo es un grupo heterocicloalquilo C₂₋₇ monocíclico. En algunas modalidades, 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 tetrahidrofurano. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un resto heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es un resto heterocicloalquilo de 4-10 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S.

Según se emplea aquí, el término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (p. ej., que tiene 2 anillos fusionados), por ejemplo, entre otros, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y similares. En algunas modalidades, los grupos arilo tienen de 6 a 10 átomos de carbono o de 6 átomos de carbono. En algunas modalidades el grupo arilo es un grupo monocíclico o bicíclico. En algunas modalidades, el grupo arilo es fenilo o naftilo.

Tal como se usa en la presente, el término "heteroarilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2 o 3 anillos fusionados), tienen uno o más heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas modalidades, el grupo heteroarilo es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen de modo no taxativo, 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, benzimidazolilo, indolinilo, pirrolilo, azolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzisoxazolilo, imidazo[1,2-b]tiazolilo o similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en los anillos del grupo heteroarilo se pueden oxidar para formar un grupo carbonilo, N-óxido o sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno se puede cuaternizar, siempre que se conserve la naturaleza aromática del anillo. En una modalidad, el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros. En otra modalidad, el grupo heteroarilo es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, el heteroarilo es un resto heteroarilo de 5-6 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S. En algunas modalidades, el heteroarilo es un resto heteroarilo de 5-10 miembros que tiene carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, O y S.

Los compuestos descritos en el presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Se incluyen todos los estereoisómeros, por ejemplo enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Se conocen en la técnica métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos, como mediante resolución de mezclas racémicas o mediante síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente 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.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Un método ejemplar incluye la recrystalización fraccionada que utiliza un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico ópticamente activo que forma una sal. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recrystalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, por ejemplo las formas *D* y *L* del 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 (por ejemplo, las formas *S* y *R*, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, *N*-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante la elución en una columna llena con un agente de resolución ópticamente activado (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición solvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la técnica.

Los compuestos de la invención pueden incluir formas tautoméricas. Las formas tautoméricas surgen 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 con la misma fórmula empírica y carga total. Los tautómeros prototrópicos ejemplares incluyen pares cetona – enol, pares ácido amida – imida, pares lactama – lactima, pares enamina – imina y formas anulares en donde un

protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1,2,4-triazol, 1H- y 2H- isoindol y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma por sustitución adecuada.

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

El término “compuesto”, según se emplea aquí, incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras presentadas.

Todos los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden aparecer junto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, en la forma de hidratos o solvatos) o pueden estar aislados.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención, o sus sales, están sustancialmente aislados. "Sustancialmente aislado" significa que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del ambiente donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida con los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 % o al menos aproximadamente el 99 % en peso de los compuestos de la invención, o sales de estos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutina en la técnica.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, según el criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente. Tal como se utiliza en la presente, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos divulgados, donde el compuesto base se modifica al convertir un resto ácido o base existente en una forma salina. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, sales de ácido mineral u orgánico de residuos básicos, por

ejemplo aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, por ejemplo ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas del compuesto base formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto base que contiene una porción básica o ácida a través de métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o una mezcla de ambos; generalmente se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Una lista de sales adecuadas se encuentra en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^o ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorporan al presente por referencia en su totalidad.

Las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en la presente: AcOH (ácido acético); Ac₂O (anhídrido acético); ac. (acuoso); atm. (atmósfera(s)); Boc (*t*-butoxicarbonil); br (amplio); Cbz (carboxibencil); calc. (calculado); d (doblete); dd (doble de dobletes); DCM (diclorometano); DEAD (azodicarboxilato de dietilo); DIAD (*azidodicarboxilato de N,N'*-diisopropilo); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DMF (*N,N*-dimetilformamida); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); g (gramo(s)); h (hora(s)); HATU (hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); Hz (hertz); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida– espectrómetro de masas); m (multiplete); M (molar); *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico); MgSO₄ (sulfato de magnesio); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (milligram(s)); min. (minuto(s)); mL (mililitro(s)); mmol (milimole(s)); N (normal); NaHCO₃ (bicarbonato de sodio); NaOH (hidróxido de sodio); Na₂SO₄ (sulfato de sodio); NH₄Cl (cloruro de amonio); NH₄OH (hidróxido de amonio); nM (nanomolar); NMR (espectroscopía de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Pd (paladio); Ph (fenilo); pM (picomolar); PMB (para-metoxibencilo); POCl₃ (cloruro de fosforilo); RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa); s (singulete); t (triplete o terciario); TBS (terc-butildimetilsilil); terc (terciario); tt (triplete de tripletes); *t*-Bu (*terc*-butilo); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); µg (microgramo(s)); µL (microlitro(s)); µM (micromolar); % en peso (por ciento en peso).

Síntesis

Los compuestos de la invención, que incluyen sales de estos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y de acuerdo con varias vías sintéticas posibles.

Las reacciones para preparar compuestos de la invención se pueden realizar en solventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas a las que las reacciones se realizan, por ejemplo, temperaturas que pueden variar de la temperatura de congelamiento del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada se puede realizar en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, se pueden seleccionar solventes adecuados para un paso de reacción particular por parte de un experto en la técnica.

La preparación de los compuestos de la invención pueden implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores adecuados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a. Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

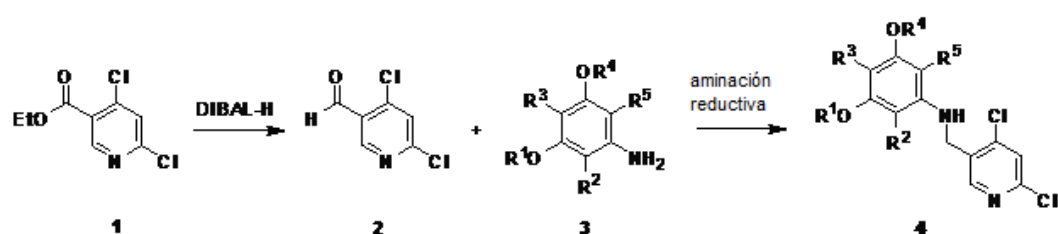
Las reacciones se pueden controlar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto se puede monitorear por medios espectroscópicos, tal como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja o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

Las expresiones "temperatura ambiente", y "ta", tal como se usa en la presente, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, por ej., temperatura de reacción, que está alrededor de la temperatura de la sala en la que se realiza la reacción, por ejemplo, una temperatura entre alrededor de 20°C y alrededor de 30°C.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por un experto en la técnica de acuerdo con vías de preparación conocidas en la bibliografía. Ejemplos de métodos sintéticos para preparar compuestos de la invención se proporcionan en los Esquemas a continuación.

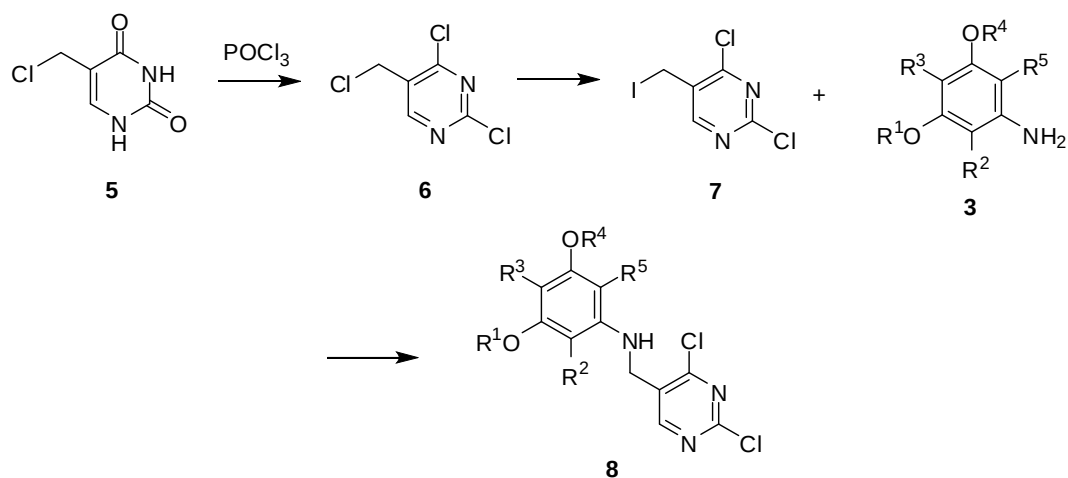
Los compuestos de fórmula **4** se pueden sintetizar usando procedimientos detallados en el **Esquema 1**. La reducción de éster **1** usando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) puede proporcionar el aldehído **2** correspondiente. La aminación reductiva de aldehído **2** con anilina **3** usando un agente de reducción adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio $[\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}]$ en presencia de un ácido tal como ácido acético o ácido trifluoroacético (TFA) puede proporcionar la amina de fórmula **4**.

Esquema 1

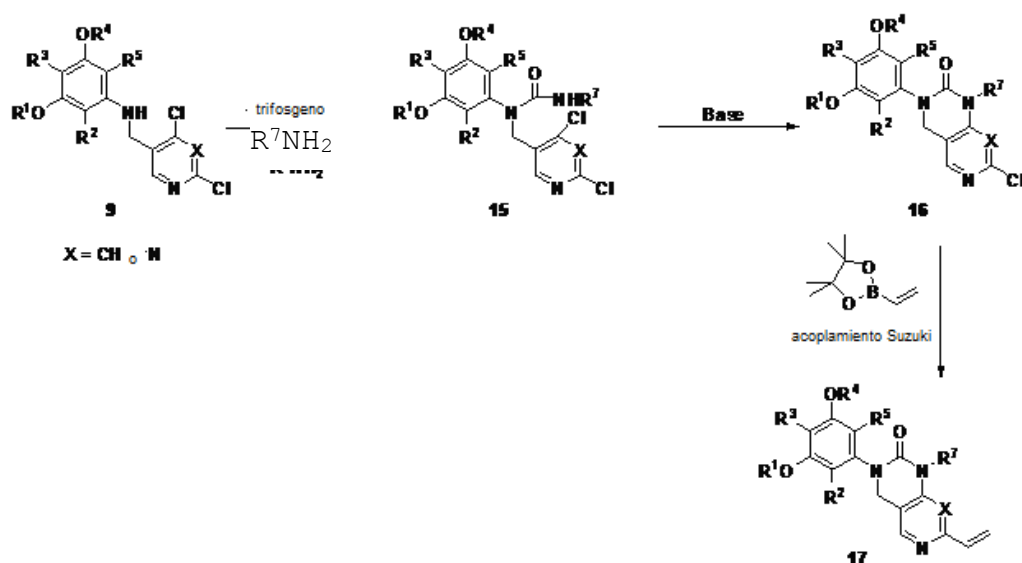


La dicloropirimidina sustituida de fórmula **8** se puede preparar mediante el método descrito en el **Esquema 2**. El tratamiento de 5-(clorometil)pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona comercialmente disponible, **5**, con cloruro de fosforilo (POCl_3) puede proporcionar tricloruro pirimidina de fórmula **6**. El compuesto **6** se puede convertir en el yoduro de fórmula **7** usando yoduro de sodio (NaI), yoduro de tetrabutilamonio (Bu_4NI), o un reactivo de yoduro equivalente. El compuesto **7** se puede acoplar con anilina **3** en presencia de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$), carbonato de cesio (Cs_2CO_3), o hidruro de sodio (NaH), para dar la dicloropirimidina de fórmula **8**.

Esquema 2

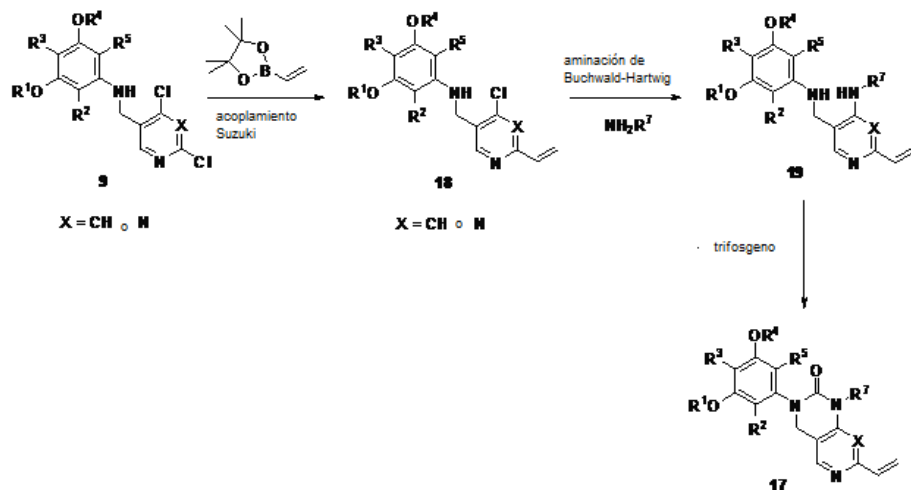


Esquema 3



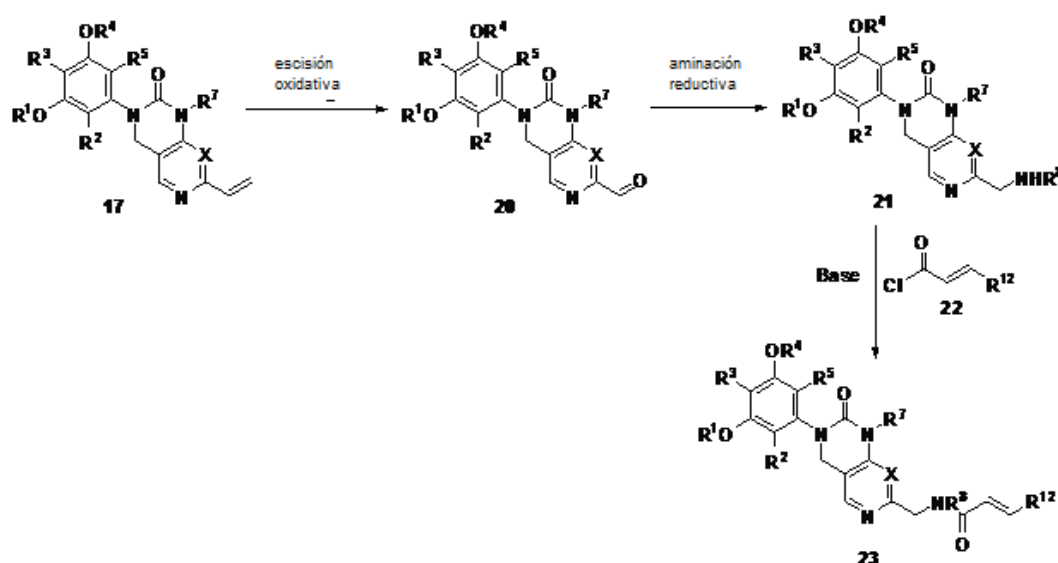
Alqueno **17** se puede preparar por un procedimiento alternativo detallado en el Esquema 5. El acoplamiento Suzuki entre el compuesto **9** y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano puede proporcionar alqueno **18**, que se puede convertir en la amina correspondiente **19** en condiciones de aminación estándar Buchwald-Hartwig usando reactivos tales como, por ejemplo, Pd(OAc)₂/Xantphos/Cs₂CO₃ o Pd₂(dba)₃/BINAP/NaOtBu, etc. El tratamiento de amina **19** con trifosgeno en presencia de una base tal como Et₃N o DIPEA puede proporcionar el compuesto **17**.

Esquema 4



El compuesto **23** se puede sintetizar por el método descrito en el **Esquema 6**. La escisión oxidativa del alqueno **17** usando $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ puede proporcionar aldehído **20**. El compuesto **20** luego se convierte en la amina correspondiente **21** mediante aminación reductiva. La reacción de acoplamiento entre amina **21** y cloruro ácido **22** puede ocurrir en presencia de una base, tal como $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ o Et_3N para proporcionar amida **23**.

Esquema 5



Métodos de uso

Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de la enzima FGFR4. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir la actividad de una enzima FGFR4 en una célula o en un individuo o paciente que necesita de la inhibición de la enzima administrando una cantidad inhibidora de un compuesto de la invención a la célula, individuo o paciente.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención son selectivos de la enzima FGFR4 sobre uno o más de FGFR1, FGFR2 y/o FGFR3. En algunas modalidades, los compuestos de la invención son selectivos de la enzima FGFR4 sobre FGFR1, FGFR2 y FGFR3. En algunas modalidades, los compuestos de la invención son selectivos de la enzima FGFR4 sobre VEGFR2. En algunas modalidades, 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.

Como los inhibidores de FGFR4, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la expresión o actividad anormal de la enzima FGFR4 o ligandos FGFR. Los compuestos que

inhiben FGFR se podrán usar para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis en tumores, particularmente inhibir la angiogénesis. Por lo tanto se anticipa que los compuestos serán útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos tales como cáncer. En particular tumores con mutantes de activación de tirosina cinasas receptoras o regulación por aumento de tirosina cinasas receptoras, pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores. En determinadas modalidades, la actividad de FGFR4 o un mutante de este, se inhibe de forma irreversible. En determinadas modalidades, la actividad de FGFR4 o un mutante de este, se inhibe de forma irreversible modificando covalentemente Cys 552 de FGFR4.

En determinadas modalidades, la invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por FGFR4 en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrarle a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la invención o composición farmacéuticamente aceptable de este.

Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de cáncer incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer cervical, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ano, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, labios, y boca), cáncer de riñón, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular), cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón microcítico y carcinomas de pulmón no microcíticos, carcinoma parvicelular y no parvicelular, carcinoma bronquial, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar), cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de útero, cáncer de esófago, cáncer de vesícula, cáncer pancreático (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel), y cáncer de cerebro (por ejemplo, astrocitoma, meduloblastoma, ependioma, tumores neuro-ectodérmicos, tumores pineales).

Ejemplos adicionales de cáncer incluyen neoplasias malignas hematopoyéticas tales como leucemia o linfoma, mieloma múltiples, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T de adulto, linfoma de células B, linfoma de células T cutáneo, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin o no de Hodgkin, neoplasmas mieloproliferativos (por ejemplo, policitemia vera, trombocitemia esencial, y mielofibrosis primaria), macroglubulunemia de Waldenstrom, linfoma de

células pilosas, linfoma mielogénica crónica, linfoma linfoblástico agudo, linfomas relacionados con SIDA, y linfoma de Burkitt.

Otros cánceres que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen tumores del ojo, glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma y osteosarcoma.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la inhibición de metástasis tumorales.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar carcinoma hepatocelular en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrarle a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la invención o composición farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar rabdomiosarcoma, cáncer de esófago, cáncer de mama o cáncer de cabeza y cuello, en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrarle a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la invención o composición farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar cáncer, donde 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 de útero, y rabdosarcoma.

Tal como se usa en la presente, el término “célula” se refiere a una célula *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas modalidades, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extirpado de un organismo, tal como un mamífero. En algunas modalidades, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas modalidades, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo, tal como un mamífero.

Tal como se usa en la presente, el término “poner en contacto” se refiere a unir los restos indicados 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, por ejemplo un ser humano, que tiene FGFR, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contienen una preparación celular o purificada que contienen la enzima FGFR4.

Tal como se usa en la presente, el término "individuo" o "paciente", utilizados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluso mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdo, ganado, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente, seres humanos.

Tal como se usa en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que genera la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que pretende alcanzar un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro tipo de médico.

Tal como se usa en la presente, 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 ha experimentado o presentado la patología o sintomatología de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta 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 experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

Terapia de combinación

Pueden usarse uno o más agentes o métodos de tratamiento farmacéuticos adicionales, por ejemplo, agentes antivirales, quimioterapéuticos u otros agentes anticancerosos, inmunoestimuladores, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, terapia de citocina (por ejemplo, IL2, GM-CSF, etc.), y/o inhibidores de tirosina cinasa, en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas a FGFR. Los agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación unitaria, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso junto con los compuestos de la presente invención pueden comprender inhibidores de la transcripción inversa de nucleósidos y nucleótidos (NRTI), inhibidores de la transcripción inversa no de nucleósidos (NNRTI), inhibidores de proteasa y otros agentes antivirales.

Los ejemplos de NRTI adecuados incluyen zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (1592U89), adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA], lobucavir (BMS-180194), BCH-10652, emitricitabina [(-)-FTC], beta-L-FD4 (también denominado beta-L-D4C y denominado beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citidena), DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano) y lodenosina (FddA). Los NNRTI adecuados comunes 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)-pirimidindiona), y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B. Los inhibidores de proteasa comunes adecuados incluyen saquinavir (Ro 31-8959), ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639), nelfinavir (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, pentafuside y Yisum Project No.11607.

Los agentes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de cáncer incluye agentes quimioterapéuticos, terapias de cáncer dirigidas, inmunoterapias o terapia de radiación. Los compuestos de esta invención pueden ser eficaces en combinación con agentes antihormonales para el tratamiento de cáncer de mama y otros tumores. Los ejemplos adecuados son agentes antiestrógeno que incluyen de modo no taxativo tamoxifeno y toremifeneo, inhibidores de aromatasa que incluyen de modo no taxativo letrozol, anastrozol, y exemestano, adrenocorticosteroides (por ej., prednisona), progestinas (por ej., acetato de megastrol), y antagonistas del receptor de estrógeno (por ej., fulvestrant). Los agentes antihormona adecuados para el tratamiento de cáncer de próstata y otros cánceres también se pueden combinar con compuestos de la presente invención. Estos incluyen antiandrógenos que incluyen de modo no taxativo flutamida, bicalutamida, y nilutamida, análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) que incluyen leuprolida, goserelina, triptorelina, e histrelina, antagonistas de LHRH (por ej. degarelix), bloqueantes del receptor de andrógeno (por ej., enzalutamida) y agentes que inhiben la producción de andrógeno (por ej., abiraterona).

Los compuestos de la presente invención se pueden combinar con o en secuencia con otros agentes contra las cinasas del receptor de membrana especialmente para pacientes que han desarrollado resistencia primaria o adquirida a la terapia dirigida. Estos agentes terapéuticos incluyen inhibidores o anticuerpos contra EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, o Flt-3 y contra cinasas de proteína 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, de modo no

taxativo, dacomitinib, afatinib, lapatinib y neratinib. Los anticuerpos contra el EGFR incluyen, de modo no taxativo, cetuximab, panitumumab y necitumumab. Los inhibidores de c-Met se pueden usar en combinación con inhibidores de FGFR. Estos incluyen onartumzumab, tivantinib, y INC-280. Los agentes contra Abl (o Bcr-Abl) incluyen imatinib, dasatinib, nilotinib, y ponatinib y aquellos contra Alk (o EML4-ALK) incluyen crizotinib.

Los inhibidores de angiogénesis pueden ser eficaces en algunos tumores en combinación con inhibidores de FGFR. Estos incluyen anticuerpos contra VEGF o VEGFR o inhibidores de cinasa o VEGFR. Anticuerpos u otras proteínas terapéuticas contra VEGF incluyen bevacizumab y aflibercept. Los inhibidores de cinasas VEGFR y otros inhibidores anti-angiogénesis incluyen de modo no taxativo sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, y vandetanib.

La activación de vías de señalización intracelular es frecuente en cáncer, y se han combinado agentes dirigidos a los componentes de estas vías con agentes dirigidos al receptor para potenciar la eficacia y reducir la resistencia. Los ejemplos de agentes que se pueden combinar con compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la vía Raf-MAPK, inhibidores de la vía JAK-STAT, e inhibidores de las chaperonas de proteínas y evolución del ciclo celular.

Los agentes contra cinasa PI3 incluyen de modo no taxativo topilalisib, idelalisib, buparlisib. Inhibidores de mTOR tales como rapamicina, sirolimus, temsirolimus, y everolimus se pueden combinar con inhibidores de FGFR. Otros ejemplos adecuados incluyen de modo no taxativo vemurafenib y dabrafenib (inhibidores Raf) y trametinib, selumetinib y GDC-0973 (inhibidores MEK). Inhibidores de uno o más JAK (por ej., ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (por ej., tanespimycin), cinasas dependientes de ciclina (por ej., palbociclib), HDAC (por ej., panobinostat), PARP (por ej., olaparib), y proteasomas (por ej., bortezomib, carfilzomib) también se pueden combinar con compuestos de la presente invención. En algunas modalidades, el inhibidor JAK es selectivo para JAK1 sobre JAK2 y JAK3.

Otros agentes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen combinaciones de quimioterapia tales como dobletes a base de platino usados en 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®).

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerosos adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (que incluyen, de modo no taxativo, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) tal como mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (CytosanTM), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilen-melamina, trietilenetiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Otros agentes adecuados que pueden emplearse 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 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 se pueden combinar con agentes inmunoterapéuticos que incluyen citocinas, tales como interferón alfa, interleucina 2 y factor de necrosis tumoral (TNF).

Agentes quimioterapéuticos adecuados u otros agentes anti-cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (que incluyen de modo no taxativo, antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina deaminasa) tales como metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina fosfato, pentostatina, y gemcitabina.

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anticancerosos adecuados incluyen además, por ejemplo, determinados productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfocinas y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel (TAXOLTM), mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- α), etopósido y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen navelbino, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida, y droloxafina.

Otros adecuados son agentes citotóxicos tales como epipodofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino tales como cis-platino y carboplatino; modificadores de respuesta biológica; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyético.

Otros agentes anticancerosos incluyen agentes terapéuticos de anticuerpos tales como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos de células coestimuladoras tales como CTLA-4, 4-1BB y PD-1, o anticuerpos de citocinas (IL-10, TGF- β , etc.).

Otros agentes anti-cáncer también incluyen los que bloquean la migración de células inmunológicas tales como antagonistas de receptores de quimiocina, que incluyen CCR2 y CCR4.

Otros agentes anti-cáncer también incluyen los que aumentan el sistema inmunitario tales como adyuvantes o transferencia de células T adoptiva.

Vacunas anti-cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y vacunas recombinantes.

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 bibliografía estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en "Physicians' Desk Reference" (PDR, por ejemplo, edición 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuya descripción se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se emplea como agente farmacéutico, los compuestos de la invención se pueden administrar en la forma de composiciones farmacéuticas que se refieren a una combinación de un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones se pueden preparar de una forma conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar a través de diversas vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área que se tratará. *La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a membranas mucosas, incluyendo la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral.* Métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), subconjuntival, periocular o intravitréa o introducción por catéter con balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o intracraneal, p. ej., intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una única dosis de bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una

bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, atomizadores, líquidos y polvos. Los portadores, bases acuosas, en polvo o en aceite, espesantes y similares o farmacéuticos convencionales, pueden ser necesarios o deseables.

La invención incluye también composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anteriores en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al realizar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye por un excipiente o se incluye dentro de este portador, por ejemplo, en forma de cápsula, sobrecito, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente funciona como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, el cual actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden encontrarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobres, obleas, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones estériles inyectables y polvos estériles envasados.

Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, se puede ajustar el tamaño de partícula mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, alrededor de 40 mesh.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metil y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de manera de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo luego de la administración al paciente mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, donde cada dosificación contiene entre alrededor de 5 y alrededor de 100 mg, más comúnmente alrededor de 10 a alrededor de 30 mg del ingrediente activo. El término “formas de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos u otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz sobre un amplio intervalo de dosis y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se comprenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada normalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto efectivamente administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas, tales como comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un excipiente farmacéutico para formar una composición de formulación sólida previa 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 a través de toda la composición de modo que se pueda subdividir fácilmente la composición en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Luego, esta preformulación sólida se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contiene, por ejemplo, entre 0,1 y alrededor de 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o las píldoras de la presente invención pueden estar recubiertos o estar compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que logra la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar por una capa gastrorresistente que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto en el duodeno o esté controlado en la liberación. Se pueden utilizar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, dichos materiales incluyen una variedad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar los compuestos y las composiciones de la presente invención para la administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas 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.

Las composiciones para la inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes orgánicos acuosos farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se pueden unir a una mascarilla, o respirador artificial positivo intermitente. Las composiciones en forma de soluciones, suspensiones o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal mediante dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición que se administre al paciente variará dependiendo de qué se esté administrando, el propósito de la administración, por ejemplo profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padezca una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las cantidades eficaces dependerán de la enfermedad que se esté tratando, así como la opinión del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y la condición general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden encontrarse en forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden filtrarse en condiciones estériles. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso en el estado en que se encuentran o liofilizarse, con la preparación liofilizada combinada con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto en general estará entre 3 y 11, más preferentemente, entre 5 y 9 y aun más preferentemente entre 7 y 8. Se comprenderá que el uso de

algunos de los excipientes, portadores o estabilizantes precedentes producirá formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo, por ejemplo, con el uso particular para el cual está hecho el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y la condición del paciente y el juicio del médico. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una cantidad de factores que incluyen la dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una solución acuosa de tampón fisiológico que contiene entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 10 % p/v del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son entre aproximadamente 1 µg/kg y aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y alcance del avance de la enfermedad o el trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces se pueden extrapolar de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o en modelos animales.

Los compuestos de la invención también se pueden formular en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico, como agentes antivirales, vacunas, anticuerpos, potenciadores inmunitarios, supresores inmunitarios, agentes antiinflamatorios y similares.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un tinte fluorescente, un marcador de salto, un metal pesado o compuestos radiomarcados de la invención que serían útiles, no solo para imagenología pero también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar o cuantificar la enzima de FGFR en muestras de tejido, incluyendo humano, y para identificar los ligandos de la enzima de FGFR mediante la inhibición de la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de la enzima de FGFR que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención también incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto “marcado de forma isotópica” o “radiactivamente” es

un compuesto de la invención donde se ha reemplazado o sustituido uno o más átomos por un átomo con masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que suele tener en la naturaleza (es decir, natural). Radionúclidos adecuados que se pueden incorporar en compuestos de la presente invención incluyen de modo no taxativo ^2H (también denominado D por deuterio), ^3H (también denominado T por 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 radioisótopo que se incorpora en los compuestos radiomarcados de la presente dependerá de la aplicación específica del compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado de la enzima de FGFR *in vitro* y ensayos de competencia, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S serán en general los más útiles. Para las aplicaciones de radioimagenología, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

Se entenderá que un “compuesto marcado radiactivamente” o “compuesto marcado” es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas modalidades, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos se aplican a compuestos de la invención y son conocidos en la técnica.

Un compuesto marcado de la invención se puede utilizar en un ensayo de cribado para identificar/evaluar los compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) se puede evaluar por su capacidad de reducir la unión del compuesto radiomarcado de la invención con la enzima FGFR4. Por lo tanto, la capacidad de un compuesto de la prueba de competir con el compuesto radiomarcado en la unión a la enzima FGFR4 se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a FGFR, obesidad, diabetes y otras enfermedades mencionadas en la presente que incluyen uno o más contenedores que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Dichos kits, si se desea, pueden incluir además uno o más de varios componentes de los kits farmacéuticos convencionales, por ejemplo contenedores con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, etc., como se percibirá fácilmente por los entendidos en la técnica. También pueden incluirse instrucciones en el kit, ya sea en forma de prospectos o como etiquetas, que

indiquen las cantidades de los componentes que deben administrarse, indicaciones para la administración y/o indicaciones para mezclar los componentes.

La invención se describirá en mayor detalle a modo de ejemplos específicos. Los ejemplos a continuación se ofrecen con fines ilustrativos y no se pretende que limiten la invención de forma alguna. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente diversos parámetros no fundamentales que se pueden cambiar o modificar para producir esencialmente los mismos resultados. Se descubrió que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de una o más enzimas FGFR, como se describe a continuación.

EJEMPLOS

Los procedimientos experimentales para los compuestos de la invención se proporcionan abajo. Todos los materiales de partida están comercialmente disponibles o se sintetizan rápidamente de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Purificaciones por LC-MS preparativa de acceso abierto de algunos de los compuestos preparados se realizaron sobre sistemas de fraccionamiento dirigido de masas de Waters. La configuración de los equipos básicos, los protocolos y el software de control para la operación de estos sistemas se han descrito detalladamente en la bibliografía. 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/espectrometría de masas (LCMS) analítica para obtener la verificación de pureza bajo las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent serie 1100, LC/MSD, columna: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 µm tamaño de partícula, 2,1 x 5,0 mm, Soluciones amortiguadoras: fase móvil A: TFA al 0,025 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente 2 % a 80% de B en 3 minutos con velocidad de flujo 2,0 mL/minuto.

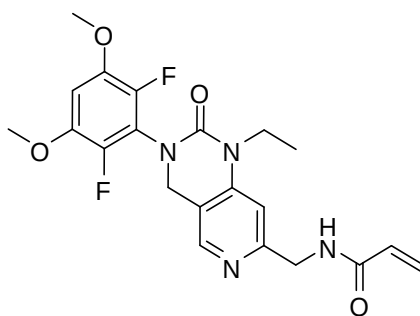
También se separaron algunos de los compuestos preparados en una escala preparativa mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) con el detector de MS o cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) como se indica en los ejemplos. Las condiciones típicas para la columna de cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa preparativa (RP-HPLC) son las siguientes:

pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 µm tamaño de partícula, columna de 19 x 100 mm, que eluye con fase móvil A: TFA (ácido trifluoroacético) al 0,1% 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 usando el protocolo de Optimización de Método Específico de Compuesto como se describe en la bibliografía [véase "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Normalmente, la velocidad de flujo usada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 mL/minuto.

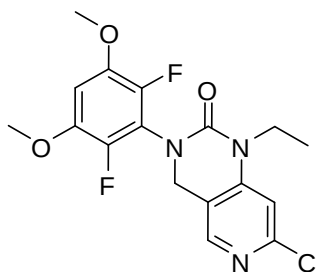
pH = 10 purificaciones: Waters XBridge C₁₈ 5 µm tamaño de partícula, columna de 19 x 100 mm, que eluye con fase móvil A: NH₄OH al 0,15% en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de Optimización de Método Específico de Compuesto como se describe en la bibliografía [véase "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Normalmente, la velocidad de flujo usada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 mL/minuto.

Ejemplo 1

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

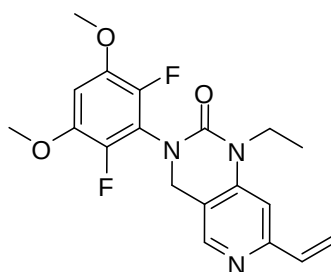


Paso 1: 7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



A una solución de trifosgeno (344 mg, 1,16 mmol) en CH_2Cl_2 (12 mL, 190 mmol) a 0 °C se agregó primero piridina (0,250 mL, 3,09 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a 0 °C durante 10 minutos, seguido de la adición de una solución de *N*-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (preparada como en el Ejemplo 1, Paso 2, 900 mg, 2,58 mmol) en CH_2Cl_2 (8,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después de lo cual se agregó tilamina en THF (2,0 M, 6,4 mL, 13 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (920 μL , 5,3 mmol). La mezcla de reacción resultante luego se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se inactivó con NaHCO_3 saturado (solución acuosa) 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 1-((4,6-dicloropiridin-3-il)metil)-1-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-etilurea. El intermedio bruto primero se disolvió en DMF (20 mL), seguido de la adición de Cs_2CO_3 (1,70 g, 5,2 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó a 95° durante 5 horas hasta completarse, se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. Se purificó el material resultante mediante cromatografía en columna (25% a 55% EtOAc en hexanos) para dar el producto como un sólido levemente amarillo. LC-MS calculada 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.

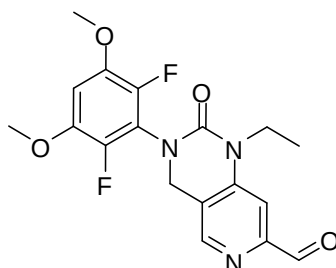
Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-vinil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



Una mezcla de 7-cloro-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (460 mg, 1,20 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (240 μL , 1,4 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,08 g, 0,07 mmol) y carbonato de potasio (0,66 g, 4,8 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) y agua (4,3 mL) se agitó a 120 °C durante la noche. La reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con

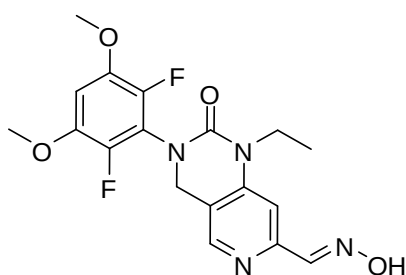
0 a 0-40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{19}H_{20}F_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 376,1; encontrado 376,1.

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



A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-vinil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,32 g, 0,85 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5 mL) se agregó tetraóxido de osmio (0,81 mL, 4% p/p, 0,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos entonces se agregó periodato de sodio (0,547 g, 2,56 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se utilizó residuo en el siguiente paso sin purificación adicional.

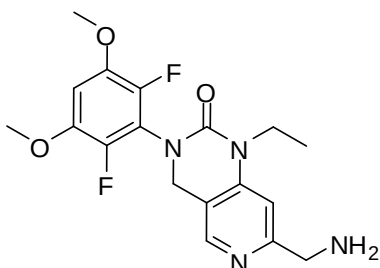
Paso 4: (E)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-7-carbaldehído oxima



Se agregó hidroxilamina clorhidrato (0,21 g, 3,0 mmol) a una suspensión de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-7-carbaldehído bruto (0,31 g, 0,80 mmol) y carbonato de potasio (0,12 g, 0,85 mmol) en metanol (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1 hora. Los volátiles se retiraron y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró a presión reducida. El producto

bruto se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS calculada para $C_{18}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 393,1; encontrado 393,1.

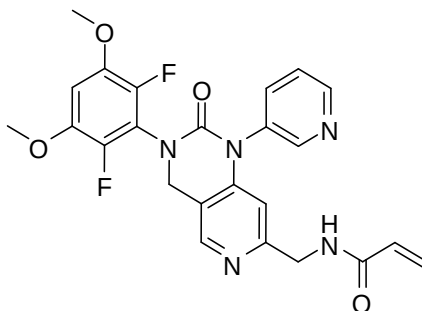
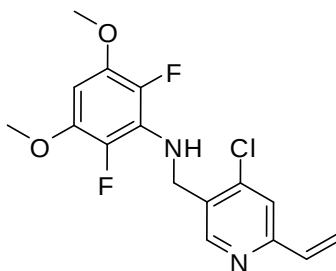
Paso 5: 7-aminometil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



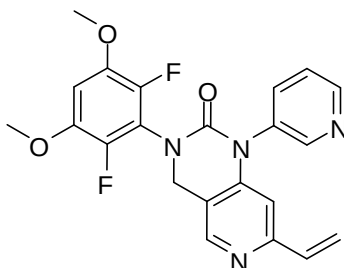
Se agregó zinc (440 mg, 6,8 mmol) en varias porciones a una solución de (E)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina-7-carbaldehído oxima bruto (0,30 g, 0,76 mmol) en ácido acético (3 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron a presión reducida. Se agregó cloruro de hidrógeno (0,54 mL, 4,0 M en 1,4-dioxano, 2,2 mmol) al residuo. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto (0,30 g) como su sal HCl. LC-MS calculada para $C_{18}H_{21}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 379,2; encontrado 379,1.

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

A una solución agitada de 7-(aminometil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,28, 0,74 mmol) y trietilamina (350 μ L, 2,5 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se agregó cloruro de 2-propenoilo (70 μ L, 0,86 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante RP-HPLC (pH = 2) para proporcionar el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{21}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 433,2; encontrado 433,1. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,87 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 17,1, 10,2 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 17,1, 2,0 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 5,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 2**N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida****Paso 1: N-((4-cloro-6-vinilpiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina**

Una mezcla de N-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (preparado como en el Ejemplo 1, Paso 2, 2,00 g, 5,73 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,98 mL, 5,8 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,4 g, 0,3 mmol) y carbonato de potasio (3,2 g, 23 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2,0 mL) se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0 a 0-25% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,3 g). LC-MS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 341,1; encontrado 341,1.

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

A una mezcla agitada de N-[(4-cloro-6-vinilpiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (100,0 mg, 0,2935 mmol), acetato de paladio (6,6 mg, 0,029 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (18 mg, 0,029 mmol), y carbonato de cesio (290 mg, 0,89 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL, 80 mmol) se agregó 3-piridinamina (39 mg, 0,41 mmol). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante la noche en la atmósfera de N₂. Luego de que se enfriara hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se filtró y concentró a presión reducida. N-(5-(((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino)metil)-2-vinilpiridin-4-il)piridin-3-amina bruta se usó sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₁H₂₁F₂N₄O₂ [M+H]⁺ m/z: 399,2; encontrado 399,2.

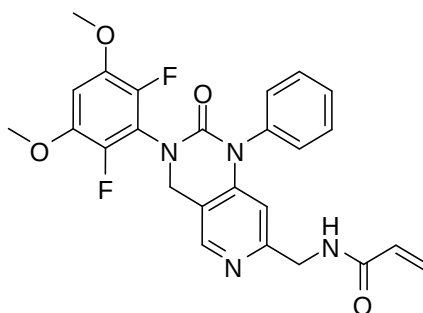
Se agregó trifosgeno (87 mg, 0,29 mmol) a una solución de N-(5-(((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino)metil)-2-vinilpiridin-4-il)piridin-3-amina bruta y N,N-diisopropiletilamina (310 µL, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0 °C. Después de 15 minutos, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado diluido con EtOAc. Se separó y se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC-MS calculada para C₂₂H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 425,2; encontrado 425,2.

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

El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 2, Pasos 3 a 6, con 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(piridin-3-il)-7-vinil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona que reemplaza 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-vinil-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona en el paso 3. LCMS calculada para C₂₄H₂₂F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 482,2; Encontrado: 482,2.

Ejemplo 3

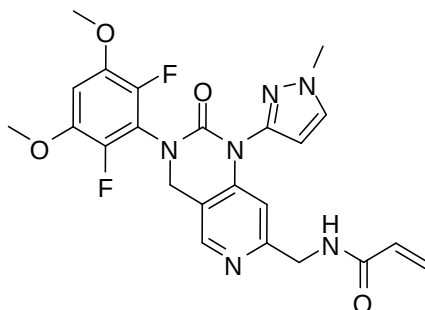
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 3 con anilina que reemplaza 3-piridinamina en el Paso 2. LCMS calculada para $C_{25}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 481,2; Encontrado: 481,2.

Ejemplo 4

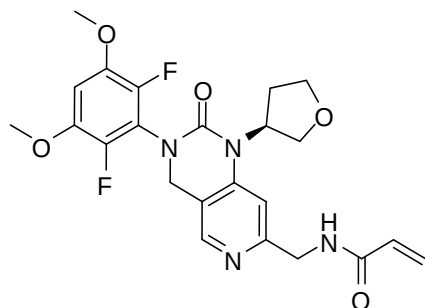
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 3 con 1-metil-1H-pirazol-3-amina que reemplaza 3-piridinamina en el Paso 2. LCMS calculada para $C_{23}H_{23}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 485,2; Encontrado: 485,2.

Ejemplo 5

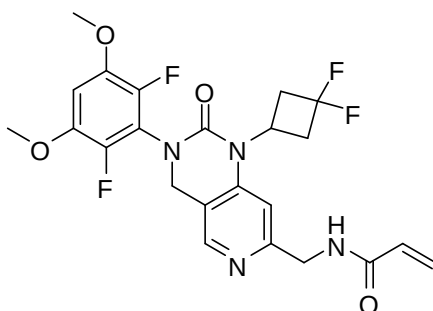
(S)-N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 3 con (S)-tetrahidrofuran-3-amina que reemplaza 3-piridinamina en el Paso 2. LCMS calculada para $C_{23}H_{25}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 475,2; Encontrado: 475,1.

Ejemplo 6

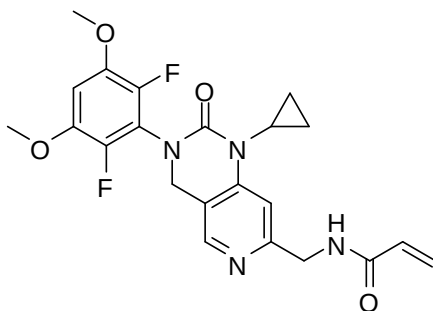
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 3 con 3,3-difluorociclobutanamina que reemplaza 3-piridinamina en el Paso 2. LCMS calculada para $C_{23}H_{23}F_4N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 495,2; Encontrado: 495,2.

Ejemplo 7

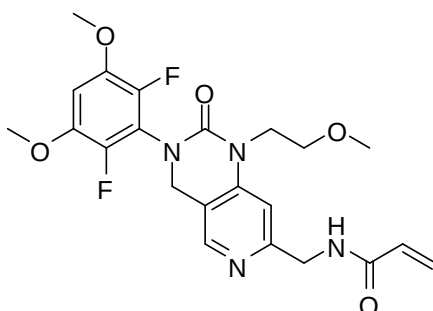
N-((1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con ciclopropanamina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 445,2; Encontrado: 445,2.

Ejemplo 8

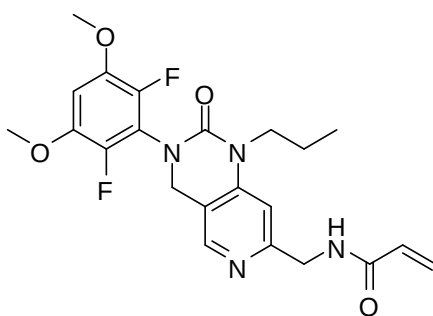
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con 2-metoxietanamina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{22}H_{25}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 463,2; Encontrado: 463,2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,83 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,07 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 17,1, 10,2$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 17,1, 2,0$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J = 10,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,52 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,55 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,22 (s, 3H).

Ejemplo 9

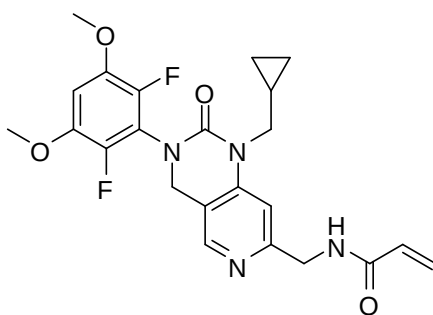
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-propil-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con propan-1-amina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{22}H_{25}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 447,2; Encontrado: 447,2.

Ejemplo 10

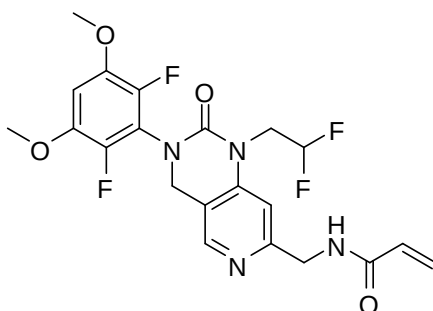
N-((1-ciclopropilmetil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con ciclopropiletanamina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 459,2; Encontrado: 459,1.

Ejemplo 11

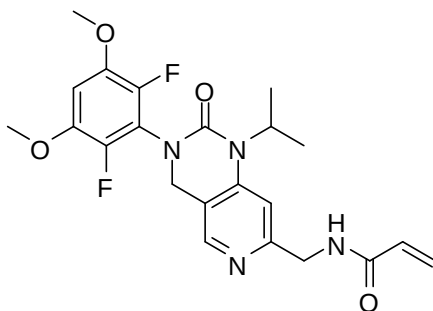
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con 2,2-difluoroetanamina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{21}H_{21}F_4N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 469,2; Encontrado: 469,1.

Ejemplo 12

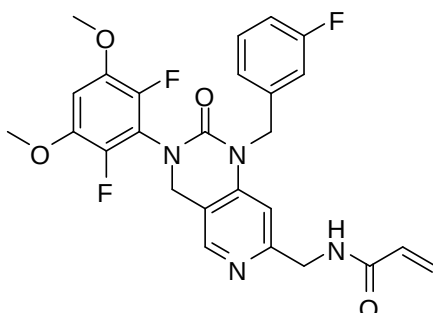
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-isopropil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con propan-2-amina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{22}H_{25}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 447,2; Encontrado: 447,2

Ejemplo 13

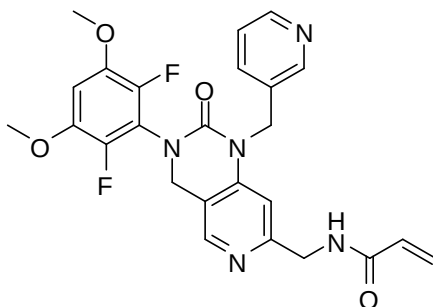
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con (3-fluorofenil)metanamina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{26}H_{24}F_3N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 513,2; Encontrado: 513,2

Ejemplo 14

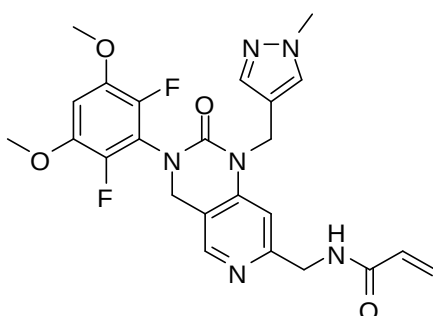
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con piridin-3-ilmetanamina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 496,2; Encontrado: 496,2

Ejemplo 15

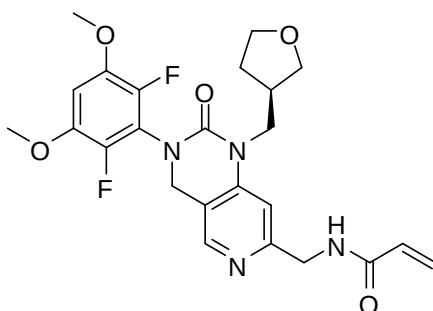
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con piridin-3-ilmetanamina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{24}H_{25}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 499,2; Encontrado: 499,2

Ejemplo 16

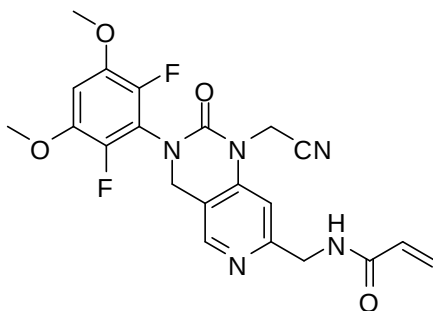
(R)-N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(tetrahidrofuran-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con (R)-(tetrahidrofuran-3-il)metanamina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 489,2; Encontrado: 489,2

Ejemplo 17

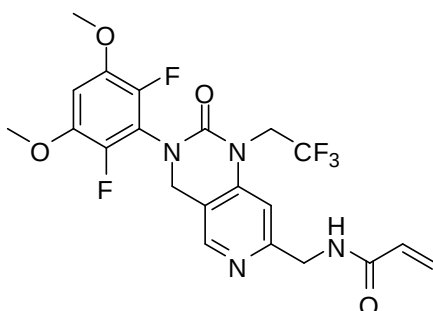
N-((1-cianometil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con 2-aminoacetonitrilo que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{21}H_{20}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 444,2; Encontrado: 444,2

Ejemplo 18

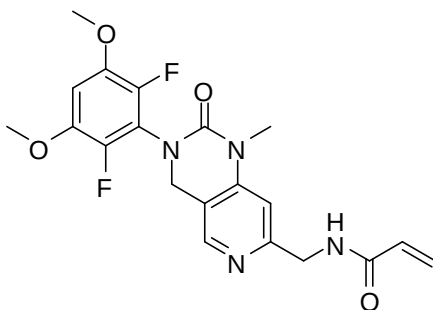
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con 2,2,2-trifluoroetanamina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{21}H_{20}F_5N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 487,1; Encontrado: 487,1

Ejemplo 19

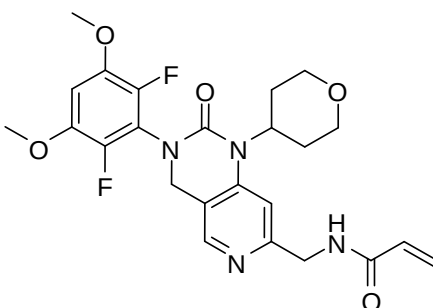
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



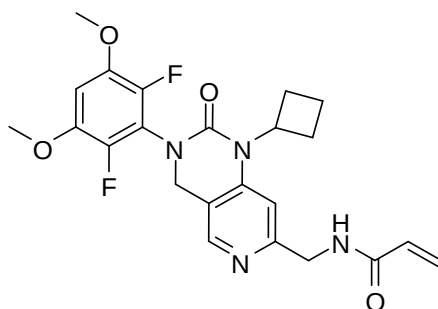
El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con metilamina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{20}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 419,2; Encontrado: 419,1

Ejemplo 20

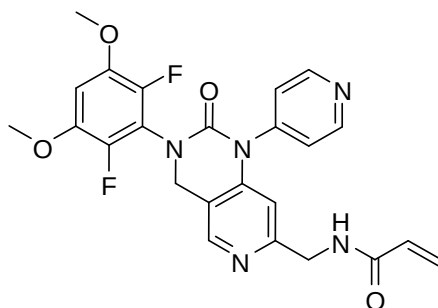
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con tetrahydro-2H-piran-4-amina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 489,2; Encontrado: 489,2

Ejemplo 21**N-((1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida**

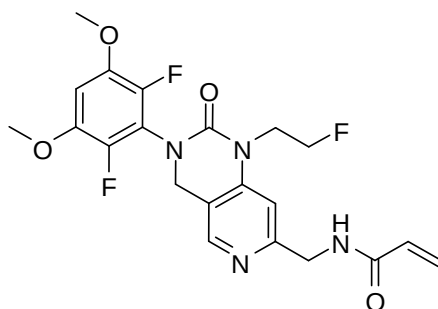
El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con ciclobutilamina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 459,2; Encontrado: 459,1. ^1H NMR (500 MHz, dmso) δ 8,82 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,05 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,33 (dd, $J = 17,1, 10,2$ Hz, 1H), 6,14 (dd, $J = 17,1, 2,0$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J = 10,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,45 – 4,38 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 2,49 (m, 2H), 2,18 – 2,05 (m, 2H), 1,77 – 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 22**N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida**

El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 3 con 4-aminopiridina que reemplaza 3-piridinamina en el Paso 2. LCMS calculada para $C_{24}H_{22}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 482,2; Encontrado: 482,1

Ejemplo 23

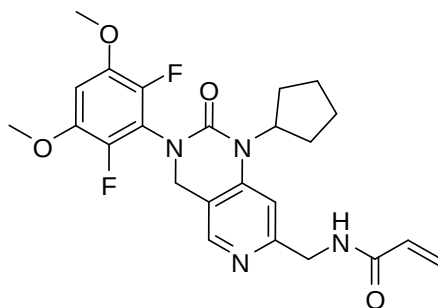
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con 2-fluoroetilamina clorhidrato que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 451,2; Encontrado: 451,1

Ejemplo 24

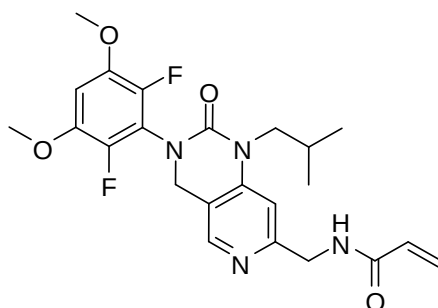
N-((1-ciclopentil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 3 con ciclopentilamina que reemplaza 3-piridinamina en el Paso 2. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 473,2; Encontrado: 473,1

Ejemplo 25

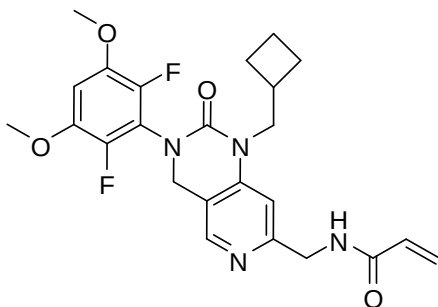
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con 2-metilpropan-1-amina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{23}H_{27}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 461,2; Encontrado: 461,2

Ejemplo 26

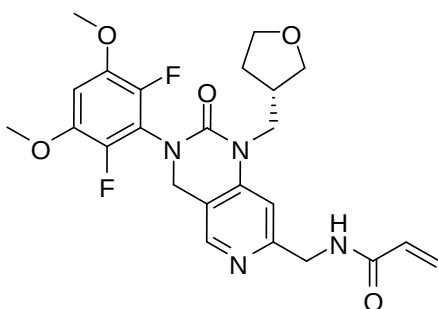
N-((1-ciclobutilmetil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con ciclobutilmetanamina que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 473,2; Encontrado: 473,2

Ejemplo 27

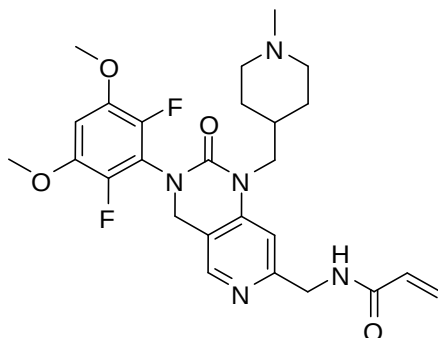
(S)-N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



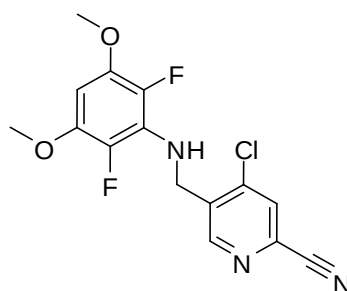
El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 2 con (S)-(tetrahydrofuran-3-yl)methanamine que reemplaza etilamina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{24}H_{27}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 489,2; Encontrado: 489,2

Ejemplo 28

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

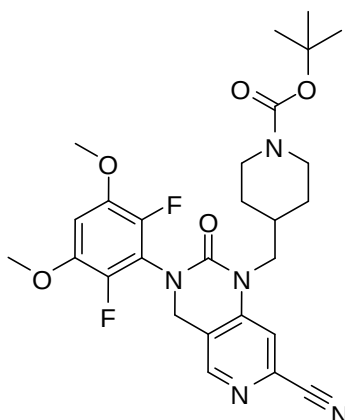


Paso 1: 4-cloro-5-((2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)metil)picolinonitrilo



Una mezcla agitada de N-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (preparada como en el Ejemplo 1, Paso 2, 3,50 g, 10,0 mmol), cianuro de zinc (0,79 g, 6,7 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,92 g, 1,0 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) en complejo con diclorometano (1:1) (0,82 g, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se calentó a 125-130°C bajo una atmósfera de N₂ durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0-25% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2,57 g del producto deseado. LCMS calculada para C₁₅H₁₃ClF₂N₃O₂ [M+H]⁺ m/z: 340,1; Encontrado: 340,0

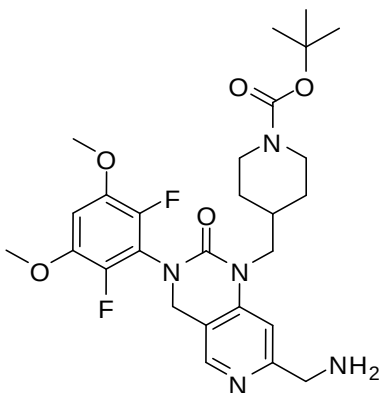
Paso 2: 4-[[7-ciano-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla agitada de 4-cloro-5-[[[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]piridina-2-carbonitrilo (200 mg, 0,6 mmol), 4-(aminometil)piperidinacarboxilato de terc-butilo (170 μ L, 0,82 mmol), acetato de paladio (13 mg, 0,059 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (37 mg, 0,059 mmol), y carbonato de cesio (580 mg, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se calentó a 110°C bajo una atmósfera de N_2 durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

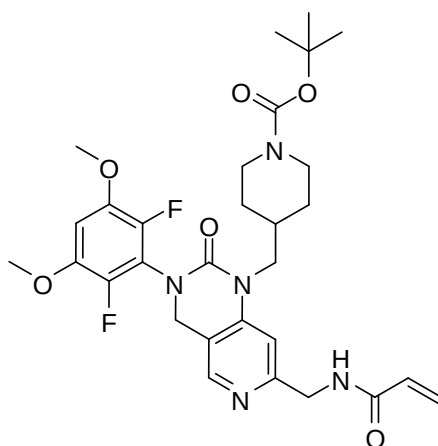
A una solución agitada del residuo anterior en tetrahidrofurano (8 mL), se agregó N,N-diisopropiletilamina (620 μ L, 3,5 mmol) y trifosgeno (170 mg, 0,59 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se agregó NaOH (2 N en agua, 2 mL). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0-45% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 0,20 g del producto deseado. LCMS calculada para $C_{27}H_{31}F_2N_5NaO_5$ $[M+Na]^+$ m/z: 566,2; Encontrado: 566,2

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



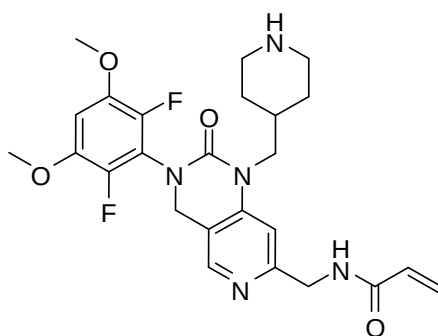
A una solución de 4-[[7-ciano-3-(2,6-difluoro-3,5-dimeoxifenil)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,4 mmol) en metanol (5,0 mL), se agregó HCl (1,0 M en agua, 680 μ L, 0,68 mmol) y Pd/C (10 % p/p, 20 mg) secuencialmente a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto bruto como su sal HCl. LCMS calculada para C₂₇H₃₆F₂N₅O₅ [M+H]⁺ m/z: 548,3; Encontrado: 548,3.

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



A una solución agitada de 4-((7-(aminometil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimeoxifenil)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (186 mg, 0,34 mmol) en acetonitrilo (2 mL), se agregó trietilamina (160 μ L, 1,1 mmol) y cloruro de 2-propenoilo (27 μ L, 0,34 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0-100% de EtOAc en DCM) para proporcionar 0,09 g del producto deseado. LCMS calculada para C₃₀H₃₈F₂N₅O₆ [M+H]⁺ m/z: 602,3; Encontrado: 602,2.

Paso 5: N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



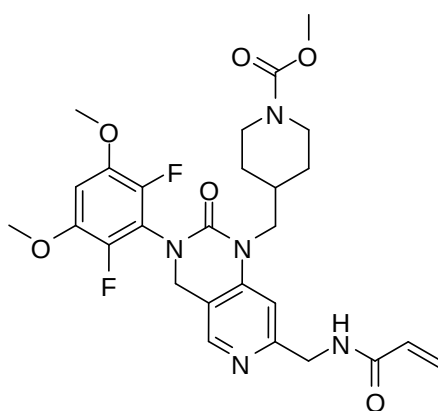
A una solución agitada de 4-((7-(acrilamidometil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimeoxifenil)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,15 mmol) en DCM (1 mL), se agregó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, los volátiles se retiraron a presión reducida para dar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculada para $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 502,2; Encontrado: 502,2.

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

A una solución agitada de *N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida* 2,2,2-trifluoroacetato (15 mg, 0,030 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL), formaldehído (10,0 M en agua, 6,2 μ L, 0,062 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (14 μ L, 0,082 mmol) se agregaron secuencialmente a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (13 mg, 0,062 mmol). Después de otras 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por RP-HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH_4OH) para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{26}H_{32}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 516,2; Encontrado: 516,2.

Ejemplo 29

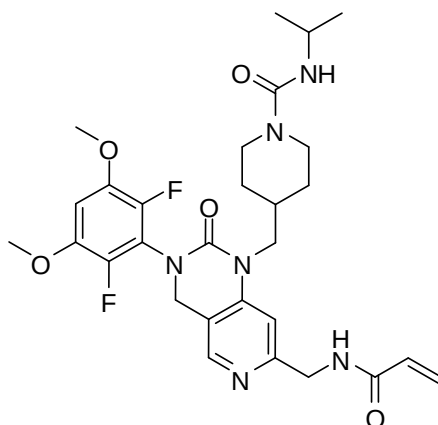
4-((7-(acrilamidometil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo



A una solución agitada de N-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-1-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il]metil]acrilamida 2,2,2-trifluoroacetato (preparado como en el Ejemplo 32, Paso 5, 15 mg, 0,030 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 mL), N,N-diisopropiletilamina (14 μ L, 0,082 mmol) y cloroformato de metilo (2,4 μ L, 0,031 mmol) se agregaron secuencialmente a temperatura ambiente. Después 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por RP-HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua +NH₄OH) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₂₇H₃₂F₂N₅O₆ [M+H]⁺ m/z: 560,2; Encontrado: 560,3.

Ejemplo 30

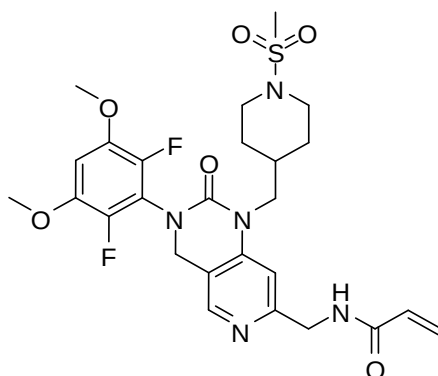
4-((7-(acrilamidometil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-3,4-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)metil)-N-isopropilpiperidina-1-carboxamida



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 33 con 2-isocianatopropano que reemplaza cloroformato de metilo. LCMS calculada para C₂₉H₃₇F₂N₆O₅ [M+H]⁺ m/z: 587,3; Encontrado: 587,2

Ejemplo 31

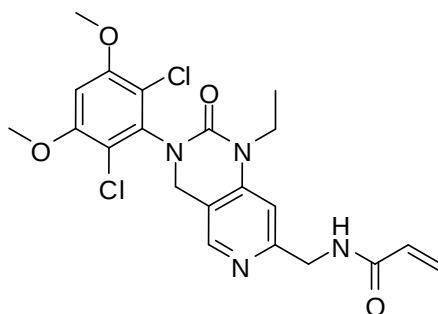
N-((3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-((1-metilsulfonil)piperidin-4-il)metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida



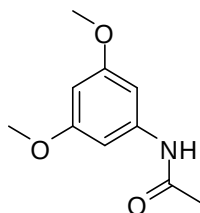
El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los del Ejemplo 33 con cloruro de metanosulfonilo que remplace cloroformato de metilo. LCMS calculada para $C_{26}H_{32}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 580,2; Encontrado: 580,1

Ejemplo 32

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

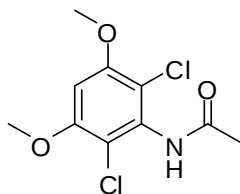


Paso 1: N-(3,5-dimetoxifenil)acetamida



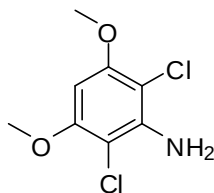
A una solución agitada de 3,5-dimetoxianilina (15,0 g, 97,9 mmol) en tolueno (200 mL) se le agregó gota a gota anhídrido acético (10,2 mL, 108 mmol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con 100 mL hexanos, se filtró y el sólido se lavó con tolueno/hexano (2:1, 30mL), luego hexanos. Se secó el solvente a presión reducida para dar el compuesto deseado (18,9 g). LCMS calculada para $C_{10}H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$ m/z: 196,1; Encontrado: 196,2.

Paso 2: N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)acetamida



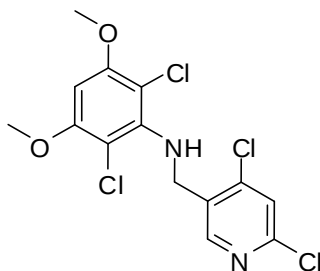
A una suspensión agitada de N-(3,5-dimetoxifenil)acetamida (16,0 g, 82,0 mmol) en acetonitrilo (200 mL), se agregó gota a gota cloruro de sulfurilo (13,0 mL, 160 mmol) durante 5 minutos a 0°C. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (125 mL), se filtró y el sólido se lavó con agua y hexanos para dar el producto deseado (8,5 g). El filtrado se diluyó con 100 mL de NaHCO₃ acuoso saturado, luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexanos) para proporcionar otros 10,0 g del producto deseado. LCMS calculada para C₁₀H₁₂Cl₂NO₃ [M+H]⁺ m/z: 264,0; Encontrado: 263,9.

Paso 3: 2,6-dicloro-3,5-dimetoxianilina



Se disolvió N-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)acetamida (8,5 g, 32 mmol) en etanol (160 mL) y luego se agregó una solución de hidróxido de potasio (9,0 g, 160 mmol) en agua (80 mL). La mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó durante 48 horas. Después de enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, el precipitado blanco se recogió por filtración y se lavó con agua fría y luego se secó para obtener el producto deseado (6,0 g). LCMS calculada para C₈H₁₀Cl₂NO₂ [M+H]⁺ m/z: 222,0; Encontrado: 221,9.

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



El compuesto se preparó utilizando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 1, Paso 2 con 2,6-dicloro-3,5-dimetoxianilina que reemplaza 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina. LCMS calculada para $C_{14}H_{13}Cl_4N_2O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 381,0; Encontrado: 381,0

Paso 5: N-((3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)metil)acrilamida

El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 2, con 2,6-dicloro-N-((4,6-dicloropiridin-3-il)metil)-3,5-dimetoxianilina (Paso 4) que reemplaza 2,6-difluoro-N-((4,6-dicloropiridin-3-il)metil)-3,5-dimetoxianilina en el Paso 1. LCMS calculada para $C_{21}H_{23}Cl_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 465,1; Encontrado: 465,1.

Ejemplo A

Ensayo enzimático de FGFR

La potencia inhibidora de los ejemplos de compuestos se midió en un ensayo enzimático que mide la fosforilación peptídica usando mediciones FRET para detectar la formación de productos. Los inhibidores se diluyeron en serie en DMSO y se transfirió un volumen de 0,5 μ L a los pocillos de una placa de 384 pocillos. Para el FGFR3, se agregó un volumen de 10 μ L de enzima de FGFR3 (Millipore) diluido en amortiguador de ensayo (50 mM de HEPES, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EGTA, Tween-20 al 0,01 %, 5 mM de DTT, pH 7,5) a la placa y se preincubó durante un período de 5-10 minutos y hasta 4 horas. Se incluyeron en la placa controles adecuados (sin enzima y enzima sin inhibidor). El ensayo se inició mediante la adición de 10 μ L de una solución que contenía sustrato de péptido de EQEDEPEGDYFEWLE biotinilado (SEQ ID NO: 1) y ATP (concentraciones finales de 500 nM y 140 μ M respectivamente) en el amortiguador de ensayo de los pocillos. La placa se incubó a 25 °C durante 1 hora. Las reacciones se finalizaron con la adición de 10 μ L/pocillo de solución de inactivación (50 mM de Tris, 150 mM de NaCl, 0,5 mg/mL de BSA, pH 7,8; 30 mM de EDTA con Perkin Elmer Lance Reagents a 3,75 nM de anticuerpo Eu PY20 y 180 nM de APC-Estreptavidina). Se dejó que la placa se equilibrara durante ~1 hora, antes de analizar las células en un lector de placas PheraStar (BMG Labtech).

Se midió FGFR1, FGFR2, y FGFR4 en condiciones equivalentes con los siguientes cambios en las concentraciones de enzima y ATP: FGFR1, 0,02 nM y 210 μ M

respectivamente, FGFR2, 0,01 nM y 100 uM, respectivamente, y FGFR4, 0,04 nM y 600 uM respectivamente. Las enzimas se compraron a Millipore o Invitrogen.

Se usó GraphPad prism3 para analizar los datos. Los valores de IC₅₀ se obtuvieron mediante la aproximación de datos a la ecuación para una respuesta a la dosis sigmoidea con una pendiente variable. $Y = \text{Parte Inferior} + (\text{Parte Superior} - \text{Parte Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{PicoPendiente}))}$ donde X es el logaritmo de concentración y Y es la respuesta. Los compuestos con una IC₅₀ de 1 µM o menos se consideran activos.

Se descubrió que los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de FGFR4 de acuerdo con el Ensayo Enzimático de FGFR. La Tabla 1 proporciona datos de IC₅₀ para compuestos de la invención que se ensayan en el Ensayo Enzimático de FGFR después de dilución en amortiguador de ensayo, se agregaron a la placa y se preincubaron durante 4 horas. El símbolo: “+” indica una IC₅₀ menor que 10 nM; “++” indica una IC₅₀ mayor o igual que 10 nM pero menor que 30 nM; “+++” indica una IC₅₀ mayor o igual que 30 nM pero menor que 200 nM; y “++++” indica una IC₅₀ mayor o igual que 200 nM.

Tabla 1

N.º de ejemplo	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)	FGFR4 IC50 (nM)
1	++++	++++	++++	+
2	++++	++++	++++	++
3	++++	++++	++++	++
4	++++	++++	++++	++
5	++++	++++	++++	+

6	++++	++++	++++	++
7	++++	++++	++++	++
8	++++	++++	++++	+
9	++++	++++	++++	+
10	+++	++++	+++	+
11	++++	++++	++++	+
12	++++	++++	++++	+
13	+++	+++	+++	++
14	++++	++++	++++	++
15	+++	+++	+++	+
16	++++	++++	++++	+
17	++++	++++	++++	+
18	++++	++++	++++	+
19	++++	++++	++++	++
20	++++	+++	++++	++
21	++++	++++	++++	++
22	++++	++++	++++	++

23	++++	++++	++++	+
24	+++	+++	+++	+
25	+++	+++	++++	+
26	+++	+++	++++	+
27	++++	++++	++++	+
28	++++	++++	++++	+++
29	++++	++++	+++	+

30	++++	++++	++++	+
31	++++	++++	++++	+
32	++++	++++	++++	+

La Tabla 2 proporciona datos de IC₅₀ para compuestos de la invención que se ensayan en el Ensayo Enzimático de FGFR después de dilución en amortiguador de ensayo, se agregaron a la placa y se preincubaron durante 5 a 10 minutos. El símbolo: “+” indica una IC₅₀ menor que 10 nM; “++” indica una IC₅₀ mayor o igual que 10 nM pero menor que 30 nM; “+++” indica una IC₅₀ mayor o igual que 30 nM pero menor que 200 nM; y “++++” indica una IC₅₀ mayor o igual que 200 nM.

Ejemplo B

Ensayos in vivo y celulares FGFR4

La actividad inhibidora de FGFR4 de los ejemplos de compuestos en células, tejidos y/o animales se puede demostrar de acuerdo con uno o más ensayos o modelos descritos en la técnica tales como, por ejemplo, en Fench et ál. “Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models,” PLoS ONE, May 2012, Vol. 7, Issue 5, e36713, que se incorpora a la presente en su modalidad mediante esta referencia.

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción precedente. También se pretende que dichas modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones, citadas en la presente solicitud se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad.