COMPUESTOS DE PIRROLOTRIAZINA COMO INHIBIDORES DE TAM

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes de patentes provisionales estadounidenses n.º 62/314 066, presentada el 28 de marzo de 2016, 62/362 934, presentada el 15 de julio de 2016, y 62/438 750, presentada el 23 de diciembre de 2016, las que se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

CAMPO TÉCNICO

La presente solicitud hace referencia a inhibidores de pirrolotriazina de cinasas TAM y, en una modalidad, inhibidores de cinasas AXL y MER, las que son útiles para el tratamiento de trastornos tales como el cáncer, así como composiciones farmacéuticas relacionadas a estas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los receptores tirosina cinasas (RTK, por sus siglas en inglés) son proteínas de la superficie celular que transmiten señales del entorno extracelular al citoplasma y el núcleo de la célula para regular los eventos celulares tales como la supervivencia, crecimiento, proliferación, diferenciación, adhesión y migración.

La subfamilia TAM consiste en tres RTK que incluyen Tyro3, AXL y Mer (Graham et ál., 2014, *Nature Reviews Cancer 14*, 769-785; Linger et ál., 2008, *Advances in Cancer Research 100*, 35-83). Las TAM cinasas se caracterizan por un dominio de unión al ligando extracelular que consiste en dos dominios tipo inmunoglobulina y dos dominios de fibronectina tipo III. Se han identificado dos ligandos, gen 6 específico para detención del crecimiento (GAS6, por sus siglas en inglés) y proteína S (PROS1, por sus siglas en inglés), para cinasas TAM. GAS6 se puede a unir a las tres cinasas TAM y activarlas, al tiempo que PROS1 es un ligando para Mer y Tyro3 (Graham et ál., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785).

AXL (también conocido como UFO, ARK, JTK11 y TYRO7) se identificó originalmente como un oncogén del ADN de pacientes con leucemia mielógena crónica (O'Bryan et ál., 1991, *Mol Cell Biol 11, 5016-5031*; Graham et ál., 2014, *Nature Reviews Cancer 14*, 769-785; Linger et ál., 2008, *Advances in Cancer*

Research 100, 35-83). El GAS6 se une a AXL e induce la posterior autofosforilación y activación de tirosina cinasa AXL. AXL activa diversas vías de señalización posterior que incluyen PI3K-Akt, Raf-MAPK, PLC-PKC (Feneyrolles et ál., 2014, *Molecular Cancer Therapeutics 13*, 2141-2148; Linger et ál., 2008, *Advances in Cancer Research 100*, 35-83).

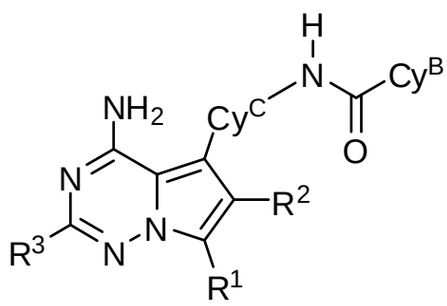
MER (también conocido como MERTK, EYK, RYK, RP38, NYK y TYRO12) se identificó originalmente como una fosfoproteína de una biblioteca de expresión de linfoblastoides (Graham et ál., 1995, *Oncogene 10*, 2349-2359; Graham et ál., 2014, *Nature Reviews Cancer 14*, 769-785; Linger et ál., 2008, *Advances in Cancer Research 100*, 35-83). Tanto GAS6 como PROS1 se pueden unir a Mer e inducir la fosforilación y la activación de cinasa Mer (Lew et ál., 2014). Al igual que AXL, la activación de MER también implica vías de señalización posterior que incluyen PI3K-Akt y Raf-MAPK (Linger et ál., 2008, *Advances in Cancer Research 100*, 35-83).

TYRO3 (también conocido como DTK, SKY, RSE, BRT, TIF, ETK2) se identificó originalmente mediante un estudio de clonación con base en PCR (Lai et ál., *Neuron 6*, 691-70, 1991; Graham et ál., 2014, *Nature Reviews Cancer 14*, 769-785; Linger et ál., 2008, *Advances in Cancer Research 100*, 35-83). Ambos ligandos, GAS6 y PROS1, se pueden unir a TYRO3 y activarlo. Aunque las vías de señalización posterior de la activación de TYRO3 se estudian al menos en RTK de TAM, parece que tanto las vías de PI3K-Akt como de Raf-MAPK están involucradas (Linger et ál., 2008, *Advances in Cancer Research 100*, 35-83). Se observa que AXL, MER y TYRO3 se sobreexpresan en células cancerosas.

Por consiguiente, son necesarios compuestos y métodos de uso de estos para la modulación de cinasas TAM en el tratamiento del cáncer.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente solicitud hace referencia a compuestos de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables R^1, R^2, R^3, Cy^C y Cy^B son tal como se describen en la presente.

Además, la presente solicitud provee composiciones que comprenden un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

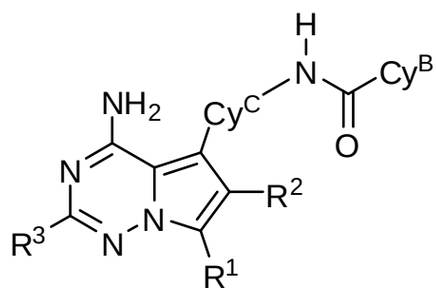
La presente solicitud también provee métodos para inhibir cinasas TAM y, en una modalidad, métodos para inhibir cinasas AXL y MER que comprenden poner en contacto una o más cinasas TAM con un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Asimismo, la presente solicitud provee un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a utilizar en cualquiera de los métodos descritos en la presente.

Además, la presente solicitud prevé el uso de un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la elaboración de un medicamento a utilizar en cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La aplicación provee, entre otros, un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A;

R^2 es H, halo, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, ciano-alquilo C_{1-3} o alcoxialquilo C_{1-6};

R^3 es H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ o $S(O)_2R^b$; en el que dichos alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, CN, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $S(O)_2R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ y Cy^{R3};

A^1 se selecciona de un enlace, Cy^{A1}, –Y–, –alquileno C_{1-3}–, –alquileno C_{1-3}–Y–, –Y–alquileno C_{1-3}– y –alquileno C_{1-2}–Y–alquileno C_{1-2}–, en los que dichos grupos alquileno se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, CN, OH, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino;

A^2 se selecciona de un enlace, Cy^{A2}, –Y–, –alquileno C_{1-3}–, –alquileno C_{1-3}–Y–, –Y–alquileno C_{1-3}– y –alquileno C_{1-2}–Y–alquileno C_{1-2}–, en los que dichos grupos alquileno se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, CN, OH, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino;

A^3 se selecciona de un enlace, Cy^{A3}, –Y–, –alquileno C_{1-3}–, –alquileno C_{1-3}–Y–, –Y–alquileno C_{1-3}– y –alquileno C_{1-2}–Y–alquileno C_{1-2}–, en los que dichos grupos alquileno se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, CN, OH, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino;

R^A es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halo, cicloalquilo C_{3-6}, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}OR^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en los que alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

Y es O, S, S(O), $S(O)_2$, C(O), $C(O)NR^f$, $NR^fC(O)$, $NR^fC(O)NR^f$, $NR^fS(O)_2NR^f$, $S(O)_2NR^f$, $NR^fS(O)_2$ o NR^f;

cada R^f se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-3};

Cy^{A1} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de

4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A1};

cada R^{A1} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

Cy^{A2} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A2};

cada R^{A2} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-}

$_{6}$)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forme anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A3};

cada R^{A3} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

Cy^{R3} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forme anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g};

Cy^{C} es fenileno o heteroarileno de 5-6 miembros, en el que el heteroarileno de 5-6 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1 o 2 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S,

y en el que cada uno del fenileno y heteroarileno de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C;

cada R^C se selecciona de forma independiente de OH, CN, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-3}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-4}, di(alquil C_{1-4})amino, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-4}, di(alquil C_{1-4})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, alquilcarbonilamino C_{1-4}, alquilsulfonilamino C_{1-4}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo;

Cy^B es cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se encuentra sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo, en los que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos que se seleccionan de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, y en los que cada uno de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B; o

Cy^B es arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en los que el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que: (a) al menos un átomo de carbono que forma anillos del heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo o (b) el arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con halo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}OR^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, y en los que el arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye de forma adicional opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B;

cada R^B se selecciona de forma independiente de halo, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$,

$C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}OR^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{11} se selecciona de forma independiente de CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}OR^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}OR^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteorarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^b se selecciona de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada uno de R^c y R^d se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-3}, fenil-alquileno C_{1-3}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-3} y heterociclilo de 4-6 miembros-alquileno C_{1-3}, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6},cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-3}, fenil-alquileno C_{1-3}, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-3} y heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileno C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada uno de R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3

o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; o

de manera alternativa, R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

R^{b1} se selecciona de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y cada uno se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

R^{e1} se selecciona de H, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, alquilcarbonilo C_{1-6}, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo;

cada R^{a2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12}, o

de manera alternativa, cualesquiera R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{b2} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{a3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterociclilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4}, en los que cada uno de dichos alquilo **C**$_{1-6}$,cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de

5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; o

de manera alternativa, cualesquiera R^{c3} y R^{d3} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{b3} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquilo C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{a4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; o

de manera alternativa, cualesquiera R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{b4} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y cada uno se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; y

cada R^g se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil

C_{1-6})aminocarbonilamino;

siempre que:

1) A^1-A^2-A^3 no sea Y-Y cuando uno de A^1, A^2 o A^3 sea un enlace, o Y-Y-Y; y

2) cuando A^3 sea –Y– o –alquileno C_{1-3}–Y–, R^A sea H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11}.

En algunas modalidades, se provee en la presente un compuesto de Fórmula (I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en el que:

R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A;

R^2 es H, halo, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, ciano-alquilo C_{1-3} o alcoxialquilo C_{1-6};

R^3 es H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ o $S(O)_2R^b$; en el que dichos alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, CN, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $S(O)_2R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ y Cy^{R3};

A^1 se selecciona de un enlace, Cy^{A1}, –Y–, –alquileno C_{1-3}–, –alquileno C_{1-3}–Y–, –Y–alquileno C_{1-3}– y –alquileno C_{1-2}–Y–alquileno C_{1-2}–, en los que dichos grupos alquileno se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, CN, OH, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino;

A^2 se selecciona de un enlace, Cy^{A2}, –Y–, –alquileno C_{1-3}–, –alquileno C_{1-3}–Y–, –Y–alquileno C_{1-3}– y –alquileno C_{1-2}–Y–alquileno C_{1-2}–, en los que dichos grupos alquileno se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, CN, OH, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino;

A^3 se selecciona de un enlace, Cy^{A3}, –Y–, –alquileno C_{1-3}–, –alquileno C_{1-3}–Y–, –Y–

alquileno C_{1-3}– y –alquileno C_{1-2}–Y–alquileno C_{1-2}–, en los que dichos grupos alquileno se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, CN, OH, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino;

R^A es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}OR^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en los que alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

Y es O, S, S(O), $S(O)_2$, C(O), $C(O)NR^f$, $NR^fC(O)$, $NR^fC(O)NR^f$, $NR^fS(O)_2NR^f$, $S(O)_2NR^f$, $NR^fS(O)_2$ o NR^f;

cada R^f se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-3};

Cy^{A1} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A1};

cada R^{A1} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

Cy^{A2} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A2};

cada R^{A2} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forme anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A3};

cada R^{A3} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-}

$_{6}$)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

Cy^{R3} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forme anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g};

Cy^{C} es fenileno o heteroarileno de 5-6 miembros, en el que el heteroarileno de 5-6 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1 o 2 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, y en el que cada uno del fenileno y heteroarileno de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{C};

cada R^{C} se selecciona de forma independiente de OH, CN, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-3}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-4}, di(alquil C_{1-4})amino, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-4}, di(alquil C_{1-4})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, alquilcarbonilamino C_{1-4}, alquilsulfonilamino C_{1-4}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo;

Cy^{B} es cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se encuentra sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo, en los que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos que se seleccionan de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, y en los que cada uno de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{B}; o

Cy^B es arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en los que el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que: (a) al menos un átomo de carbono que forma anillos del heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo o (b) el arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con halo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}OR^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, y en los que el arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye de forma adicional opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B;

cada R^B se selecciona de forma independiente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}OR^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{11} se selecciona de forma independiente de CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}OR^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}OR^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteorarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^b se selecciona de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada uno de R^c y R^d se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-3}, fenil-alquileno C_{1-3}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-3} y heterociclilo de 4-6 miembros-alquileno C_{1-3}, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6},cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-3}, fenil-alquileno C_{1-3}, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-3} y heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileno C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada uno de R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; o

de manera alternativa, R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

R^{b1} se selecciona de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y cada uno se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

R^{e1} se selecciona de H, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, alquilcarbonilo C_{1-6}, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo;

cada R^{a2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12}, o

de manera alternativa, cualesquiera R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{b2} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{a3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterociclilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4}, en los que cada uno de dichos alquilo **C**$_{1-6}$,cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g}; o

de manera alternativa, cualesquiera R^{c3} y R^{d3} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g};

cada R^{b3} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquilo C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g};

cada R^{a4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g}; o

de manera alternativa, cualesquiera R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7

miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{b4} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y cada uno se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; y

cada R^g se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

siempre que:

1) A^1-A^2-A^3 no sea Y-Y cuando uno de A^1, A^2 o A^3 sea un enlace, o Y-Y-Y; y

2) cuando A^3 sea –Y– o –alquileno C_{1-3}–Y–, R^A sea H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11}.

En algunas modalidades, A^1 es un enlace.

En algunas modalidades, A^2 es un enlace.

En algunas modalidades, A^3 es un enlace.

En algunas modalidades, R^A es H, halo, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^A es alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^A es metilo o etilo.

En algunas modalidades, A^1 es un enlace. Por ejemplo, R^1 es A^2-A^3-R^A.

En algunas modalidades, A^1 es un enlace, A^2 es un enlace y A^3 es Cy^{A3}. Por ejemplo, R^1 es Cy^{A3}-R^A.

En algunas modalidades, uno de A^1, A^2 y A^3 no es un enlace.

En algunas modalidades, uno de A^1, A^2 y A^3 es –alquileno C_{1-3}–, –Y–, –alquileno C_{1-3}–Y– o –Y–alquileno C_{1-3}–. En algunas modalidades, uno de A^1, A^2 y A^3 es –alquileno C_{1-6}– o –Y–. En algunas modalidades, uno de A^1, A^2 y A^3 es –alquileno C_{1-6}–. En algunas modalidades, uno de A^1, A^2 y A^3 es metileno.

En algunas modalidades, R^1 es H, halo, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^1 es metilo o etilo.

En algunas modalidades, R^1 es A^2-A^3-R^A.

En algunas modalidades, R^1 es Cy^{A3}-R^A.

En algunas modalidades, Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A3}.

En algunas modalidades, Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A3}.

En algunas modalidades, Cy^{A3} es piperidinilo, ciclohexilo o tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A3}.

En algunas modalidades, Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 seleccionados de forma independiente de grupos R^{A3}. En algunas modalidades, Cy^{A3} es ciclohexilo y ciclopropilo opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{A3} seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades, Cy^{A3} es heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{A3} seleccionados de forma independiente. En

algunas modalidades, Cy^{A3} es piperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{A3} seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades, Cy^{A3} es heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{A3} seleccionados de forma independiente. En algunas modalidades, Cy^{A3} es piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{A3} seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades, Cy^{A3} es piperidinilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridinilo, azetidinilo, ciclopropilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A3}.

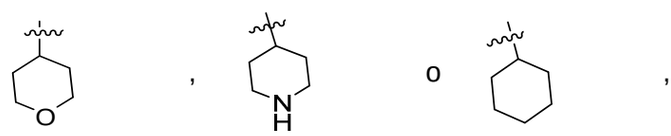
En algunas modalidades, Cy^{A3} es piperidinilo, piridilo, morfolinilo, ciclohexilo o tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{A3} seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades, Cy^{A3} es piperidinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{A3} seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades, Cy^{A3} es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{A3} seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades, Cy^{A3} es morfolinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R^{A3} seleccionados de forma independiente.

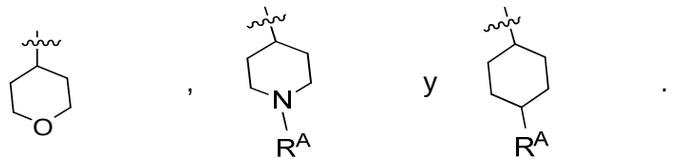
En algunas modalidades, Cy^{A3} es



Cy^{A3}-1 Cy^{A3}-2 Cy^{A3}-3

en los que cada uno de Cy^{A3}-1, Cy^{A3}-2 y Cy^{A3}-3 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A3}.

En algunas modalidades, A^1 es un enlace, A^2 es un enlace, A^3 es un enlace y R^A es metilo o etilo, o A^1 es un enlace, A^2 es un enlace y A^3 es Cy^{A3}-R^A seleccionado de



En algunas modalidades, R^A es alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en los que dichos alquilo C_{1-6} alquilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11}, siempre que, si R^A se une a un átomo de nitrógeno, R^A no sea CN, OR^{a1} o $NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas modalidades, R^A es alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$ y $S(O)_2R^{b1}$, en los que dicho alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de R^{11}, siempre que, si R^A se une a un átomo de nitrógeno, R^A no sea CN o OR^{a1}. En algunas modalidades, R^{b1} es isopropilo.

En algunas modalidades, cada R^A se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-3}, CN, OH, metilcarbonilo, metoxicarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo y metilsulfonilo, en el que dicho alquilo C_{1-3} se encuentra opcionalmente sustituido con un grupo OH u OCH_3, siempre que, si R^A se une a un átomo de nitrógeno, R^A no sea CN u OH.

En algunas modalidades, cada R^A se selecciona de forma independiente de CH_3, CH_2CH_3, CN, OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2OH$, $C(O)CH(OH)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$ y $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$.

En algunas modalidades, cada R^A se selecciona de forma independiente de CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CN, OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2OH$, $C(O)CH(OH)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NH(CH_2CH_3)$ y C(O)[morfolin-4-ilo].

En algunas modalidades, cada R^{11} es independientemente OR^{a3}.

En algunas modalidades, cada R^{11} es independientemente OH u OCH_3.

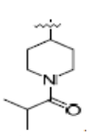
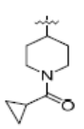
En algunas modalidades, Cy^{A3} es piperidinilo, ciclohexilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridinilo, azetidinilo, ciclopropilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con R^A seleccionado de forma independiente de CH_3, CN, OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2OH$, $C(O)CH(CH_3)OH$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_3)$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_2CH_3)$, $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, 1-metil-2-oxopirrolidin-3-ilo, C(O)(ciclopropilo), $N(CH_3)_2$ y C(O)(morfolin-4-ilo).

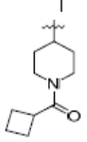
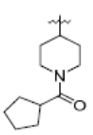
En algunas modalidades, Cy^{A3} es piperidinilo, ciclohexilo o tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con R^A seleccionado de forma independiente de CH_3, CN, OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2OH$, $C(O)CH(CH_3)OH$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_3)$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_2CH_3)$ y $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$.

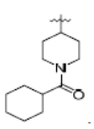
En algunas modalidades, Cy^{A3} es piperidinilo, ciclohexilo o tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con R^A seleccionado de forma independiente de CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CN, OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2OH$, $C(O)CH(OH)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NH(CH_2CH_3)$ y C(O)(morfolin-4-ilo)

En algunas modalidades, Cy^{A3} es piperidinilo, piridilo, morfolinilo, ciclohexilo o tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados de forma independiente de CH_3, CH_2CH_3, CN, OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2OH$, $C(O)CH(OH)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$ y $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$.

En algunas modalidades, A^1 es un enlace, A^2 es Cy^{A2}, A^3 es -Y-, R^A es cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo), -Y- es C(O) y Cy^{A2} es heterocicloalquilo de 4-7 miembros (por ejemplo, piperidinilo).

En algunas modalidades, R^1 es  En algunas modalidades, R^1 es  .

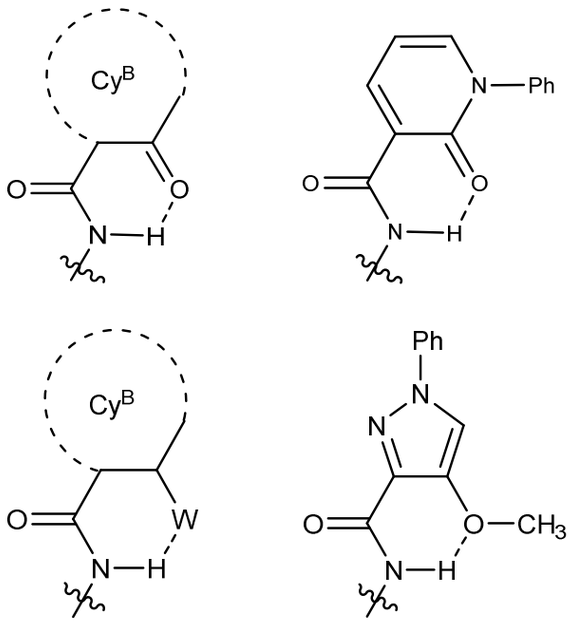
En algunas modalidades, R^1 es  . En algunas modalidades, R^1 es 

En algunas modalidades, R^1  .

En algunas modalidades, R^2 es H, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}. En algunas modalidades, R^2 es H o alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, R^2 es H.

En algunas modalidades, R^3 es H.

En modalidades preferidas, Cy^B forma un enlace de hidrógeno con el NH del grupo amida. Por ejemplo, si el grupo Cy^B tiene un grupo oxo, Cy^B puede formar un enlace de hidrógeno a través del grupo carbonilo con el NH del grupo amida. De manera similar, Cy^B se puede sustituir con un sustituyente donador de electrones capaz de formar un enlace de hidrógeno con el NH del grupo amida. Más adelante se encuentran ejemplos ilustrativos en los que W es un grupo donador de electrones tal como halo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}OR^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$:



En algunas modalidades, Cy^B es cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se encuentra sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo, en los que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos que se seleccionan de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, y en los que cada uno de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye

opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B; o Cy^B es heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados; en los que: (a) al menos un átomo de carbono que forma anillos del heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo o (b) el heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con halo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}OR^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, y en los que el heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye de forma adicional opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B.

En algunas modalidades, Cy^B es cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se encuentra sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo, en los que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos que se seleccionan de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, y en los que cada uno de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B.

En algunas modalidades, Cy^B es heteroarilo de 5-10 miembros, en los que el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que: (a) al menos un átomo de carbono que forma anillos del heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo o (b) el heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con halo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}OR^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, y en los que el heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye de forma adicional opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B.

En algunas modalidades, Cy^B es heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en las que al menos un átomo de carbono que forma anillos de heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo, en el que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, y en los que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 seleccionados de forma independiente de R^B, o

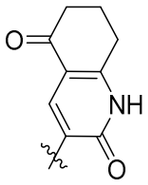
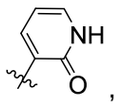
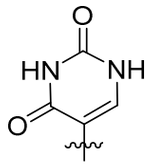
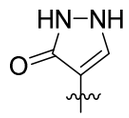
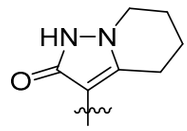
Cy^B es heteroarilo de 5-6 miembros con al menos un átomo de carbono que forma anillos que se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y 1 o 2 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que los N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que el heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B.

En algunas modalidades, Cy^B es heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en las que al menos un átomo de carbono que forma anillos de heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo, en el que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, y en los que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 seleccionados de forma independiente de R^B.

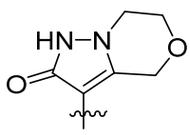
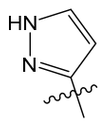
En algunas modalidades, Cy^B es heteroarilo de 5-10 miembros con al menos un átomo de carbono que forma anillos que se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y 1 o 2 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que los N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que el heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B.

En algunas modalidades, Cy^B es heterocicloalquilo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros en los que un átomo de carbono que forma anillos en posición orto se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo. La posición orto hace referencia al átomo de carbono que forma anillos directamente adyacente al átomo que forma anillos que conecta el grupo Cy^B al enlazador –C(=O)NH-Cy^C-.

En algunas modalidades, Cy^B es

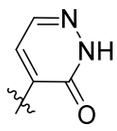
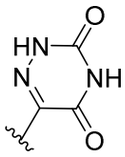
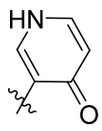
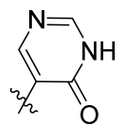
Cy^B-1 Cy^B-2 Cy^B-3 Cy^B-4 Cy^B-5

Cy^B-6 o Cy^B-7

en los que cada uno de Cy^B-1, Cy^B-2, Cy^B-3, Cy^B-4, Cy^B-5, Cy^B-6 y Cy^B-7 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente.

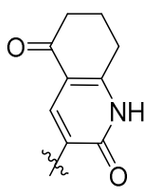
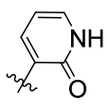
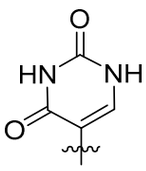
En algunas modalidades, Cy^B es

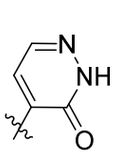
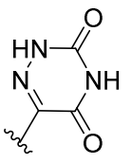
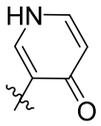
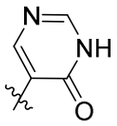
Cy^B-8 Cy^B-9 Cy^B-10 Cy^B-11

en los que cada uno de Cy^B-8, Cy^B-9, Cy^B-10, Cy^B-4 y Cy^B-11 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades, Cy^B es

Cy^B-1 Cy^B-2 Cy^B-3

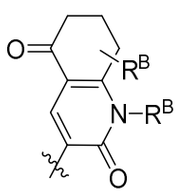





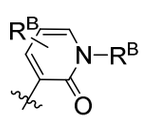
Cy^B-8 Cy^B-9 Cy^B-10 Cy^B-11

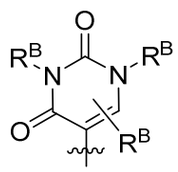
en los que cada uno de Cy^B-1, Cy^B-2, Cy^B-3, Cy^B-8, Cy^B-9, Cy^B-10, Cy^B-4 y Cy^B-11 se encuentran opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente.

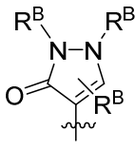
En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-1 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente. En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-2 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente. En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-3 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente. En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-4 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente. En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-5 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente. En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente. En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-7 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente.

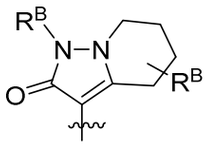
En algunas modalidades, Cy^B es



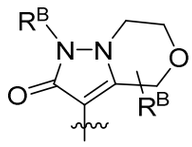
,


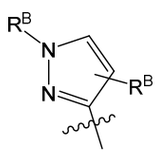
,


,


,


Cy^B-1a Cy^B-2a Cy^B-3a Cy^B-4a Cy^B-5a



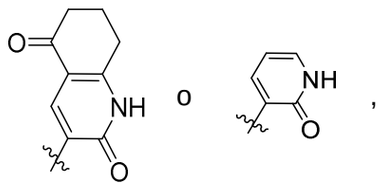
o


Cy^B-6a Cy^B-7a.

En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-1a. En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-2a. En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-3a. En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-4a. En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-5a. En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-6a. En algunas modalidades, Cy^B es Cy^B-7a.

En algunas modalidades, Cy^B es cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente. En algunas modalidades, Cy^B es ciclopropilo.

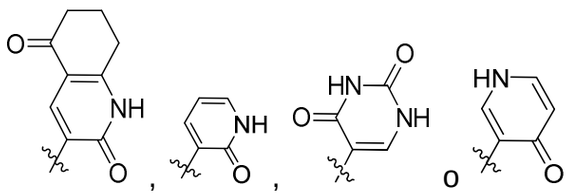
En algunas modalidades, Cy^B es ciclopropilo,



Cy^B-1 Cy^B-2

en los que cada uno del ciclopropilo, Cy^B-1 y Cy^B-2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente.

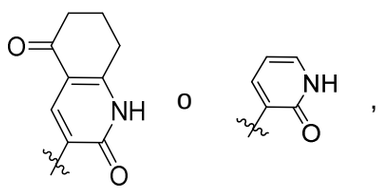
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2 Cy^B-3 Cy^B-10

en los que Cy^B-1, Cy^B-2, Cy^B-3 y Cy^B-10 se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B.

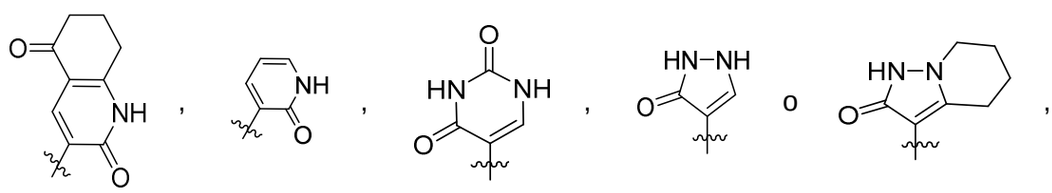
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2

en los que cada uno de Cy^B-1 y Cy^B-2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente.

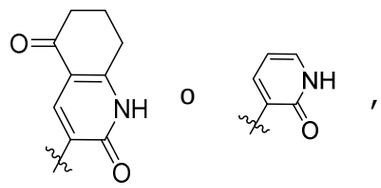
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2 Cy^B-3 Cy^B-4 Cy^B-5

en los que cada uno de Cy^B-1, Cy^B-2, Cy^B-3, Cy^B-4 y Cy^B-5 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente.

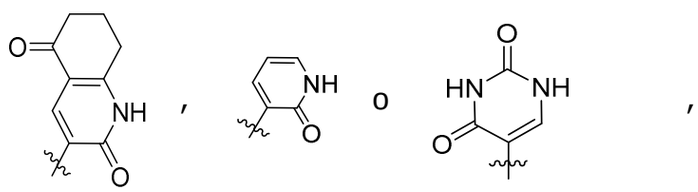
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2

en los que cada uno de Cy^B-1 y Cy^B-2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B.

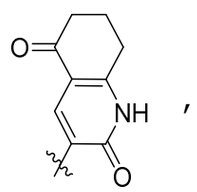
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2 Cy^B-3

en los que cada uno de Cy^B-1, Cy^B-2 y Cy^B-3 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente.

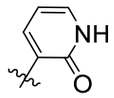
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-1

en los que cada uno de Cy^B-1 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente.

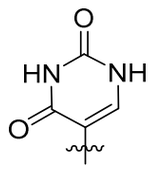
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-2

en los que cada uno de Cy^B-2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente.

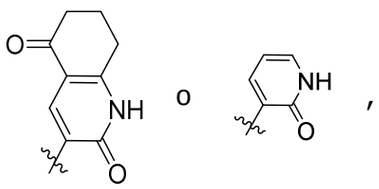
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-3

en los que cada uno de Cy^B-3 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente.

En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-1 o Cy^B-2

en los que cada uno de Cy^B-1 y Cy^B-2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B,

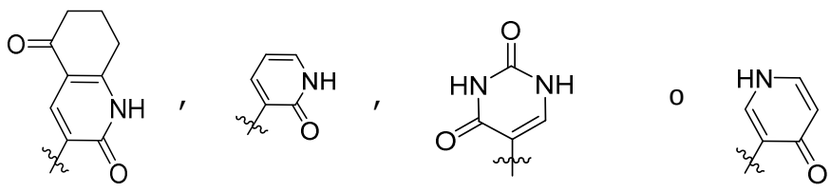
cada R^B es independientemente metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo o fenilo, cada uno se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, fenilo y OR^{a4}, en los que dicho fenilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo R^g;

cada R^{a4} es H o alquilo C_{1-3}, y

cada R^g se selecciona de forma independiente de halo.

En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2 Cy^B-3 Cy^B-10

en los que Cy^B-1, Cy^B-2, Cy^B-3 y Cy^B-10 se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B,

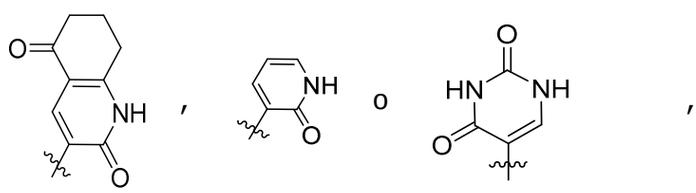
cada R^B es independientemente metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo, 2-piridinilo o fenilo, cada uno se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, halo, fenilo y OR^{a4}, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} y fenilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo R^g;

cada R^{a4} es H o alquilo C_{1-3}, y

cada R^g se selecciona de forma independiente de halo.

En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2 Cy^B-3

en los que Cy^B-1, Cy^B-2 y Cy^B-3 se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B,

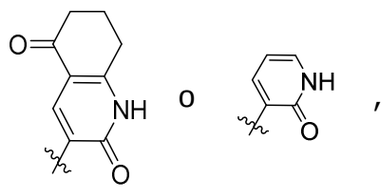
cada R^B es independientemente metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo o fenilo, cada uno se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, fenilo y OR^{a4}, en los que dicho fenilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo R^g;

cada R^{a4} es H o alquilo C_{1-3}, y

cada R^g se selecciona de forma independiente de halo.

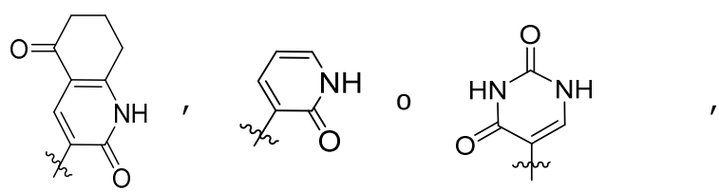
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2

en los que cada uno de Cy^B-1 y Cy^B-2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de fenilo no sustituido, 4-fluorofenilo, CH_2(fenilo), $CH(CH_2OH)$fenilo, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $CH(CH_2OH)CH_3$, CH_2CH_2OH, OCH_2CH_3 y OCH_3.

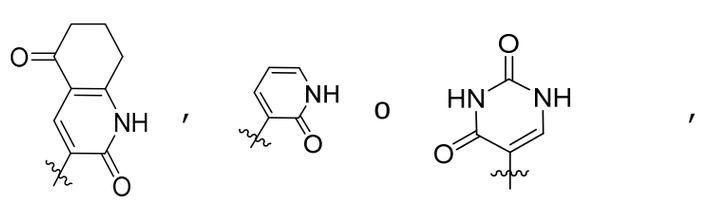
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2 Cy^B-3

en los que cada uno de Cy^B-1, Cy^B-2 y Cy^B-3 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de fenilo no sustituido, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-piridinilo, CH_2(fenilo), $CH(CH_2OH)$fenilo, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $CH(CH_2OH)CH_3$, CH_2CH_2OH, OCH_2CH_3 y OCH_3

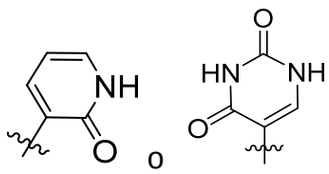
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2 Cy^B-3

en los que cada uno de Cy^B-1, Cy^B-2 y Cy^B-3 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de fenilo no sustituido, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, CH_2(fenilo), $CH(CH_2OH)$fenilo, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $CH(CH_2OH)CH_3$, CH_2CH_2OH, OCH_2CH_3 y OCH_3.

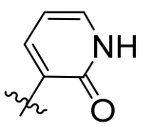
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-2 o Cy^B-3,

en los que Cy^B-2 and Cy^B-3 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de fenilo no sustituido, $CH(CH_3)_2$ y 2-piridinilo.

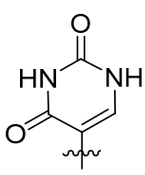
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-2

en los que Cy^B-2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de fenilo no sustituido, $CH(CH_3)_2$ y 2-piridinilo.

En algunas modalidades, Cy^B es

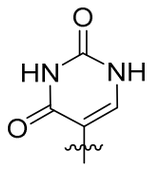


Cy^B-3,

en los que Cy^B-3 se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de forma independiente de fenilo no sustituido, $CH(CH_3)_2$ y 2-

piridinilo.

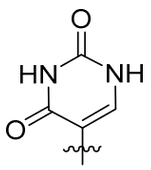
En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-3,

en las que Cy^B-3 se sustituye con fenilo no sustituido y $CH(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, Cy^B es



Cy^B-3,

en las que Cy^B-3 se sustituye con piridinilo (por ejemplo, 2-piridinilo, 3-piridinilo y 4-piridinilo) y $CH(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, cada R^B se selecciona de forma independiente de halo, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ y $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12}.

En algunas modalidades, cada R^B es independientemente fenilo no sustituido, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, CH_2(fenilo), $CH(CH_2OH)$fenilo, Br, Cl, CN, CH_3, CHF_2, CH_2CH_3, CH_2OCH_3, $CH_2OCH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $CH(CH_2OH)CH_3$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH(OH)(CH_3)$, OCH_3, OCH_2CH_3, $C(O)NH_2$, $C(O)CH_3$, 2,5-difluorofenilo, 3-piridinilo, 2-piridinilo, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-3-il, 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilo, 1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, ciclohexilo, 3-cianofenilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 3-cianofenilo, CH_2CN, tiazol-4-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, morfolin-4-ilo,

ciclopropilo, oxazol-2-ilo, CCCH(OH)(CH_3) o C(O)NH(4-fluoro-fenilo).

En algunas modalidades, cada R^B es independientemente fenilo no sustituido, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, CH_2(fenilo), CH(CH_2OH)fenilo, Br, CN, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CH(CH_2OH)CH_2CH_3, CH(CH_2OH)CH_3, CH_2CH_2OH, $CH_2CH(OH)(CH_3)$, OCH_3, OCH_2CH_3, $C(O)NH_2$, $C(O)CH_3$, 2,5-difluorofenilo, 3-piridinilo, 2-piridinilo, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, ciclohexilo, 3-cianofenilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 3-cianofenilo, CH_2CN, tiazol-4-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, morfolin-4-ilo, ciclopropilo, oxazol-2-ilo, CCCH(OH)(CH_3) o C(O)NH(4-fluoro-fenilo).

En algunas modalidades, cada R^B es independientemente fenilo no sustituido, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-piridinilo, CH_2(fenilo), CH(CH_2OH)fenilo, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CH(CH_2OH)CH_2CH_3, CH(CH_2OH)CH_3, CH_2CH_2OH, OCH_3, OCH_2CH_3 o C(O)NH(4-fluorofenilo).

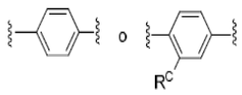
En algunas modalidades, cada R^B es independientemente fenilo no sustituido, 4-fluorofenilo, CH_2(fenilo), CH(CH_2OH)fenilo, CH_3, CH_2CH_3, CH(CH_2OH)CH_2CH_3, CH(CH_2OH)CH_3, CH_2CH_2OH, OCH_3, OCH_2CH_3 o C(O)NH(4-fluorofenilo).

En algunas modalidades, cada R^B es independientemente fenilo no sustituido, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, CH_2(fenilo), CH(CH_2OH)fenilo, CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, CH(CH_2OH)CH_2CH_3, CH(CH_2OH)CH_3, CH_2CH_2OH, OCH_3, OCH_2CH_3 o C(O)NH(4-fluorofenilo).

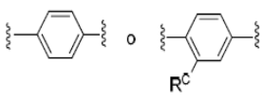
En algunas modalidades, cada R^B es independientemente fenilo no sustituido o 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-piridinilo, CH_3, CH_2CH_3 o $CH(CH_3)_2$. En algunas modalidades, cada R^B es independientemente fenilo no sustituido o 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, CH_3, CH_2CH_3 o $CH(CH_3)_2$. En algunas modalidades, cada R^B es fenilo no sustituido, $CH(CH_3)_2$ o 2-piridinilo. En algunas modalidades, cada R^B es independientemente fenilo no sustituido o 4-fluorofenilo. En algunas modalidades, cada R^B es fenilo no sustituido. En algunas modalidades, cada R^B es 4-fluorofenilo. En algunas modalidades, cada R^B es piridinilo (por ejemplo, 2-piridinilo). En algunas modalidades, cada R^B es independientemente fenilo no sustituido o $CH(CH_3)_2$. En algunas modalidades, cada R^B es independientemente fenilo no sustituido o CH_2CH_3. En algunas modalidades, cada R^B es independientemente 4-fluorofenilo o $CH(CH_3)_2$. En algunas modalidades, cada R^B es independientemente 4-fluorofenilo o CH_2CH_3. En algunas modalidades, cada R^B es

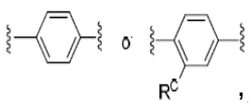
independientemente 3-fluorofenilo o $CH(CH_3)_2$. En algunas modalidades, cada R^B es independientemente 3-fluorofenilo o CH_2CH_3. En algunas modalidades, cada R^B es independientemente 2-fluorofenilo o $CH(CH_3)_2$. En algunas modalidades, cada R^B es independientemente 2-fluorofenilo o CH_2CH_3.

En algunas modalidades, Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C.

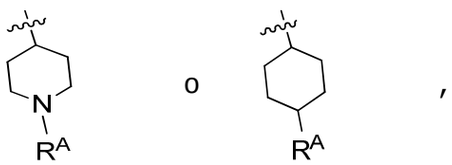
En algunas modalidades, Cy^C es  con el grupo R^C en el anillo fenileno en posición orto respecto al anillo de pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en la Fórmula I.

En algunas modalidades, cada R^C se selecciona de forma independiente de OH, halo, alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-3}. En algunas modalidades, cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-4}. En algunas modalidades, cada R^C es independientemente F, Cl o metilo. En algunas modalidades, cada R^C es F.

En algunas modalidades, Cy^C es  , en las que R^C es F, Cl o metilo, con el anillo fenilo unido al anillo pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en el sitio de unión izquierdo.

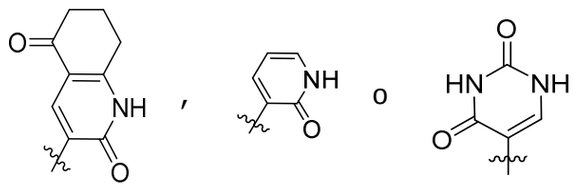
En algunas modalidades, Cy^C es  , en las que R^C es F, en las que el anillo fenilo se encuentra unido al anillo pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en el sitio de unión izquierdo.

En algunas modalidades, R^1 es



R^A es CH_3, CH_2CH_3, CN, OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, C(O)(ciclopropilo), $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2OH$, $C(O)CH(OH)CH_3$, SO_2CH_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$ o C(O)(morfolin-4-ilo);

Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2 Cy^B-3

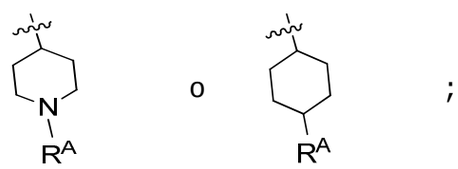
en los que Cy^B-1, Cy^B-2 y Cy^B-3 se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B,

cada R^B es independientemente fenilo no sustituido, 4-F-fenilo, 3-F-fenilo, 2-F-fenilo, 2-piridinilo, CH_2(fenilo), CH(fenil)CH_2OH, metilo, etilo, isopropilo, $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $CH(CH_2OH)CH_3$, CH_2CH_2OH o OCH_2CH_3;

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1 grupo R^C, y

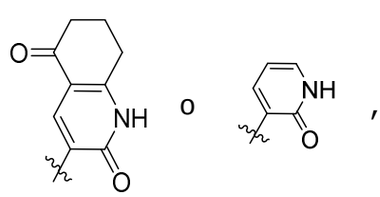
R^C es F, Cl o Br.

En algunas modalidades, R^1 es



R^A es CH_3, CH_2CH_3, CN, OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2OH$, $C(O)CH(OH)CH_3$, SO_2CH_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$ o $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$;

Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2

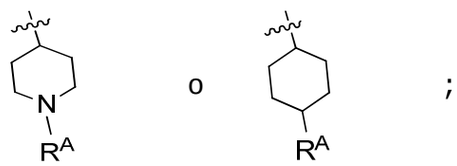
en los que cada uno de Cy^B-1 y Cy^B-2 se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B,

cada R^B es independientemente fenilo no sustituido, 4-F-fenilo, CH_2(fenilo), CH(fenil)CH_2OH, metilo, etilo, $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $CH(CH_2OH)CH_3$, CH_2CH_2OH o OCH_2CH_3;

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1 grupo R^C, y

R^C es F, Cl o Br.

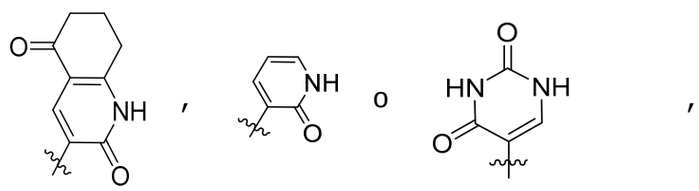
En algunas modalidades, R^1 es



;

R^A es CH_3, CH_2CH_3, CN, OH, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2OCH_3$, $C(O)CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2OH$, $C(O)CH(OH)CH_3$, SO_2CH_3, $C(O)OCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $C(O)N(CH_3)(CH_2CH_3)$ o C(O)(morfolin-4-ilo);

Cy^B es



Cy^B-1 Cy^B-2 Cy^B-3

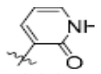
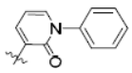
en los que Cy^B-1, Cy^B-2 y Cy^B-3 se encuentran opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B,

cada R^B es independientemente fenilo no sustituido, 4-F-fenilo, 3-F-fenilo, 2-F-fenilo, CH_2(fenilo), CH(fenil)CH_2OH, metilo, etilo, isopropilo, $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $CH(CH_2OH)CH_3$, CH_2CH_2OH o OCH_2CH_3;

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1 grupo R^C, y

R^C es F, Cl o Br.

En algunas modalidades, el grupo heteroarilo, por ejemplo, de Cy^A y Cy^B, se sustituye opcionalmente con un oxo para formar un carbonilo. Por ejemplo, el grupo

heteroarilo de 5-10 miembros de Cy^B se puede sustituir con un oxo para formar un carbonilo que incluye 2-piridona, por ejemplo,  El grupo heteroarilo también puede incluir piridona sustituida (por ejemplo, 2-piridona sustituida), tal como  Y  .

En algunas modalidades: (1) cada uno de A^1, A^2 y A^3 es un enlace y R^A es alquilo C_{1-6} o (2) cada uno de A^1 y A^2 es un enlace, A^3 es Cy^{A3} y cada R^A se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$ y $S(O)_2R^{b1}$, en los que dicho alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con grupo R^{11}, siempre que, si R^A se une a un átomo de nitrógeno, R^A no es CN o OR^{a1};

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} es independientemente H o alquilo C_{1-4};

cada R^{b1} es independientemente alquilo C_{1-4};

cada R^{11} es independiente OR^{a3};

R^2 es H;

R^3 es H;

Cy^B es un anillo de 7,8-dihidroquinolina-2,5(1H,6H)-diona o un anillo de 2-piridona, el que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos R^B seleccionados de forma independiente;

cada R^B es independientemente metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo o fenilo, cada uno se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos R^{12} seleccionados de forma independiente;

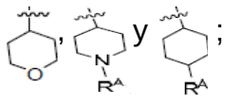
cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, fenilo y OR^{a4}, en los que dicho fenilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos R^g seleccionados de forma independiente, y

cada R^g es independientemente halo,

cada R^{a4} es independientemente H o alquilo C_{1-4};

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1 grupo R^C, y

cada R^C es independientemente halo o alquilo C_{1-4}.

En algunas modalidades: (1) cada uno de A^1, A^2 y A^3 es un enlace y R^A es metilo o etilo, o (2) cada uno de A^1 y A^2 es un enlace, A^3-R^A se selecciona de  ;

cada R^A se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-3}, CN, OH, metilcarbonilo, metoxicarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo y metilsulfonilo, en el que dicho alquilo C_{1-3} se encuentra opcionalmente sustituido con un grupo OH u OCH_3, siempre que, si R^A se une a un átomo de nitrógeno, R^A no sea CN u OH,

R^2 es H;

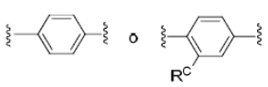
R^3 es H;

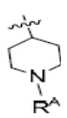
Cy^B es un anillo de 7,8-dihidroquinolina-2,5(1H,6H)-diona o un anillo de 2-piridona, el que se sustituye opcionalmente con un grupo R^B;

cada R^B es independientemente metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo o fenilo, cada uno se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos R^{12} seleccionados de forma independiente;

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, fenilo y OH, en los que dicho fenilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos R^g seleccionados de forma independiente;

cada R^g es F y

Cy^C es  , en el que R^C es F, en el que el anillo fenilo se une al anillo pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina en el sitio de unión izquierdo.

En algunas modalidades: cada uno de A^1 y A^2 es un enlace, A^3-R^A es,  ;

cada R^A se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-3}, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N,N-(metil)(etil)aminocarbonilo y C(O)[morfolin-4-ilo];

R^2 es H;

R^3 es H;

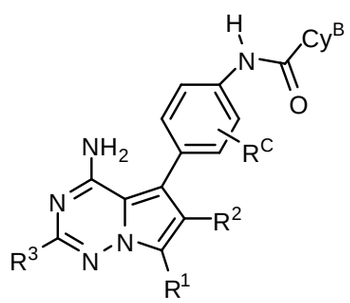
Cy^B es un anillo de 7,8-dihidroquinolina-2,5(1H,6H)-diona o 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^B seleccionados de forma independiente;

cada R^B es independientemente metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo o fenilo, cada uno se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos R^{12} seleccionados de forma independiente;

cada R^{12} es independientemente seleccionado de halo, y

Cy^C es fenileno no sustituido.

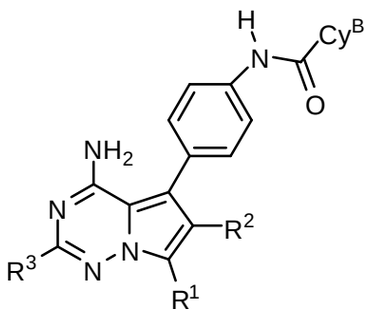
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos de Fórmula (IIa):

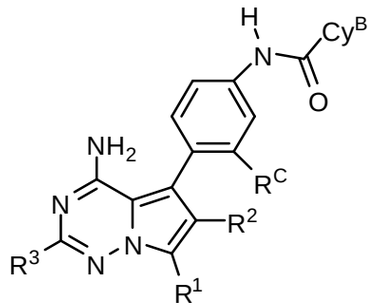


IIa

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables de Fórmula (IIa) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente.

En algunas modalidades, la presente divulgación provee compuestos de Fórmula (IIa1) o Fórmula (IIa2):

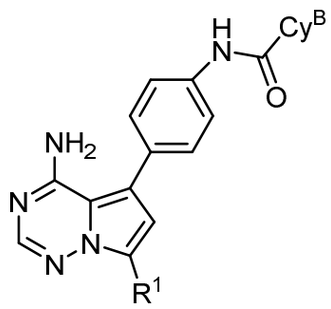


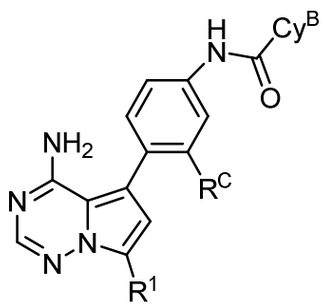


IIa1 IIa2

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables de Fórmula (IIa1) y Fórmula (IIa2) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente.

En algunas modalidades, la presente divulgación provee compuestos de Fórmula (IIb1) o Fórmula (IIb2):

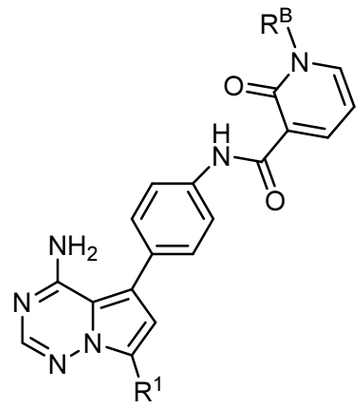


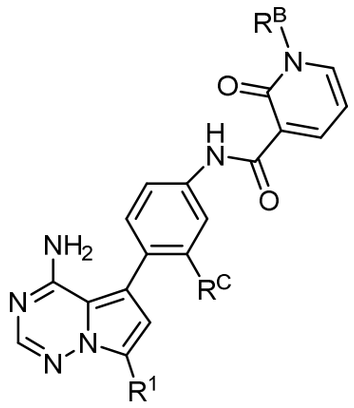


IIb1 IIb2

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables de Fórmula (IIb1) y Fórmula (IIb2) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente.

En algunas modalidades, la presente divulgación provee compuestos de Fórmula (IIc1) o Fórmula (IIc2):

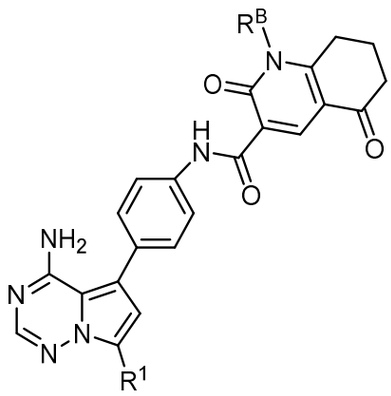


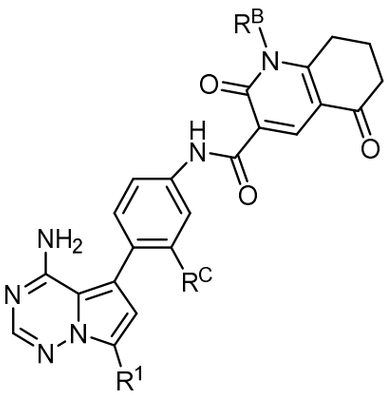


IIc1 IIc2

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables de Fórmula (IIc1) y Fórmula (IIc2) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente.

En algunas modalidades, la presente divulgación provee compuestos de Fórmula (IId1) o Fórmula (IId2):

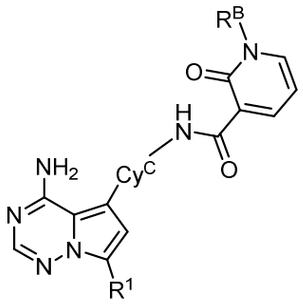




IId1 IId2

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables de Fórmula (IId1) y Fórmula (IId2) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente.

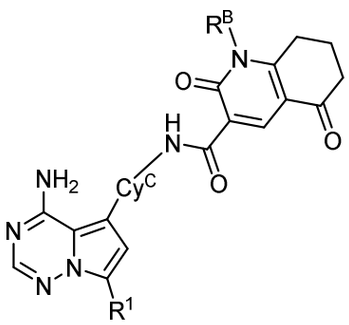
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos de Fórmula (IIe1):



IIe1

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables de Fórmula (IIe1) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente.

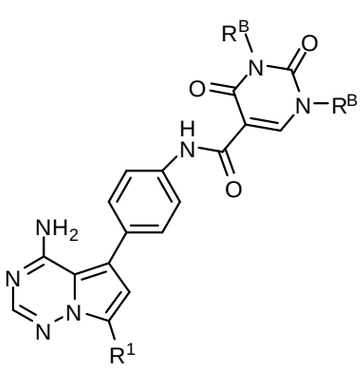
En algunas modalidades, la presente divulgación provee compuestos de Fórmula (IIf1) o Fórmula (IIf2):



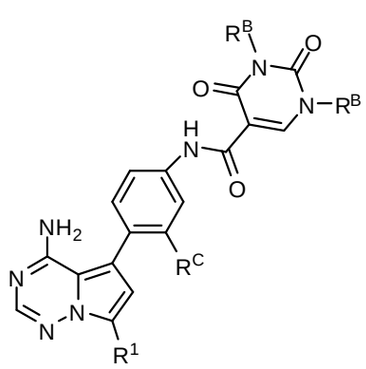
IIf1

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables de Fórmula (IIf1) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente.

En algunas modalidades, la presente divulgación provee compuestos de Fórmula (IIg1) o Fórmula (IIg2):



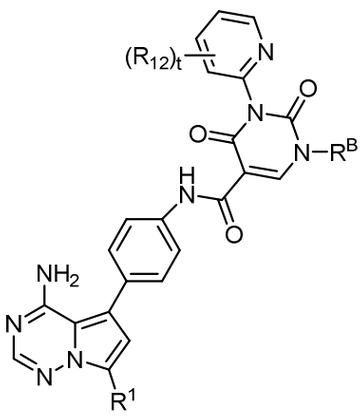
IIg1



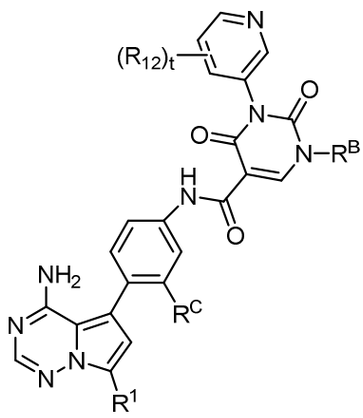
IIg2

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables de Fórmula (IIg1) y Fórmula (IIg2) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente.

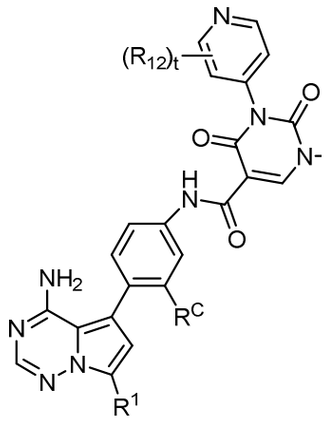
En algunas modalidades, la presente divulgación provee compuestos de Fórmula (IIg3), Fórmula (IIg4) o Fórmula (IIg5):



IIg3



IIg4

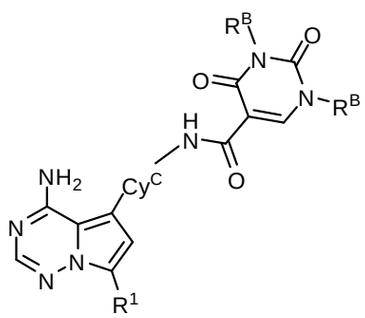


IIg5

o

Fórmula (IIg3), Fórmula (IIg4) y Fórmula (IIg5) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente y t es 0, 1, 2, 3 o 4.

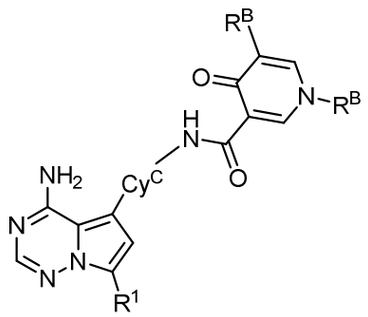
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos de Fórmula (IIh1):



IIh1

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables de Fórmula (IIh1) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente.

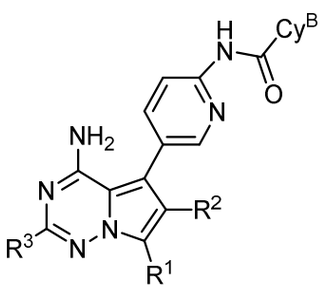
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos de Fórmula (IIi1):



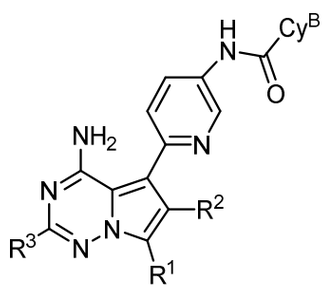
IIi1

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables de Fórmula (IIi1) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente.

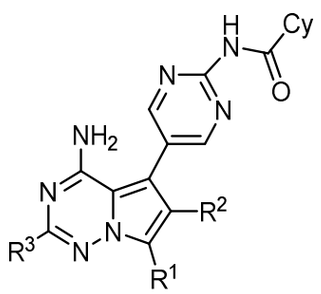
En algunas modalidades, la presente divulgación provee compuestos de Fórmula (IIIa), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (VIa), Fórmula (VIIa) o Fórmula (VIIIa):



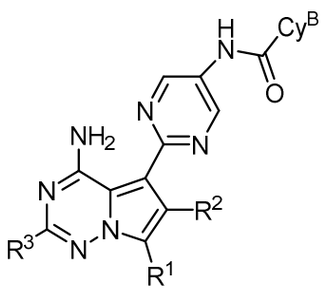
IIIa



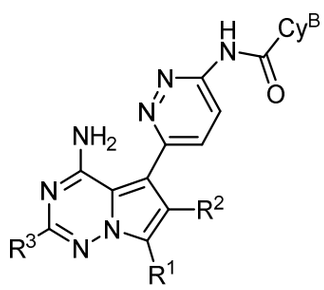
IVa



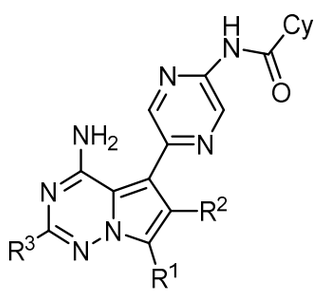
Va



VIa



VIIa

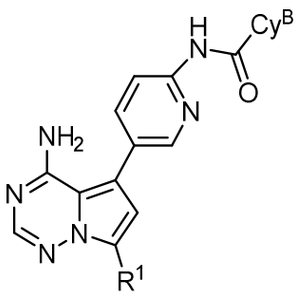


VIIIa

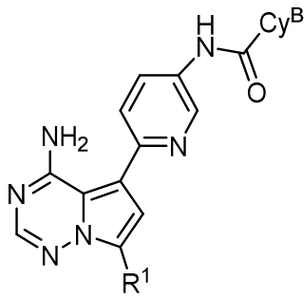
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables de Fórmula (IIIa), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (VIa), Fórmula (VIIa) y Fórmula (VIIIa) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de

compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente.

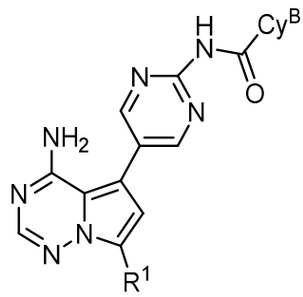
En algunas modalidades, la presente divulgación provee compuestos de Fórmula (IIIb), Fórmula (IVb), Fórmula (Vb), Fórmula (VIb), Fórmula (VIIb) o Fórmula (VIIIb):



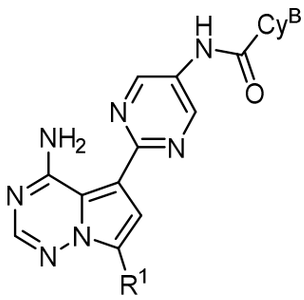
IIIb



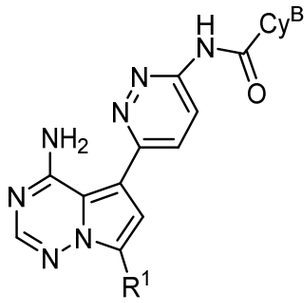
IVb



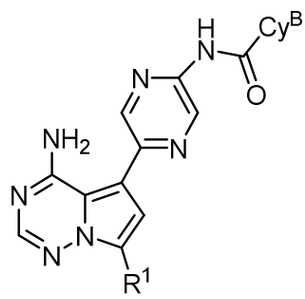
Vb



VIb



VIIb



VIIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en los que las variables de Fórmula (IIIb), Fórmula (IVb), Fórmula (Vb), Fórmula (VIb), Fórmula (VIIb) y Fórmula (VIIIb) son tal como se definen en la Fórmula (I) o cualesquiera modalidades de compuestos de Fórmula (I) tal como se describieron en la presente.

En algunas modalidades:

R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A;

R^2 es H, halo, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, ciano-alquilo C_{1-3} o alcoxialquilo C_{1-6};

R^3 es H, halo, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ o $S(O)_2R^b$; en el que dichos alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, CN, OR^a, SR^a, $C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $S(O)_2R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ y Cy^{R3};

A^1 se selecciona de un enlace, Cy^{A1}, –Y–, –alquileno C_{1-3}–, –alquileno C_{1-3}–Y–, –Y–alquileno C_{1-3}– y –alquileno C_{1-2}–Y–alquileno C_{1-2}–, en los que dichos grupos alquileno se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, CN, OH, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino;

A^2 se selecciona de un enlace, Cy^{A2}, –Y–, –alquileno C_{1-3}–, –alquileno C_{1-3}–Y–, –Y–alquileno C_{1-3}– y –alquileno C_{1-2}–Y–alquileno C_{1-2}–, en los que dichos grupos alquileno se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, CN, OH, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino;

A^3 se selecciona de un enlace, Cy^{A3}, –Y–, –alquileno C_{1-3}–, –alquileno C_{1-3}–Y–, –Y–alquileno C_{1-3}– y –alquileno C_{1-2}–Y–alquileno C_{1-2}–, en los que dichos grupos alquileno se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, CN, OH, alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-3}, haloalquilo C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-3} y di(alquil C_{1-3})amino;

R^A es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}OR^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en los que alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

Y es O, S, S(O), $S(O)_2$, C(O), $C(O)NR^f$, $NR^fC(O)$, $NR^fC(O)NR^f$, $NR^fS(O)_2NR^f$, $S(O)_2NR^f$, $NR^fS(O)_2$ o NR^f;

cada R^f se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-3};

Cy^{A1} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el

cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A1};

cada R^{A1} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

Cy^{A2} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A2};

cada R^{A2} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forme anillos y 1, 2, 3 o 4

heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A3};

cada R^{A3} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

Cy^{R3} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forme anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g};

Cy^{C} es fenileno o heteroarileno de 5-6 miembros, en el que el heteroarileno de 5-6 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1 o 2 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, y en el que cada uno del fenileno y heteroarileno de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{C};

cada R^{C} se selecciona de forma independiente de OH, CN, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-3}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, amino,

alquilamino C_{1-4}, di(alquil C_{1-4})amino, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-4}, di(alquil C_{1-4})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, alquilcarbonilamino C_{1-4}, alquilsulfonilamino C_{1-4}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo;

Cy^B es cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se encuentra sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo, en los que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos que se seleccionan de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, y en los que cada uno de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B; o

Cy^B es heteroarilo de 5-10 miembros, en los que el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que: (a) al menos un átomo de carbono que forma anillos del heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo o (b) el heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con halo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}OR^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, y en los que el heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye de forma adicional opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B,

cada R^B se selecciona de forma independiente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}OR^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{11} se selecciona de forma independiente de CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}OR^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}OR^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteorarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

R^a se selecciona de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

R^b se selecciona de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6};

cada uno de R^c y R^d se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-3}, fenil-alquileno C_{1-3}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-3} y heterociclilo de 4-6 miembros-alquileno C_{1-3}, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6},cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-3}, fenil-alquileno C_{1-3}, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-3} y heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileno C_{1-3} se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada uno de R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; o

de manera alternativa, R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

R^{b1} se selecciona de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y cada uno se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g};

R^{e1} se selecciona de H, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, alquilcarbonilo C_{1-6}, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo;

cada R^{a2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12}, o

de manera alternativa, cualesquiera R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{b2} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{a3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterociclilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4}, en los que cada uno de dichos alquilo **C**$_{1-6}$,cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g}; o

de manera alternativa, cualesquiera R^{c3} y R^{d3} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de

forma independiente de R^g;

cada R^{b3} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquilo C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{a4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; o

de manera alternativa, cualesquiera R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{b4} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y cada uno se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; y

cada R^g se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

siempre que:

1) A^1-A^2-A^3 no sea Y-Y cuando uno de A^1, A^2 o A^3 sea un enlace, o Y-Y-Y; y

2) cuando A^3 sea –Y– o –alquileno C_{1-3}–Y–, R^A sea H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3

o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11}.

En algunas modalidades:

R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A;

R^2 es H, halo, CN, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4};

R^3 es H, halo, CN, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6};

A^1 se selecciona de un enlace, Cy^{A1}, –Y–, –alquileno C_{1-3}–, –alquileno C_{1-3}–Y– y –Y–alquileno C_{1-3}–;

A^2 se selecciona de un enlace, Cy^{A2}, –Y–, –alquileno C_{1-3}–, –alquileno C_{1-3}–Y– y –Y–alquileno C_{1-3}–;

A^3 se selecciona de un enlace, Cy^{A3}, –Y–, –alquileno C_{1-3}–, –alquileno C_{1-3}–Y– y –Y–alquileno C_{1-3}–;

R^A es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en los que alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

Y es O, S, S(O), $S(O)_2$ o C(O);

Cy^{A1} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A1};

cada R^{A1} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

Cy^{A2} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A2};

cada R^{A2} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forme anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7

miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A3};

cada R^{A3} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

Cy^C es fenileno o heteroarileno de 5-6 miembros, en el que el heteroarileno de 5-6 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1 o 2 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, y en el que cada uno del fenileno y heteroarileno de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C;

cada R^C se selecciona de forma independiente de OH, CN, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-3}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-4}, di(alquil C_{1-4})amino, alquilsulfinilo C_{1-4}, alquilsulfonilo C_{1-4}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-4}, di(alquil C_{1-4})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, alquilcarbonilamino C_{1-4}, alquilsulfonilamino C_{1-4}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo;

Cy^B es cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se encuentra sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo, en los que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos que se seleccionan de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, y en los que cada uno de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B; o

Cy^B es arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en los que el

heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que: (a) al menos un átomo de carbono que forma anillos del heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo o (b) el arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con halo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}OR^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, y en los que el arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye de forma adicional opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B;

cada R^B se selecciona de forma independiente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}OR^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{11} se selecciona de forma independiente de CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}OR^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, CN, NO_2, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}OR^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteorarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada uno de R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; o

de manera alternativa, R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

R^{b1} se selecciona de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y cada uno se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{a2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12}, o

de manera alternativa, cualesquiera R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{b2} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{a3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterociclilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4}, en los que cada uno de dichos alquilo **C**$_{1-6}$,cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heterocicloalquilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4} se sustituye opcionalmente con 1,

2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; o

de manera alternativa, cualesquiera R^{c3} y R^{d3} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{b3} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquilo C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{a4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; o

de manera alternativa, cualesquiera R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{b4} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y cada uno se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; y

cada R^g se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

siempre que:

1) A^1-A^2-A^3 no sea Y-Y cuando uno de A^1, A^2 o A^3 sea un enlace, o Y-Y-Y; y

2) cuando A^3 sea –Y– o –alquileno C_{1-3}–Y–, R^A sea H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11}.

En algunas modalidades:

R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A;

R^2 es H, halo o alquilo C_{1-4};

R^3 es H, halo o alquilo C_{1-6};

A^1 se selecciona de un enlace, –Y– y –alquileno C_{1-3}–;

A^2 se selecciona de un enlace, –Y– y –alquileno C_{1-3}–;

A^3 se selecciona de un enlace, Cy^{A3}, –Y– y –alquileno C_{1-3}–;
R^A es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en los que dicho alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

Y es O, S, S(O), $S(O)_2$ o C(O);

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forme anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A3};

cada R^{A3} se selecciona de forma independiente de OH, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6} y C_{1-6};

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C,

cada R^C se selecciona de forma independiente de OH, CN, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-3}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})amino;

Cy^B es cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se encuentra sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo, en los que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos que se seleccionan de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, y en los que cada uno de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B; o

Cy^B es arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en los que el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos del heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y en los que el arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros también se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B;

cada R^B se selecciona de forma independiente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7

miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{11} se selecciona de forma independiente de CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R^g;

cada uno de R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

R^{b1} se selecciona de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y cada uno se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{a2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12},

cada R^{b2} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{a3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros,

heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4}, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquilo C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{b3} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquilo C_{3-6}-alquileno C_{1-4}, fenil-alquileno C_{1-4}, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileno C_{1-4} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileno C_{1-4}, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{a4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada R^{b4} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y cada uno se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g; y

cada R^g se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}, carbamilo, alquilcarbamilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquilcarbonilo C_{1-6}, alcoxicarbonilo C_{1-6}, alquilcarbonilamino C_{1-6}, alquilsulfonilamino C_{1-6}, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquilaminosulfonilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino;

siempre que:

1) A^1-A^2-A^3 no sea Y-Y cuando uno de A^1, A^2 o A^3 sea un enlace, o Y-Y-Y; y

2) cuando A^3 sea –Y– o –alquileno C_{1-3}–Y–, R^A sea H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6},

en los que dicho alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11}.

En algunas modalidades:

R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A;

R^2 es H o alquilo C_{1-4};

R^3 es H o alquilo C_{1-6};

A^1 se selecciona de un enlace y –alquileno C_{1-3}–;

A^2 se selecciona de un enlace y –alquileno C_{1-3}–;

A^3 se selecciona de un enlace, Cy^{A3} y –alquileno C_{1-3}–;

R^A es H, alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forme anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituidos con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el cicloalquilo C_{3-7}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{A3};

cada R^{A3} se selecciona de forma independiente de OH, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C,

cada R^C se selecciona de forma independiente de OH, CN, halo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-3};

Cy^B es cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se encuentra sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo, en los que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos que se seleccionan de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, y en los que cada uno de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B; o

Cy^B es heteroarilo de 5-10 miembros, en los que el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos del heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y en los que el heteroarilo de 5-10 miembros también se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B;

cada R^B se selecciona de forma independiente de halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ y $C(O)OR^{a2}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{11} se selecciona de forma independiente de CN u OR^{a3};

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, CN, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ y $C(O)OR^{a4}$, en los que dichos alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

cada uno de R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^g;

R^{b1} se selecciona de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y cada uno se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g};

cada R^{a2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6} y fenilo, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{b2} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

cada R^{a3} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, fenilo, fenil-alquileno C_{1-4}, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, fenilo y fenil-alquileno C_{1-4} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g};

cada R^{a4}, R^{c4} y R^{d4} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6}, en los que dicho alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g};

cada R^{b4} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} y cada uno se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{g}; y

cada R^{g} se selecciona de forma independiente de OH, NO_2, CN, halo, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano-alquilo C_{1-3}, HO-alquilo C_{1-3}, H_2N-alquilo C_{1-3}, amino, alquilamino C_{1-6} y di(alquil C_{1-6})amino.

En algunas modalidades:

R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A, (1) en el que cada uno de dichos A^1, A^2 y A^3 es un enlace y R^A es alquilo C_{1-6} o $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, (2) en el que dicho A^1 es un enlace, A^2 es un enlace o –alquileno C_{1-3}–, A^3 es Cy^{A3} y R^A es alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$ o $S(O)_2R^{b1}$, en los que dicho alquilo C_{1-6} de R^A se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11} o (3) en el que A^1 es Cy^{A1}, A^2 es un enlace o C(O), A^3 es Cy^{A3}

y R^A es H;

R^2 es H;

R^3 es H;

Cy^{A1} es cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que el heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo;

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tienen al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que el átomo de carbono que forma anillo de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que cada uno del cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 alquilo C_{1-6};

Cy^B es cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se encuentra sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo, en los que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos que se seleccionan de forma independiente de N, O y S, y en los que cada uno de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B; o

Cy^B es heteroarilo de 5-10 miembros con un átomo de carbono que forma anillos que se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que los N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que el heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de

forma independiente de R^B;

cada R^B se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, CN, halo, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7}, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$ y $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C,

cada R^C se selecciona de forma independiente de halo y alquilo C_{1-4};

cada R^{11} es independientemente OR^{a3} o $C(O)NR^{c3}R^{d3}$;

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, alquilo C_{1-6}, CN, fenilo y OR^{a4};

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H o alquilo C_{1-6};

cada R^{b1} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6};

cada R^{a3}, R^{c3}, R^{d3} y R^{a4} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-6}, y

cada R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y fenilo, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12}.

En algunas modalidades: R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A, (1) en el que cada uno de dichos A^1, A^2 y A^3 son un enlace y R^A es alquilo C_{1-6}, o (2) en el que dicho A^1 es un enlace, A^2 es un enlace o –alquileno C_{1-3}–, A^3 es Cy^{A3} y R^A es alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$ o $S(O)_2R^{b1}$, en los que dicho alquilo C_{1-6} de R^A se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

R^2 es H;

R^3 es H;

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7}, heteroarilo de 6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que cada heteroarilo de 6 miembros y heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo;

Cy^B es cicloalquilo C_{3-10} o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se encuentra sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo, en los que el heterocicloalquilo de 4-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos que se seleccionan de forma independiente de N, O y S, y en los que cada uno de cicloalquilo C_{3-10} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B; o
Cy^B es heteroarilo de 5-10 miembros con un átomo de carbono que forma anillos que se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que los N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que el heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B;

cada R^B se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, fenilo, OR^{a2} y $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, en los que dicho alquilo C_{1-6} y fenilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C,

cada R^C se selecciona de forma independiente de halo y alquilo C_{1-4};

cada R^{11} es independiente OR^{a3};

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, fenilo y OR^{a4};

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H o alquilo C_{1-6};

cada R^{b1} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6};

cada R^{a3} y R^{a4} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-6}, y

cada R^{a2}, R^{c2} y R^{d2} se selecciona de forma independiente de H, alquilo C_{1-6} y fenilo, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12}.

En algunas modalidades: R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A, (1) en el que cada uno de dichos A^1, A^2 y A^3 es un enlace y R^A es alquilo C_{1-6} o (2) en el que cada uno de dichos A^1 y A^2 es un enlace, A^3 es Cy^{A3} y R^A es alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$ o $S(O)_2R^{b1}$, en los que el alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

R^2 es H;
R^3 es H;

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que el heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo;

Cy^B es heterocicloalquilo de 5-10 miembros, en los que el heterocicloalquilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos del heterocicloalquilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y en los que el heterocicloalquilo de 5-10 miembros se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B; o

Cy^B es heteroarilo de 5-10 miembros con un átomo de carbono que forma anillos que se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que los N y

S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que el heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B;

cada R^B se selecciona de forma independiente de C_{1-6} y fenilo, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12},

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C,

cada R^C es independientemente halo;

cada R^{11} es independiente OR^{a3};

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, fenilo y OR^{a4};

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H o alquilo C_{1-6};
cada R^{b1} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, y

cada R^{a3} y R^{a4} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades: R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A, (1) en el que cada uno de dichos A^1, A^2 y A^3 es un enlace y R^A es alquilo C_{1-6} o (2) en el que cada uno de dichos A^1 y A^2 es un enlace, A^3 es Cy^{A3} y R^A es alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$ o $S(O)_2R^{b1}$, en los que el alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

R^2 es H;

R^3 es H;

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que el heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo;

Cy^B es heteroarilo de 5-6 miembros con un átomo de carbono que forma anillos que se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y 1 o 2 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que los N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que el heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B;

cada R^B se selecciona de forma independiente de C_{1-6} y fenilo, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12},

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C,

cada R^C es independientemente halo;

cada R^{11} es independiente OR^{a3};
cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, fenilo y OR^{a4};

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H o alquilo C_{1-6};

cada R^{b1} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, y

cada R^{a3} y R^{a4} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades: R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A, (1) en el que cada uno de dichos A^1, A^2 y A^3 es un enlace y R^A es alquilo C_{1-6} o (2) en el que cada uno de dichos A^1 y A^2 es un enlace, A^3 es Cy^{A3} y R^A es alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$ o $S(O)_2R^{b1}$, en los que el alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

R^2 es H;

R^3 es H;

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que el heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma

independiente de N, O y S, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo;

Cy^B es heterocicloalquilo de 5-10 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos del heterocicloalquilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el heterocicloalquilo de 5-10 miembros se sustituyen con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B, en el que cada R^B se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6} y fenilo, en los que dichos alquilo C_{1-6} y fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R^{12};

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C,

cada R^C es independientemente halo;

cada R^{11} es independiente OR^{a3};

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, fenilo y OR^{a4};

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H o alquilo C_{1-6};

cada R^{b1} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, y

cada R^{a3} y R^{a4} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades: R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A, (1) en el que cada uno de dichos A^1, A^2 y A^3 es un enlace y R^A es alquilo C_{1-6} o (2) en el que cada uno de dichos A^1 y A^2 es un enlace, A^3 es Cy^{A3} y R^A es alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$ o $S(O)_2R^{b1}$, en los que el alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

R^2 es H;

R^3 es H;

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que el heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo;

Cy^{B} es heterocicloalquilo de 5-10 miembros, en los que el heterocicloalquilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos del heterocicloalquilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y en los que el heterocicloalquilo de 5-10 miembros se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{B}; o

Cy^{B} es heteroarilo de 5-10 miembros con un átomo de carbono que forma anillos que se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que los N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que el heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{B};

cada R^{B} se selecciona de forma independiente de C_{1-6} y fenilo, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12},

Cy^{C} es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{C},

cada R^{C} es independientemente halo;

cada R^{11} es independiente OR^{a3};

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, fenilo y OR^{a4};

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H o alquilo C_{1-6};

de manera alternativa, R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al

que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros,

cada R^{b1} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, y

cada R^{a3} y R^{a4} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades: R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A, (1) en el que cada uno de dichos A^1, A^2 y A^3 es un enlace y R^A es alquilo C_{1-6} o (2) en el que cada uno de dichos A^1 y A^2 es un enlace, A^3 es Cy^{A3} y R^A es alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$ o $S(O)_2R^{b1}$, en los que el alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

R^2 es H;

R^3 es H;

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que el heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo;

Cy^B es heteroarilo de 5-6 miembros con un átomo de carbono que forma anillos que se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y 1 o 2 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que los N y S se encuentran opcionalmente oxidados, en los que el heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B;

cada R^B se selecciona de forma independiente de C_{1-6} y fenilo, en los que cada uno de dichos alquilo C_{1-6} y fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12},

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C,

cada R^C es independientemente halo;

cada R^{11} es independiente OR^{a3};

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, fenilo y OR^{a4};

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H o alquilo C_{1-6};

de manera alternativa, R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros,

cada R^{b1} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, y

cada R^{a3} y R^{a4} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades: R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A, (1) en el que cada uno de dichos A^1, A^2 y A^3 es un enlace y R^A es alquilo C_{1-6} o (2) en el que cada uno de dichos A^1 y A^2 es un enlace, A^3 es Cy^{A3} y R^A es alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$ o $S(O)_2R^{b1}$, en los que el alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11};

R^2 es H;

R^3 es H;

Cy^{A3} es cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que el heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo;

Cy^B es heterocicloalquilo de 5-10 miembros, en el que el heterocicloalquilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos del heterocicloalquilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo, y en los que el heterocicloalquilo de 5-10 miembros se sustituyen con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B, en el que cada R^B se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6} y fenilo, en los que dichos alquilo C_{1-6} y fenilo se

sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R^{12};

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C,

cada R^C es independientemente halo;

cada R^{11} es independiente OR^{a3};

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, fenilo y OR^{a4};

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H o alquilo C_{1-6};

de manera alternativa, R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros,
cada R^{b1} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, y

cada R^{a3} y R^{a4} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades: R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A, (1) en el que cada uno de dichos A^1, A^2 y A^3 es un enlace y R^A es $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ o alquilo C_{1-6}, o (2) en el que A^1 es un enlace, A^2 es un enlace o –alquileno C_{1-3}–, A^3 es Cy^{A3} y R^A es H, alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$ o $S(O)_2R^{b1}$, en el que alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11}, (3) en el que A^1 es Cy^{A1}, A^2 es Y, Y es C(O), A^3 es Cy^{A3} y R^A es H, o (4) en el que A^1 es un enlace, A^2 es Cy^{A2}, A^3 es Cy^{A3}, en el que R^A es alquilo C_{1-6};

R^2 es H;

R^3 es H;

Cy^{A3} es heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que el heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo;

Cy^B es heterocicloalquilo de 5-10 miembros, en los que el heterocicloalquilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que al menos un átomo de carbono que forma anillos del heterocicloalquilo de 5-10 miembros se sustituye con oxo para formar un grupo carbonilo y en los que el heterocicloalquilo de 5-10 miembros se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^B;

cada R^B se selecciona de forma independiente de halo, CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, en los que dichos alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y fenilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C,

cada R^C es independientemente halo;

cada R^{11} es independientemente OR^{a3} o $C(O)NR^{c3}R^{d3}$;

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, CN, alquilo C_{1-6} y OR^{a4};

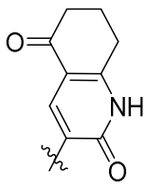
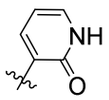
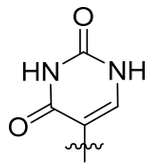
cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H o alquilo C_{1-6};

de manera alternativa, R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros,

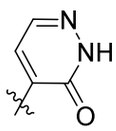
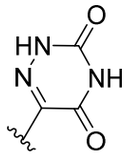
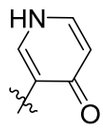
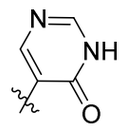
cada R^{b1} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, y

cada R^{a3} y R^{a4} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-6}.

En algunas modalidades, Cy^B es

Cy^B-1 Cy^B-2 Cy^B-3

Cy^B-8 Cy^B-9 Cy^B-10 Cy^B-11

en los que cada uno de Cy^B-1, Cy^B-2, Cy^B-3, Cy^B-8, Cy^B-9, Cy^B-10, Cy^B-4 y Cy^B-11 se encuentran opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^B seleccionados de forma independiente,

R^1 es A^1-A^2-A^3-R^A, (1) en el que cada uno de dichos A^1, A^2 y A^3 es un enlace y R^A es $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ o alquilo C_{1-6}, o (2) en el que A^1 es un enlace, A^2 es un enlace o –alquileno C_{1-3}–, A^3 es Cy^{A3} y R^A es H, alquilo C_{1-6}, CN, OR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$ o $S(O)_2R^{b1}$, en el que alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{11}, (3) en el que A^1 es Cy^{A1}, A^2 es Y, Y es C(O), A^3 es Cy^{A3} y R^A es H, o (4) en el que A^1 es un enlace, A^2 es Cy^{A2}, A^3 es Cy^{A3}, en el que R^A es alquilo C_{1-6};

R^2 es H;

R^3 es H;

Cy^{A3} es heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C_{3-7} o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en los que el heterocicloalquilo de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono que forma anillos y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que forman anillos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que un átomo de carbono que forma anillos de cicloalquilo C_{3-7} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros se encuentra opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo;

cada R^B se selecciona de forma independiente de halo, CN, alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo, OR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, en los que dichos alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6},

cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros y fenilo se encuentran opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{12};

Cy^C es fenileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^C,

cada R^C es independientemente halo;

cada R^{11} es independientemente OR^{a3} o $C(O)NR^{c3}R^{d3}$;

cada R^{12} se selecciona de forma independiente de halo, CN, alquilo C_{1-6} y OR^{a4};

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de forma independiente de H o alquilo C_{1-6};

de manera alternativa, R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo N, junto con el átomo N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros,
cada R^{b1} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6}, y

cada R^{a3} y R^{a4} se selecciona de forma independiente de H y alquilo C_{1-6}.

Además, se entiende que algunas características de la invención que, con fines de claridad, se describen en el contexto de modalidades separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola modalidad. Por otra parte, varias características de la invención que, para ser breves, se describen en el contexto de una sola modalidad, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

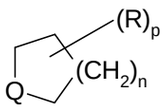
En varias partes de la presente memoria descriptiva se divulgan sustituyentes de los compuestos provistos en la presente en grupos o intervalos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende que «alquilo C_{1-6}» describa individualmente metilo, etilo, alquilo C_3, alquilo C_4, alquilo C_5 y alquilo C_6.

En determinados lugares, las definiciones o las modalidades hacen referencia a anillos específicos (por ejemplo, un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos pueden unirse a cualquier miembro

de anillo, siempre que no se supere la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo azetidina se puede unir en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo azetidin-3-ilo se une en la posición 3.

La expresión «de n miembros», en la que *n* es un número entero, describe, en general, el número de átomos que forman el anillo en un resto donde el número de átomos que forman el anillo es *n*. Por ejemplo, el piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, el pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, el piridilo es un ejemplo de anillo heteroarilo de 6 miembros y el 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Para compuestos provistos en la presente en los que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un resto diferente seleccionado independientemente del grupo que define la variable. Por ejemplo, cuando se describe que una estructura que tiene dos grupos R que están presente simultáneamente en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar restos diferentes seleccionados independientemente de los grupos definidos para R. En otro ejemplo, cuando se designa un sustituyente opcionalmente múltiple en la forma:



entonces, debe entenderse que el sustituyente R puede aparecer una cantidad p de veces en el anillo y R puede ser un resto distinto en cada aparición. Debe entenderse que cada grupo R puede remplazar cualquier átomo de hidrógeno unido a un átomo de anillo, lo que incluye uno o ambos átomos de hidrógeno $(CH_2)_n$. Además, en el ejemplo que antecede, si tuviese que definirse la variable Q para incluir hidrógenos, tal como cuando se dice que Q es CH_2, NH, etc., cualquier sustituyente flotante, tal como R en el ejemplo que antecede, puede remplazar un hidrógeno de la variable Q, así como también un hidrógeno en cualquier otro componente no variable del anillo.

Según se emplea aquí, la expresión «opcionalmente sustituido» significa no sustituido o sustituido. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede ser en cualquier posición accesible químicamente. Según se emplea aquí, el término «sustituido» significa que se elimina un átomo de hidrógeno

y se reemplaza con un sustituyente. Un sustituyente divalente único, por ejemplo, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno. Se entenderá que la sustitución en un átomo determinado está limitada por la valencia.

En las diversas definiciones, la expresión «C_{n-m}» indica un intervalo que incluye los criterios de valoración, en el que *n* y *m* son enteros e indican la cantidad de carbonos. Algunos ejemplos incluyen C_{1-4}, C_{1-6} y similares.

Según se emplea aquí, la expresión «alquilo C_{n-m}», empleada sola o en combinación con otras expresiones, hace referencia a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de *n* a *m* carbonos. Ejemplos de restos alquilo incluyen, de modo no taxativo, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo; homólogos mayores tales como 2-metil-1-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares. En algunas modalidades, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono.

Según se emplea aquí, «alquenilo C_{n-m}» hace referencia a un grupo alquilo con uno o más enlaces dobles carbono-carbono y con *n* a *m* carbonos. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, de modo no taxativo, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, *sec*-butenilo y similares. En algunas modalidades, el resto alquenilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono.

Según se emplea aquí, «alquinilo C_{n-m}» hace referencia a un grupo alquilo con uno o más enlaces triples carbono-carbono y con *n* a *m* carbonos. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, de modo no taxativo, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas modalidades el resto alquinilo contiene entre 2 y 6, 2 y 4 o 2 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquileno C_{n-m}», empleada sola o en combinación con otras expresiones, hace referencia a un grupo de enlace alquilo divalente con *n* a *m* carbonos. Ejemplos de grupos alquileno incluyen, de modo no taxativo, etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, propan-1,1-diilo, propan-1,3-diilo, propan-1,2-diilo, butan-1,4-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,2-diilo, 2-metil-propan-1,3-diilo y similares. En algunas modalidades, el resto alquileno contiene entre 2 y 6, 2 y 4, 2 y 3, 1 y 6, 1 y 4, o 1 y 2 átomos de carbono.

Según se emplea aquí, la expresión «alcoxi C_{n-m}», empleada sola o en combinación

con otras expresiones, hace referencia a un grupo de fórmula -O-alquilo, en la que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* carbonos. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, de modo no taxativo, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), butoxi (por ejemplo, *n*-butoxi y terc-butoxi) y similares. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

Según se emplea aquí, la expresión «alquilamino C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula NH(alquilo), en la que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen, de modo no taxativo, N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino (por ejemplo, N-(*n*-propil)amino y N-isopropilamino), N-butilamino (por ejemplo, N-(*n*-butil)amino y N-(terc-butil)amino) y similares.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alcoxicarbonilo C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula C(O)O-alquilo, en la que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. 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 alcoxicarbonilo incluyen, de modo no taxativo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo (por ejemplo, *n*-propoxicarbonilo e isopropoxicarbonilo), butoxicarbonilo (por ejemplo, *n*-butoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo) y similares.

Como se usa en la presente, la expresión «alquilcarbonilo C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula C(O)-alquilo, en la que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen, de modo no taxativo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo (por ejemplo, *n*-propilcarbonilo e isopropilcarbonilo), butilcarbonilo (por ejemplo, *n*-butilcarbonilo y terc-butilcarbonilo) y similares.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilcarbonilamino C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula NHC(O)-alquilo, en la que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilsulfonilamino C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula -NHS$(O)_2$-alquilo, en la que el grupo alquilo tiene *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de

1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término «aminosulfonilo» hace referencia a un grupo de fórmula $S(O)_2NH_2$.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilaminosulfonilo C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula $S(O)_2NH$(alquilo), en la que el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «di(alquil C_{n-m})aminosulfonilo» hace referencia a un grupo de fórmula $-S(O)_2N(alquilo)_2$, en la que cada grupo alquilo tiene independientemente *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades cada grupo alquilo tiene, independientemente, entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término «aminosulfonilamino» hace referencia a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH_2$.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilaminosulfonilamino C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH$(alquilo), en la que el grupo alquilo tiene *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «di(alquil C_{n-m})aminosulfonilamino» hace referencia a un grupo de fórmula $-NH-S(O)_2N(alquilo)_2$, en la que cada grupo alquilo tiene independientemente *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades cada grupo alquilo tiene, independientemente, entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término «aminocarbonilamino» usado solo o en combinación con otros términos hace referencia a un grupo de fórmula $-NHC(O)NH_2$.

Como se usa en la presente, la expresión «alquilaminocarbonilamino C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula $-NHC(O)NH$(alquilo), en la que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión «di(alquil C_{n-m})aminocarbonilamino» hace referencia a un grupo de fórmula -NHC(O)N(alquilo)$_2$, en la que cada grupo alquilo tiene independientemente *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades cada grupo alquilo tiene, independientemente, entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alquilcarbamilo C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula C(O)-NH(alquilo), en la que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término «tio» hace referencia a un grupo de fórmula SH.

Según se emplea aquí, la expresión «alquiltio C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula S-alquilo, en la que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término «alquilsulfinilo C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula S(O)-alquilo, en la que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término «alquilsulfonilo C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula S(O)$_2$-alquilo, en la que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término «amino» hace referencia a un grupo de fórmula –NH_2.

Tal como se usa en la presente, el término «carbamilo» hace referencia a un grupo de fórmula –C(O)NH_2.

Tal como se utiliza en la presente, el término «carbonilo», empleado solo o en combinación con otros términos, hace referencia a un grupo -C(=O)-, que también se puede escribir como C(O).

Tal como se usa en la presente, el término «carboxi» hace referencia a un grupo –C(O)OH.

Tal como se usa en la presente, la expresión «ciano-alquilo C_{1-3}» hace referencia a un grupo de fórmula -(alquileno C_{1-3})-CN.

Tal como se usa en la presente, la expresión «HO-alquilo C_{1-3}» hace referencia a un grupo de fórmula -(alquileno C_{1-3})-OH.

Tal como se usa en la presente, la expresión «HO-alquilo C1-3» hace referencia a un grupo de fórmula -(alquileno C1-3)-OH.

Según se emplea aquí, la expresión «di-alquil-C_{n-m})amino» hace referencia a un grupo de fórmula -N(alquilo)$_2$, en la que los dos grupos alquilo tienen, independientemente, de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades, cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono. Tal como se usa en la presente, la expresión «di(alquilo C_{n-m})carbamilo» hace referencia a un grupo de fórmula –C(O)N(alquilo)$_2$, en la que los dos grupos alquilo tiene cada uno, independientemente, de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades cada grupo alquilo tiene, independientemente, entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, «halo» hace referencia a F, Cl, Br o I. En algunas modalidades, halo es F, Cl o Br. En algunas modalidades, halo es F o Cl.

Según se emplea aquí, «haloalcoxi C_{n-m}» hace referencia a un grupo de fórmula –O-haloalquilo que tiene de *n* a *m* átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF_3. En algunas modalidades, el grupo haloalcoxi está únicamente fluorado. En algunas modalidades el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Según se emplea aquí, la expresión «haloalquilo C_{n-m}», empleada solo o en combinación con otros términos, hace referencia a un grupo alquilo que tiene de un átomo de halógeno a 2s+1 átomos de halógeno que pueden ser los mismos o diferentes, en el que «s» es la cantidad de átomos de carbono en el grupo alquilo, en el que el grupo alquilo tiene de *n* a *m* átomos de carbono. En algunas modalidades, el grupo haloalquilo es solamente fluorado. En algunas modalidades, el grupo alquilo tiene entre 1 y 6, 1 y 4 o 1 y 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, «cicloalquilo» hace referencia a hidrocarburos cíclicos no aromáticos, lo que incluye grupos alquenilo y/o alquilo sometidos a ciclación. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) y espirociclos. Los átomos de carbono que forman anillos de un grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o sulfuro (por ejemplo, C(O) o C(S)). También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados al (es decir, que tienen un enlace en común con) anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado puede estar unido a través de cualquier átomo que forma anillos, incluido un átomo que forma anillos del anillo aromático fusionado. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos que forman anillos (C_{3-10}). En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-10} monocíclico o bicíclico. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-7} monocíclico. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un carbociclo no aromático bicíclico o monocíclico C_{3-10}, los que opcionalmente tienen miembros de anillo con sustitución oxo (=O) o sulfuro (=S) y que opcionalmente tiene un heterociclo aromático de 5-6 miembros o fenilo fusionados a la parte no aromática de la estructura de anillo, en el que heterociclo tiene 1-3 miembros de anillo independientemente seleccionados de N, S u O. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un carbociclo no aromático monocíclico C_{3-7}, que opcionalmente tiene miembros de anillo que tienen sustitución oxo (=O) o sulfuro (=S) y que opcionalmente tiene un fenilo o heterociclo aromático de 5-6 miembros fusionado con la parte no aromática de la estructura de anillo, en el que el heterociclo tiene 1-3 miembros de anillo seleccionados independientemente de N, S u O. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-7} monocíclico. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo y similares. En algunas modalidades, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término «arilo», empleado solo o en combinación con otros términos, hace referencia a un grupo hidrocarburo aromático que puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de anillos arilo incluyen, de modo no taxativo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares. En algunas modalidades, los grupos arilo tienen de 6 a 10 átomos de carbono o 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. En algunas modalidades, el grupo arilo es fenilo.

Tal como se usa en la presente, el término «fenileno» hace referencia a un grupo de enlace fenilo divalente. En algunas modalidades, el fenileno se sustituye opcionalmente tal como se describe en la presente.

Tal como se usa en la presente, «heteroarilo» hace referencia a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico con al menos un miembro de anillo heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno y nitrógeno. En algunas modalidades el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos miembros del anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas modalidades, cualquier N que forma anillos en un resto heteroarilo puede ser un óxido de N. 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 determinadas modalidades, el grupo heteroarilo es un sistema anular aromático bicíclico o monocíclico con 5 a 10 átomos que forman anillos, en el que 1 a 4 átomos que forman anillos son heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que cada N y S es un miembro de anillo opcionalmente oxidado, y los miembros de anillo carbono se pueden reemplazar de forma opcional con carbonilo. En otra modalidad preferida, el grupo heteroarilo es un sistema anular aromático monocíclico con 5 a 6 átomos que forman anillos, en el que 1 a 4 átomos que forman anillos son heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que cada N y S es un miembro de anillo opcionalmente oxidado, y los miembros de anillo carbono se pueden reemplazar de forma opcional con carbonilo.

En algunas modalidades, el heteroarilo es un anillo heteroarilo de cinco o seis miembros. Un anillo heteroarilo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos del anillo, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los anillos heteroarilos de cinco miembros son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo. Un anillo heteroarilo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos del anillo, en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos del anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los anillos heteroarilo ejemplares de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, piridona, uracilo y piridazinilo. En algunas modalidades, piridona se encuentra sustituida, por ejemplo, 1-metilpiridin-2(1H)-ona y 1-fenilpiridin-2(1H)-ona. En algunas modalidades, uracilo se sustituye con, por ejemplo, fenilo, isopropilo y piridinilo. En algunas modalidades, uracilo se sustituye con fenilo e

isopropilo, por ejemplo, 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina. En algunas modalidades, uracilo se sustituye con piridinilo e isopropilo, por ejemplo, 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina.

Tal como se usa en la presente, el término «heteroarileno» hace referencia a un grupo de enlace fenilo divalente. En algunas modalidades, el heteroarileno se sustituye opcionalmente tal como se describe en la presente.

Tal como se usa en la presente, «heterocicloalquilo» hace referencia a heterociclos policíclicos o monocíclicos no aromáticos con uno o más heteroátomos que forman anillos seleccionados de O, N o S. Los grupos heterocicloalquilos monocíclicos de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros se incluyen entre los heterocicloalquilos. Los grupos heterocicloalquilo también pueden incluir espirociclos. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilos incluyen pirrolidin-2-ona, 1,3-isoxazolidin-2-ona, piranilo, tetrahidrofurano, oxetanilo, azetidinilo, morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, benzazapeno y similares. Los átomos de carbono y heteroátomos que forman anillos de un grupo heterocicloalquilo se pueden sustituir opcionalmente con oxo o sulfuro (por ejemplo, C(O), S(O), C(S) o $S(O)_2$, etc.). El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un átomo de carbono que forma anillos o un heteroátomo que forma anillos. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 enlaces dobles. En algunas modalidades, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 enlaces dobles. En la definición de heterocicloalquilo también se incluyen restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tiene un enlace en común) con el anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado se puede unir a través de cualquier átomo que forma anillos que incluye un átomo que forma anillos del anillo aromático fusionado. 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 determinadas modalidades, el grupo heterocicloalquilo es un anillo o sistema anular no aromático bicíclico o monocíclico con 4 a 10 átomos que forman anillos, en el que 1 a 4 átomos que forman anillos son heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en el que cada N y S como miembros de anillo se oxidan de forma opcional, los miembros de anillo de carbono se pueden reemplazar de forma opcional con carbonilo, y el grupo heterocicloalquilo se puede fusionar de

forma opcional con un anillo fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el anillo heteroarilo de 5-6 miembros puede tener 1-3 miembros de anillo heteroátomo seleccionados de forma independiente de N, S y O. En otra modalidad, el grupo heterocicloalquilo es un anillo o sistema anular no aromático monocíclico con 4 a 6 átomos que forman anillos, en el que 1 a 2 átomos que forman anillos son heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S, en los que cada N y S como miembro de anillo se oxida de forma opcional, los miembros de anillo de carbono se pueden reemplazar de forma opcional con carbonilo y el grupo heterocicloalquilo se puede fusionar de forma opcional con un anillo fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el anillo heteroarilo de 5-6 miembros puede tener 1-3 miembros de anillo heteroátomo seleccionados de N, S y O. En algunas modalidades, un grupo heterocicloalquilo de 10 miembros es 7,8-dihidroquinolina-2,5(1H,6H)-diona. En algunas modalidades, un grupo heterocicloalquilo de 6 miembros es piperidinilo, piperazinilo o tetrahidropiranilo.

En algunas modalidades, el grupo arilo (por ejemplo, fenilo), grupo heteroarilo, grupo heterocicloalquilo o grupo cicloalquilo, tal como se utiliza en la presente (por ejemplo, en variables Cy^{A1}, Cy^{A2}, Cy^{A3}, Cy^{C}, etc.) puede ser un grupo terminal o un grupo interno (por ejemplo, un enlazador divalente). En algunas modalidades, los términos arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo, y sus términos correspondientes, arileno, heteroarileno, hetercicloalquileno y cicloalquileno, se utilizan de forma indistinta. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente si dicho grupo es un sustituyente terminal o un enlazador con base en la estructura, los sustituyentes descritos en la presente y el contexto en el que aparece dicho término. Por ejemplo, si bien la divulgación puede enumerar el fenilo en la definición de variables tales como Cy^{A2}, en función del patrón de sustitución, la divulgación también comprende grupos fenileno.

Tal como se utiliza en la presente, «cicloalquil C_{n-m}-alquileno C_{o-p}» hace referencia a un grupo de fórmula –alquileno-cicloalquilo, en la que el grupo cicloalquilo tiene *n* a *m* miembros de anillo y el grupo alquileno tiene *o* a *p* átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, «heterocicloalquil C_{n-m}-alquileno C_{o-p}» hace referencia a un grupo de fórmula –alquileno-heterocicloalquilo, en la que el grupo heterocicloalquilo tiene *n* a *m* miembros de anillo y el grupo alquileno tiene *o* a *p* átomos de carbono.

Según se emplea aquí, la expresión «fenil-alquileno C_{o-p}» hace referencia a un grupo de fórmula -alquileno-fenilo, en la que el grupo alquileno tiene de *o* a *p* átomos de

carbono.

Tal como se utiliza en la presente, «arilo C_{n-m}-alquileno C_{o-p}» hace referencia a un grupo de fórmula –alquileno-arilo, en la que el grupo arilo tiene *n* a *m* miembros de anillo y el grupo alquileno tiene *o* a *p* átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente, «heteroarilo C_{n-m}-alquileno C_{o-p}» hace referencia a un grupo de fórmula –alquileno-heteroarilo, en la que el grupo heteroarilo tiene *n* a *m* miembros de anillo y el grupo alquileno tiene *o* a *p* átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente, el término «oxo» hace referencia a un átomo de oxígeno como un sustituyente divalente que forma un grupo carbonilo cuando se une a un carbono (por ejemplo, C=O) o se une a un heteroátomo que forma un grupo sulfóxido o sulfona.

En determinados lugares, las definiciones o las modalidades hacen referencia a anillos específicos (por ejemplo, un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos pueden estar unidos a cualquier miembro de anillo siempre que no se supere la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo de azetidina puede estar unido en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo piridin-3-ilo está unido en la posición 3.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros). A menos que se indique lo contrario se pretende considerar todos los estereoisómeros, como enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos de la presente descripción que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente se pueden aislar en formas racémicas o activas desde el punto de vista óptico. 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. Varios isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y similares pueden estar presentes también en los compuestos descritos en la presente, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente descripción. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente descripción se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas independientes. En algunas modalidades, el compuesto tiene la configuración *(R)*-. En algunas modalidades, el compuesto tiene la configuración *(S)*-.

La resolución de las mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo

mediante cualquiera de los muchos métodos conocidos en la técnica. Un ejemplo de método incluye la recristalización fraccionada mediante el uso de un ácido de resolución quiral, el que es un ácido orgánico de formación de sales ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido □-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-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 puede también llevarse a cabo mediante elución en una columna equipada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar la composición solvente de elución adecuadapor.

Los compuestos provistos en la presente también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas son el resultado del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen los tautómeros prototrópicos, que son estados de protonación isomérica que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares cetona - enol, pares amida - ácido imídico, pares lactama - lactima, pares enamina - imina y formas anulares en las que 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 fijos en una forma mediante sustitución apropiada.

Todos los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden encontrarse junto a otras sustancias como agua y solventes (por ejemplo, hidratos o solvatos) o pueden estar aislados.

En algunas modalidades, la preparación de compuestos puede implicar la adición de ácidos o bases para afectar, por ejemplo, la catálisis de una reacción deseada o la formación de formas de sales, tales como sales de adición de ácidos.

Algunos ejemplos de ácidos pueden ser ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos e

incluyen, entre otros, ácidos fuertes y débiles. Algunos ejemplos de ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido 4-nitrobenzoico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido nítrico. Algunos ácidos débiles incluyen, entre otros, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico y ácido decanoico.

Los ejemplos de bases incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y bicarbonato de sodio. Algunos ejemplos de bases fuertes incluyen, de modo no taxativo, hidróxidso, alcóxidos, amidas de metal, hidruros metálicos, dialquilamidas de metales y arilaminas, en los que los alcóxidos incluyen sales de litio, sodio y potasio de óxidos de metilo, etilo y t-butilo; las amidas de metales incluyen amida de sodio, amida de potasio y amida de litio; los hidruros metálicos incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de litio y las dialquilamidas de metal incluyen sales de litio, sodio y potasio de amidas sustituidas por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, trimetilsililo y ciclohexilo.

En algunas modalidades, los compuestos que se proveen en la presente o sus sales farmacéuticamente aceptables, están sustancialmente aislados. «Sustancialmente aislado» significa que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del ambiente en el cual se formó o se detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos proporcionados en la presente. La separación sustancial puede incluir composiciones que contengan al menos alrededor de 50 %, al menos alrededor de 60 %, al menos alrededor de 70 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 97 % o al menos alrededor de 99 % en peso de los compuestos que se proveen en la presente, o sales de estos. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que ocurren en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Uno o más átomos constituyentes de los compuestos de la invención se pueden reemplazar o sustituir con isótopos de los átomos naturales o no naturales. En algunas modalidades, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno

o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente descripción se pueden reemplazar o sustituir con deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de deuterio. En la técnica, se conocen métodos sintéticos para incluir isótopos en los compuestos orgánicos.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, puede proveer determinados beneficios terapéuticos producidos por la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. (A. Kerekes et ál. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201-210; R. Xu et ál. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, *58*, 308-312).

El término «compuesto» tal como se usa en la presente, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Se pretende que los compuestos identificados en la presente por nombre o estructura como una forma tautomérica particular incluyan otras formas tautoméricas, a menos que se especifique lo contrario.

La expresión «farmacéuticamente aceptable» se utiliza en la presente para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, conforme al alcance del buen criterio médico, adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin un exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, de forma proporcional con una relación riesgo/beneficio razonable.

La presente solicitud también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en la presente. La presente divulgación también incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Tal como se usa en la presente, «sales farmacéuticamente aceptables» hace referencia a derivados de los compuestos descritos, en los que se modifica el compuesto principal al convertir un resto básico o ácido existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación se pueden sintetizar a partir del compuesto

principal que contiene un resto ácido o básico mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse mediante la reacción de 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 solvente 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). En *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17.ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora al presente en su totalidad mediante esta referencia, se encuentran listas de sales adecuadas.

Las siguientes abreviaturas se pueden utilizar en la presente: AcOH (ácido acético), Ac_2O (anhídrido acético), ac. (acuoso), atm. (atmósferas), Boc (*t*-butoxicarbonilo), br (amplio); Cbz (carboxibencilo), calc. (calculado), d (doblete), dd (doblete de doblete), 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 (gramos), h (horas), 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 – espectrometría de masas), m (multiplete), M (molar), *m*CPBA (ácido 3-cloroperoxibenzoico), $MgSO_4$ (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), Me (metilo), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol), mg (miligramos), min. (minutos), mL (mililitros), mmol (milimoles), N (normal), $NaHCO_3$ (bicarbonato de sodio), NaOH (hidróxido de sodio), Na_2SO_4 (sulfato de sodio), NH_4Cl (cloruro de amonio), NH_4OH (hidróxido de amonio), nM (nanomolar), NMR (espectroscopía de resonancia magnética nuclear), OTf (trifluorometansulfonato), Pd (paladio), Ph (fenilo), pM (picomolar), PMB (para-metoxibencilo), $POCl_3$ (cloruro de fosforilo), RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa), s (singlete), t (triplete o terciario), TBS (terc-butildimetilsililo), terc (terciario), tt (triplete de tripletes), *t*-Bu (terc-butilo), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), µg (microgramos), µL (microlitros), µM (micromolar), %p (porcentaje en peso).

Tal como se usa en la presente, el término «célula» hace referencia 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 que se extirpó 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 viva en un organismo tal

como un mamífero.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «poner en contacto» hace referencia a juntar los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, «poner en contacto» las cinasas TAM con un compuesto de la divulgación incluye la administración de un compuesto de la presente divulgación a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene que tiene TAM, así como también, por ejemplo, la introducción de un compuesto de la divulgación en una muestra que contiene una preparación purificada o celular que contiene las cinasas TAM.

Tal como se usan en la presente, los términos «individuo» o «paciente», utilizados indistintamente, hacen referencia a cualquier animal, lo que incluye mamíferos, preferentemente, a ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y, más preferentemente, a seres humanos.

Tal como se usa en la presente, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» hace referencia 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 buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro tipo de profesional médico.

Tal como se utiliza en la presente, el término «tratar» o «tratamiento» hace referencia a 1) inhibir la enfermedad, por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que sufre o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) o 2) mejorar la enfermedad, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que sufre o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

Tal como se utiliza en la presente, los términos «prevenir» o «prevención» hace referencia a la prevención de la enfermedad, por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno, pero que aún no experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad.

Síntesis

Los compuestos previstos en la presente, que incluyen sales de estos, se pueden

preparar con técnicas de síntesis orgánica conocidas y de acuerdo con varias vías sintéticas posibles.

Las reacciones para preparar compuestos provistos en la presente se pueden llevar a cabo en solventes adecuados y un experto en la técnica de síntesis orgánicas puede seleccionarlas fácilmente. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas a las que se realizan las reacciones, 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 llevar a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, un experto puede seleccionar solventes adecuados para un paso de reacción particular.

La preparación de compuestos provistos en la presente puede implicar la protección y la 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 grupos protectores se puede encontrar en, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), la cual se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

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

Las expresiones «temperatura ambiente» y «t.a.», tal como se usan en la presente, se entienden en la técnica y generalmente hacen referencia a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura del recinto en el cual se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de alrededor de 20 ºC a alrededor de 30 ºC.

Un experto en la técnica puede preparar los compuestos, tal como se describen en la presente, de acuerdo con vías de preparación conocidas en la bibliografía y de acuerdo con varias vías sintéticas posibles. Ejemplos de métodos sintéticos para

preparar compuestos de la presente aplicación se proveen en el Esquema 1 que se encuentra a continuación.

Las reacciones para preparar compuestos provistos en la presente se pueden llevar a cabo en solventes adecuados y un experto en la técnica de síntesis orgánicas puede seleccionarlas fácilmente. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que se realizan las reacciones, 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 llevar a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. De acuerdo con la etapa de reacción particular, un experto puede seleccionar solventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La preparación de compuestos provistos en la presente puede 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 grupos protectores se puede encontrar en, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), la cual se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

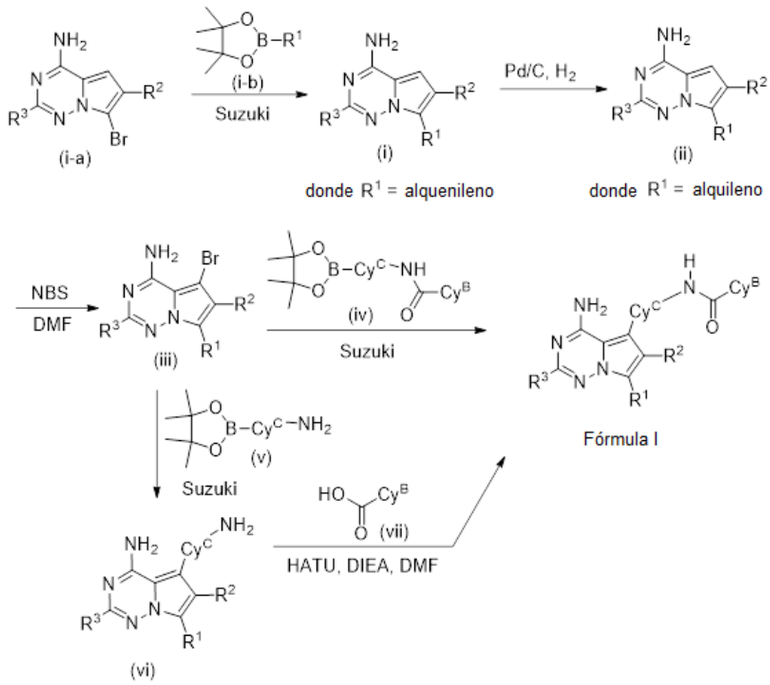
Las reacciones se pueden controlar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede monitorear por medios espectroscópicos, tal como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^{1}H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja,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

Las expresiones «temperatura ambiente» y «t.a.», tal como se usan en la presente, se entienden en la técnica y generalmente hacen referencia a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura del recinto en el cual se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de alrededor de 20 ºC a alrededor de 30 ºC.

Un experto en la técnica puede preparar los compuestos, tal como se describen en la presente, de acuerdo con vías de preparación conocidas en la bibliografía. Un compuesto de Fórmula I se puede preparar de acuerdo con el Esquema 1. Los

compuestos (i) se pueden preparar mediante el acoplamiento de Suzuki estándar de bromuros (i-a) con ácidos o ésteres borónicos (i-b), en el que R^1 contiene el grupo funcional alquenileno. La hidrogenación catalítica del grupo funcional R^1 con Pd en carbono u otro catalizador adecuado puede entonces proveer compuestos (ii) en los que R^1 contiene el grupo funcional alquileno. La bromación selectiva del compuesto (ii) con, por ejemplo, NBS, produce bromuros (iii) que luego se tratan directamente con ácidos o ésteres borónicos (iv), por ejemplo, en condiciones de acoplamiento de Suzuki estándares, para obtener compuestos de Fórmula I. De manera alternativa, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante el acoplamiento de Suzuki de bromuros (iii) con ácidos o ésteres borónicos (v), seguido de la reacción de las aminas resultantes (vi) con ácidos carboxílicos (vii) y un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como HATU o BOP.

Esquema 1



La invención se describirá más detalladamente mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ejemplo y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no fundamentales que se pueden cambiar o modificar para obtener básicamente los mismos resultados. Se observó que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de cinasas TAM, tal como se describe a continuación.

Las purificaciones por LC-MS preparativa de algunos de los compuestos preparados

se realizaron en sistemas de fraccionamiento por masa de Waters. La configuración básica de los equipos, los protocolos y el software de control para la operación de estos sistemas se ha descrito en detalle 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 comprobar la pureza en las siguientes condiciones: Instrumento: Agilent serie 1100, LC/MSD, columna: Waters Sunfire^{TM} C_{18}, tamaño de partícula 5 µm, 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 de 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 (RP-HPLC) son las siguientes:

Purificaciones a pH = 2: Waters Sunfire^{TM} C_{18} tamaño de partícula 5 µm, columna de 19 x 100 mm, con elución 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 mediante 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)]. Generalmente, la velocidad de flujo utilizada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 mL/minuto.

Purificaciones a pH = 10: Waters XBridge C_{18} tamaño de partícula 5 µm, columna de 19 x 100 mm, con elución de fase móvil A: NH_4OH 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 mediante 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)]. Generalmente, la velocidad de flujo utilizada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 mL/minuto.

Cinasas TAM

Los receptores tirosina cinasas (RTK) son proteínas de la superficie celular que transmiten señales del entorno extracelular al citoplasma y el núcleo de la célula para regular los eventos celulares tales como supervivencia, crecimiento, proliferación, diferenciación, adhesión y migración. Todos los RTK contienen un dominio de unión al ligando extracelular y un dominio de tirosina cinasa de proteína citoplasmática. La unión al ligando lleva a la dimerización de los RTK, lo cual dispara la activación de la cinasa citoplasmática e inicia las vías de transducción de señal posterior. Los RTK se pueden clasificar en subfamilias diferentes con base en su similitud de secuencia. La subfamilia TAM consiste en tres RTK que incluyen TYRO3, AXL y MER (Graham et ál., 2014, *Nature reviews Cancer 14*, 769-785; Linger et ál., 2008, *Oncogene 32*, 3420-3431). Las cinasas TAM se caracterizan por un dominio de unión al ligando extracelular que consiste en dos dominios tipo inmunoglobulina y dos dominios de fibronectina tipo III. Se han identificado dos ligandos, gen 6 específico para detención del crecimiento (GAS6) y proteína S (ProS), para cinasas TAM. El GAS6 se puede a unir a las tres cinasas TAM y activarlas, al tiempo que ProS es un ligando para MER y TYRO3 (Graham et ál., 2014, *Nature reviews Cancer 14*, 769-785).

Las cinasas TAM se sobreexpresan en muchos cánceres y cumplen funciones importantes en el inicio y el mantenimiento del tumor. Por lo tanto, la inhibición de TAM representa un enfoque interesante para la selección de otra clase de RTK oncogénicos (Graham et ál., 2014, *Nature reviews Cancer 14*, 769-785 y Linger et ál., 2008, *Oncogene 32*, 3420-3431).

Axl se identificó originalmente como un gen transformador del ADN de pacientes con leucemia mielógena crónica (O'Bryan et ál., 1991, *Molecular and cellular biology* 11, 5016-5031). El GAS6 se une a Axl e induce la posterior autofosforilación y activación de tirosina cinasa Axl. La Axl activa varias vías de señalización posterior que incluyen PI3K-Akt, Raf-MAPK, PLC-PKC (Feneyrolles et ál., 2014, *Molecular cancer therapeutics* 13, 2141-2148; Linger et ál., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431). La AXL se sobreexpresa o se amplifica en una diversidad de neoplasias malignas que incluyen cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma y carcinoma de células renales (Linger et ál., 2008, *Oncogene 32*, 3420-

3431). La sobreexpresión de AXL se vincula a un pronóstico desfavorable (Linger et ál., 2008, *Oncogene 32*, 3420-3431). En consecuencia, la activación de AXL promueve la supervivencia, proliferación, angiogénesis, metástasis y resistencia de células cancerosas a la quimioterapia y terapias seleccionadas. La inactivación de AXL o el anticuerpo de AXL pueden inhibir la migración del cáncer de mama y el cáncer de NSCLC *in vitro*, y bloquear el crecimiento del tumor en modelos de tumor de xenoinjerto (Li et ál., 2009, *Oncogene 28*, 3442-3455). En células de cáncer pancreático, la inhibición de AXL redujo la proliferación y la supervivencia celular (Koorstra et ál., 2009, *Cancer biology & therapy 8*, 618-626). En el cáncer de próstata, la inhibición de AXL redujo la migración, la invasión y la proliferación celular (Tai et ál., 2008, *Oncogene 27*, 4044-4055). Además, la sobreexpresión o la amplificación de AXL es un mecanismo principal para la resistencia a inhibidores de EGFR de las células de cáncer de pulmón, y la inhibición de AXL puede revertir la resistencia *(Zhang et ál., 2012, Nature genetics 44*, 852-860).

Mer se identificó originalmente como una fosfo-proteína de una biblioteca de expresión de linfoblastoides (Graham et ál., 1995, *Oncogene* 10, 2349-2359). Tanto GAS6 como ProS se pueden unir a Mer e inducir la fosforilación y la activación de cinasa Mer (Lew et ál., 2014. *eLife*, 3:e03385). Al igual que Axl, la activación de Mer también implica vías de señalización posterior que incluyen PI3K-Akt y Raf-MAPK (Linger et ál., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431). MER se sobreexpresa en muchos cánceres que incluyen mieloma múltiple, gástrico, próstata, mama, melanoma y rabdomiosarcoma (Linger et ál., 2008, *Oncogene 32*, 3420-3431). La inactivación de MER inhibe el crecimiento celular del mieloma múltiple *in vitro* y en modelos de xenoinjerto (Waizenegger et ál., 2014, *Leukemia*, 1-9). En la leucemia mieloide aguda, la inactivación de MER indujo apoptosis, redujo la formación de colonias y aumentó la supervivencia en un modelo de ratón (Lee-Sherick et ál., 2013, *Oncogene 32*, 5359-5368). La inhibición de MER aumentó la apoptosis, redujo la formación de colonias, aumentó la quimiosensibilidad y redujo el crecimiento tumoral en NSCLC (Linger et ál., 2013, *Oncogene 32*, 3420-3431). Se observan efectos similares de la inactivación de MER en melanomas (Schlegel et ál., 2013) y glioblastoma (Wang et ál., 2013, *Oncogene 32*, 872-882).

Tyro3 se identificó originalmente a través de un estudio de clonación con base en PCR (Lai y Lemke, 1991, *Neuron* 6, 691-704). Ambos ligandos, GAS6 y ProS, se pueden unir a Tyro3 y activarlo. TYRO3 también cumple una función en el crecimiento y la proliferación del cáncer. TYRO3 se sobreexpresa en células de melanoma y la inactivación de TYRO3 induce la apoptosis en estas células

(Demarest et ál., 2013, *Biochemistry 52*, 3102-3118).

Además de su función como oncogenes transformantes, las cinasas TAM han surgido como posibles dianas inmunooncológicas. Las respuestas clínicas duraderas al bloqueo del punto de control del sistema inmunitario en pacientes con cáncer claramente indican que el sistema inmunitario cumple una función fundamental en el inicio y el mantenimiento del tumor. Las mutaciones genéticas de las células cancerosas pueden proveer un conjunto diverso de antígenos que las células inmunitarias pueden usar para diferenciar células tumorales de sus equivalentes normales. Sin embargo, las células cancerosas han desarrollado múltiples mecanismos para evadir el control inmunitario del hospedador. De hecho, una característica distintiva del cáncer humano es su capacidad de evadir la destrucción inmunitaria. Las células cancerosas pueden inducir un microentorno de supresión inmunitaria al promover la formación de macrófagos asociados al tumor M2, células supresoras derivadas de células mieloides (MDSC) y linfocitos T reguladores. Las células cancerosas también pueden producir niveles elevados de proteínas del punto de control del sistema inmunitario, tal como PD-L1, para inducir anergia o agotamiento de los linfocitos T. Ahora resulta evidente que los tumores seleccionan determinadas vías de control del sistema inmunitario como un mecanismo principal de resistencia inmunitaria (Pardoll, 2012, *Cancer 12*, 252-264). El antagonismo de estos reguladores negativos de la función de linfocitos T con anticuerpos ha demostrado una eficacia notable en los ensayos clínicos de una cantidad de neoplasias malignas que incluye cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas y melanoma avanzado. Si bien estos tratamientos han demostrado resultados alentadores, no todos los pacientes producen una respuesta antitumoral, lo cual sugiere que también pueden ser importantes otras vías inmunosupresoras.

Se ha demostrado que las cinasas TAM funcionan como puntos de control para la activación inmunitaria en el microentorno tumoral. Todas las cinasas TAM se expresan en células NK y las cinasas TAM inhiben la actividad antitumoral de las células NK. Un inhibidor TAM de moléculas pequeñas, LDC1267, activa las células NK y bloquea la metástasis en modelos tumorales con histologías diferentes (Paolino et ál., 2014, *Nature 507*, 508-512). Además, la cinasa MER promueve la actividad de macrófagos asociados a tumores mediante el aumento de la secreción de citocinas que suprimen el sistema inmunitario, tales como IL10 e IL4, y la reducción de la producción de citocinas que activan el sistema inmunitario, tal como IL12 (Cook et ál., 2013, *The Journal of clinical investigation* 123, 3231-3242). Se ha demostrado que la inhibición de MER revierte este efecto. En consecuencia, los ratones con

MER inactivada son resistentes a la formación del tumor PyVmT (Cook et ál., 2013, *The Journal of clinical investigation 123*, 3231-3242). Los ensayos de inactivación en ratones también respaldan la función de las cinasas TAM en la respuesta inmunitaria. Los ratones con inactivación triple (TKO) de TAM son viables. Sin embargo, estos ratones presentaron síntomas de enfermedades autoinmunitarias, los que incluyen bazo y ganglios linfáticos agrandados, producción de autoanticuerpos, plantar y articulaciones hinchadas, lesiones en la piel y lupus eritematoso sistémico (Lu y Lemke, 2001, *Science 293*, 306-311). Esto es congruente con el fenotipo de inactivación para dianas inmunooncológicas aprobadas, tales como CTLA4 y PD-1. Los ratones tanto con CTLA-4 como PD-1 inactivadas presentaron síntomas de enfermedades autoinmunitarias, y estos ratones fallecen pocas semanas después del nacimiento (Chambers et ál., 1997, *Immunity 7*, 885-895; Nishimura et ál., 2001, *Science 291*, 319-322).

La inhibición de TAM no sólo tendrá actividad directa contra células neoplásicas, sino que también activará la respuesta inmunitaria contra el cáncer. Por lo tanto, los inhibidores de TAM representan un enfoque interesante para el tratamiento de cáncer como agentes únicos. Además, es posible combinar los inhibidores de TAM con otras terapias, quimioterapias, tratamientos con radiación o agentes inmunoterapéuticos seleccionados para lograr la eficacia máxima en la clínica.

Métodos de uso

Los compuestos de la presente divulgación pueden modular o inhibir la actividad de las cinasas TAM. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación se pueden usar para inhibir la actividad de una cinasa TAM en una célula o en un individuo o paciente que necesita la inhibición de la cinasa mediante la administración de una cantidad inhibidora de un compuesto de la divulgación a la célula, el individuo o el paciente.

En algunas modalidades, los compuestos de la divulgación son selectivos para la cinasa TAM respecto a una o más de las demás cinasas. En algunas modalidades, los compuestos de la divulgación son selectivos para las cinasas TAM respecto a las demás cinasas. 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.

Los compuestos de la invención pueden inhibir una o más de AXL, MER y TYRO3.

En algunas modalidades, los compuestos son selectivos para una cinasa TAM respecto a otra. «Selectivo» significa que el compuesto se une o inhibe una cinasa TAM con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con una enzima de referencia, como otra cinasa TAM. Por ejemplo, los compuestos pueden ser selectivos para AXL respecto a MER y TYRO3, selectivos para MER respecto a AXL y TYRO3 o selectivos para AXL y MER respecto a TYRO3. En algunas modalidades, los compuestos inhiben todos los miembros de la familia TAM (por ejemplo, AXL, MER y TYRO3). En algunas modalidades, los compuestos pueden ser selectivos para AXL y MER respecto a TYRO3 y otras cinasas. En algunas modalidades, en la presente se provee un método para inhibir las cinasas AXL y MER, el que comprende poner las cinasas AXL y MER en contacto con un compuesto provisto en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Como los inhibidores de cinasas TAM, los compuestos de la divulgación son útiles en el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la expresión o actividad anormal de las cinasas TAM. Los compuestos que inhiben las cinasas TAM serán útiles para proporcionar un medio para prevenir el crecimiento o inducir la apoptosis en tumores, particularmente mediante la inhibición de la angiogénesis. Por lo tanto, se anticipa que los compuestos serán útiles para tratar o prevenir trastornos proliferativos tales como cáncer. En particular, los tumores con mutaciones de activación del receptor tirosina cinasa o regulación por aumento del receptor tirosina cinasa pueden ser particularmente sensibles a los inhibidores.

En determinadas modalidades, la divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por cinasas TAM en un paciente que lo necesita, el que comprende la etapa de administrarle a dicho paciente un compuesto provisto en la presente o composición farmacéuticamente aceptable de este.

Por ejemplo, los compuestos de la divulgación son útiles en el tratamiento de cáncer. Ejemplos de cáncer incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, 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 de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas, 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 exócrino), 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, ependimoma, tumores neuro-ectodérmicos, tumores pineales).

Otros cánceres que se pueden tratar con los compuestos de la divulgación incluyen cáncer de huesos, cánceres intraoculares, cánceres ginecológicos, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de la glándula pituitaria, cáncer de mama triple negativo (TNBC) y cánceres inducidos por el entorno, los que incluyen los inducidos por asbestos.

Ejemplos adicionales de cáncer incluyen neoplasias malignas hematopoyéticas tales como leucemia o linfoma, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de linfocitos T de adulto, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T cutáneo, leucemia mielógena aguda, linfoma hodgkiniano o no hodgkiniano, neoplasmas mieloproliferativos (por ejemplo, policitemia vera, trombocitemia esencial, y mielofibrosis primaria), macroglubolunemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénica crónica, linfoma linfoblástico agudo, linfomas relacionados con el SIDA y linfoma de Burkitt.

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

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

En algunas modalidades, las enfermedades e indicaciones que se pueden tratar con los compuestos de la presente divulgación incluyen, de modo no taxativo, cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres óseos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos y cánceres de piel.

Ejemplos de cánceres hematológicos incluyen linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), linfoma linfocítico de

células pequeñas (SLL, por sus siglas en inglés), leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés), linfoma de linfocitos B grandes difusos (DLBCL, por sus siglas en inglés), linfoma de células del manto (MCL, por sus siglas en inglés), linfoma de la zona marginal (MZL, por sus siglas en inglés), linfoma no hodgkiniano (lo que incluye LNH reincidente o refractario), linfoma folicular (LF), linfoma de Hodgkin, linfoma linfoblástico, enfermedades mieloproliferativas (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF, por sus siglas en inglés), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET)), síndrome mielodisplásico (MDS), linfoma linfoblástico agudo de linfocitos T (ALL-T), mieloma múltiple, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de linfocitos T periférica, macroglubulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénica crónica y linfoma de Burkitt.

Los ejemplos de sarcomas incluyen condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, rabdosarcoma, fibroma, lipoma, hamartoma y teratoma.

Los ejemplos de cánceres de pulmón incluyen cáncer de pulmón de células no pequeás (NSCLC, por sus siglas en inglés), carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas indiferenciadas, de células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma.

Los ejemplos de cánceres gastrointestinales incluyen cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), de estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), de páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), de intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma, leiomioma), cáncer colorrectal y cáncer del ducto biliar.

Los ejemplos de cánceres del tracto genitourinario incluyen cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], carcinoma de células renales), de vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma, carcinoma urotelial), de próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y de testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma).

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma.

Los ejemplos de cánceres óseos incluyen sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes cordoma, osteocronfroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.

Los cánceres del sistema nervioso incluyen cánceres del cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), de las meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebrales (astrocitoma, meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma, glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y de la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como neuroblastoma, enfermedad de Lhermitte-Duclos, neoplasma del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC y tumor del eje espinal.

Los ejemplos de cánceres ginecológicos incluyen cánceres de útero (carcinoma endometrial), de cuello de útero (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), de ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), de vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), de vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario) y de trompas de Falopio (carcinoma).

Los ejemplos de cánceres de piel incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel de células de Merkel, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides.

Ejemplos de cánceres de cabeza y cuello incluyen, glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma, osteosarcoma, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, cáncer oral, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo, cánceres nasal y paranasal, cánceres de tiroides y paratiroides.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para tratar carcinoma hepatocelular en un paciente que lo necesita, el que comprende la etapa de administrarle a dicho paciente un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto tal como de describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto tal como se describe en la presente.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para tratar rabdomiosarcoma, cáncer de esófago, cáncer de mama o cáncer de cabeza o cuello en un paciente que lo necesita, el que comprende la etapa de administrarle a dicho paciente un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto tal como de describe en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto tal como se describe en la presente.

En algunas modalidades, la presente divulgación 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.

La selección del receptor tirosina cinasa TAM puede proveer un enfoque terapéutico para tratar enfermedades virales (T Shibata, et ál. *The Journal of Immunology*, 2014, *192*, 3569-3581). La presente divulgación provee un método para tratar infecciones, tales como infecciones virales. El método incluye la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, un compuesto tal como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y, como se describe en la presente, una sal de este. Ejemplos de virus que causan infecciones que se pueden tratar mediante métodos de la presente divulgación incluyen, de modo no taxativo, virus de inmunodeficiencia humano, papilomavirus humano, influenza, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, poxvirus, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo y grave, virus del Ébola, virus de Marburgo y virus del sarampión. En algunas modalidades, los virus que causan infecciones que se pueden tratar mediante métodos de la presente divulgación incluyen, de modo no taxativo, hepatitis (A, B o C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la influenza, flavivirus (por

ejemplo, Nilo Occidental, dengue, encefalitis transmitida por garrapatas, fiebre amarilla, Zika), echovirus, rinovirus, virus de Coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, papilomavirus, virus *molluscum*, poliovirus, virus de la rabia, virus JC y virus de encefalitis arboviral.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para tratar la formación de trombos (J.M.E.M. Cosemans et ál. *J. of Thrombosis and Haemostasis* 2010, *8*, 1797-1808 y A. Angelillo-Scherrer et ál. *J. Clin. Invest.* 2008, *118*, 583-596).

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 Fórmula (I) o un compuesto, tal como se describe en la presente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas a TAM. Los agentes pueden combinarse con los compuestos de la presente en una forma de dosificación unitaria, o los agentes pueden administrarse de manera simultánea o secuencial como formas de dosificación individuales.

Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso junto con los compuestos de la presente divulgación 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 (ddl), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (1592U89), adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA], lobucavir (BMS-180194), BCH-10652, emitricitabina [(-)-FTC], beta-L-FD4 (también 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), nelfnavir (AG-1343), amprenavir (141W94), lasinavir (BMS-234475), DMP-450; BMS-2322623, ABT-378 y AG-1 549. Otros antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Proyecto Yissum n.º 11607.

Los agentes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente solicitud para el tratamiento de cáncer incluyen agentes quimioterapéuticos, terapias de cáncer, inmunoterapias o terapia de radiación dirigidas. Los compuestos de esta solicitud 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 toremifeno, inhibidores de aromatasa que incluyen de modo no taxativo letrozol, anastrozol y exemestano, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, acetato de megastrol), y antagonistas del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant). Los agentes antihormonales adecuados para el tratamiento de cáncer de próstata y otros cánceres también se pueden combinar con compuestos de la presente divulgación. 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 ejemplo, degarelix), bloqueadores del receptor de andrógeno (por ejemplo, enzalutamida) y agentes que inhiben la producción de andrógeno (por ejemplo, abiraterona).

Los compuestos de la presente divulgación se pueden combinar con otros agentes o en secuencia con ellos contra receptores cinasas 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, PDGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, TrkA, TrkB, TrkC, ROS, c-Kit 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, lapitinib 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 TAM. Estos incluyen onartumzumab, tivantnib, y INC-280. Los agentes contra los FGFR incluyen, de modo no taxativo, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, lucitanib, dovitinib, TAS-120, JNJ-42756493 y Debio1347. Los agentes contra Trks incluyen, de modo no taxativo, LOXO-101 y RXDX-101. 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 TAM. Estos incluyen anticuerpos contra VEGF o VEGFR o inhibidores de cinasa o VEGFR. Los 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 divulgación incluyen inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la vía Raf-MAPK, inhibidores de la vía JAK-STAT, inhibidores de cinasas Pim e inhibidores de las chaperonas de proteínas y evolución del ciclo celular.

Los agentes contra la cinasa PI3 incluyen, de modo no taxativo, pilaralisib, idelalisib, buparlisib e IPI-549. En algunas modalidades, el inhibidor de PI3K es selectivo para PI3K alfa, PI3K beta, PI3K gamma o PI3K delta. Inhibidores de mTOR, tales como rapamicina, sirolimus, temsirolimus y everolimus, se pueden combinar con inhibidores de cinasas TAM. 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 ejemplo, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (por ejemplo, tanespimycin), cinasas dependientes de ciclina (por ejemplo, palbociclib), PARP (por ejemplo, olaparib) y proteasomas (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib) también se pueden combinar con compuestos de la presente divulgación. En algunas modalidades, el inhibidor JAK es selectivo para JAK1 respecto a JAK2 y JAK3. Los agentes contra las cinasas Pim incluyen, de modo no taxativo, LGH447, INCB053914 y SGI-1776.

Otros agentes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente divulgación 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 (los 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 (Cytoxan™), ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilen-melamina, trietilenetiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Otros agentes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente divulgación 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 provistos en la presente también se pueden combinar con agentes inmunoterapéuticos que incluyen citocinas, tales como interferón alfa, interleucina 2 e inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes contra el cáncer adecuados 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, 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, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel (TAXOL™), mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN-a), etopósido y tenipósido.

Otros agentes citotóxicos incluyen navelbeno, CPT-11, anastrazol, letrazol, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida y droloxafina.

También son adecuados los agentes citotóxicos, tales como epidofilotoxina, una enzima antineoplásica, un inhibidor de topoisomerasa, procarbazina, mitoxantrona, complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino,

modificadores de respuesta biológica, inhibidores de crecimiento, agentes terapéuticos antihormonales, leucovorina, tegafur y factores de crecimiento hematopoyético.

Otros agentes contra el cáncer 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 contra el cáncer incluyen inhibidores de CSF1R (PLX3397, LY3022855, etc.) y anticuerpos de CSF1R (IMC-CS4, RG7155, etc.).

Otros agentes contra el cáncer incluyen inhibidores de BET (INCB054329, OTX015, CPI-0610, etc.), inhibidores de LSD1 (GSK2979552, INCB059872, etc.), inhibidores de HDAC (panobinostat, vorinostat, etc), inhibidores de metiltransferasa de ADN (azacitidina y decitabina) y otros moduladores epigenéticos.

Otros agentes contra el cáncer incluyen el inhibidor de Bcl2, ABT-199, y otros inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2.

Otros agentes contra el cáncer incluyen el inhibidor del receptor de cinasa TGF beta, tal como LY2157299.

Otros agentes contra el cáncer incluyen el inhibidor de BTK, tal como ibrutinib.

Otros agentes contra el cáncer incluyen inhibidores de la vía de beta catenina, inhibidores de la vía de Notch e inhibidores de la vía de *hedgehog*.

Otros agentes contra el cáncer incluyen inhibidores de cinasas asociados al trastorno de proliferación celular. Estas cinasas incluyen, de modo no taxativo, Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, cinasas del receptor de efrina, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk y SGK.

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

Otros agentes anticancerosos también incluyen aquellos que amplían el sistema

inmunitario, tales como adyuvantes o la transferencia adoptiva de linfocitos T.

Las vacunas contra el cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y vacunas recombinantes.

Se pueden usar uno o más inhibidores del punto de control del sistema inmunitario adicionales en combinación con un compuesto tal como se describió en la presente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas a TAM. Los ejemplos de inhibidores de punto de control inmunitario incluyen inhibidores contra moléculas de punto de control inmunitario, tales como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas modalidades, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimulador seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas modalidades, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control inhibidor seleccionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, CD96, TIGIT y VISTA. En algunas modalidades, los compuestos provistos en la presente se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PD1, un anticuerpo anti-PD-L1 o un anticuerpo anti-CTLA-4.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001 o AMP-224. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab o PDR001. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-

935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A (atezolizumab) o MEDI4736 (durvalumab).

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab o tremelimumab.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016 o LAG525.
En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-GITR es TRX518, MK-4166, INCAGN01876 o MK-1248.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de OX40, por ejemplo, un anticuerpo anti-OX40 o una proteína de fusión OX40L. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562, INCAGN01949, GSK2831781, GSK-3174998, MOXR-0916, PF-04518600 o LAG525. En algunas modalidades, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

En algunas modalidades, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CD20, por ejemplo, un anticuerpo anti-CD20. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD20 es obinutuzumab o rituximab.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas modalidades, uno de los dominios de los anticuerpos biespecíficos selecciona el receptor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o TGFβ.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades, tal como cáncer. En algunas modalidades, el agente es un agente alquilante, un inhibidor de proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de un agente alquilante incluyen ciclofosfamida (CY), melfalán (MEL) y bendamustina. En algunas modalidades, el inhibidor de proteasoma es carfilzomib. En algunas modalidades, el

corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas modalidades, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

Los compuestos de la presente divulgación se pueden combinar con otro agente inmunogénico, tal como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (que incluyen proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidrato), células y células transfectadas con genes que codifican citocinas que estimulan el sistema inmunitario. Los ejemplos no taxativos de vacunas contra tumores que se pueden utilizar incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tal como péptidos de gp100, antígenos de MAGE, Trp-2, MARTI y/o tirosinasa o células tumorales transfectadas para expresar la citosina GM-CSF.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento de cáncer. En algunas modalidades, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas modalidades, las vacunas contra tumores incluyen las proteínas de virus implicados en cánceres humanos, tal como los virus del papiloma humano (HPV), los virus de la hepatitis (HBV y HCV) y el virus del herpes relacionado con el sarcoma de Kaposi (KHSV). En algunas modalidades, los compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar en combinación con antígenos específicos del tumor, tales como las proteínas de choque térmico aisladas del tejido tumoral en sí mismo. En algunas modalidades, los compuestos de la presente divulgación se pueden combinar con la inmunización de células dendríticas para activar respuestas antitumorales potentes.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que seleccionan células efectoras que expresan el receptor alfa de Fc o gamma de Fc para células tumorales. Los compuestos de la presente divulgación también se pueden combinar con péptidos macrocíclicos que activan la respuesta inmunitaria del hospedador.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar en combinación con inhibidores de arginasa, por ejemplo, CB-1158.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar en combinación con trasplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores o origen hematopoyético.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden utilizar como anticoagulante como agente único o en combinación con otros anticoagulantes que incluyen, de

modo no taxativo, apixabán, dabigatrán, edoxabán, fondaparinex, heparina, rivaroxabán y warfarina.

Los métodos para la administración segura y eficaz de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración se describe en la 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 emplean como agentes farmacéuticos, los compuestos provistos en la presente se pueden administrar en la forma de composiciones farmacéuticas que hacen referencia a una combinación de un compuesto provisto en la presente o su sal farmacéuticamente aceptable y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones se pueden preparar de una forma conocida en la técnica farmacéutica y se pueden administrar mediante diversas vías, en función de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área que se tratará. La administración puede ser tópica (lo que incluye oftálmica y a membranas mucosas, lo que incluye la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, lo que incluye mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir la administración tópica (gotas), subconjuntiva, inyección o introducción periocular o intravítrea, mediante catéter de balón o implantes oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular, o administración intracraneal, por ejemplo, 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 farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o en aceite, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

La solicitud incluye también composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos provistos en la presente en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo. Al realizar las composiciones de la presente divulgación, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye por un excipiente o se incluye en este portador, por ejemplo, en forma de cápsula, sachet, papel u otro recipiente. 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 de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler hasta un tamaño de partícula menor que 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, sacarosa, 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 presente divulgación se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después 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, en la que 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. La

expresión «formas de dosificación unitaria» hace referencia a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos u otros mamíferos, en las que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo que se calcula que produce 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 efectivamente administrado será determinada normalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias pertinentes, que incluyen la afección que se deba 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 las composiciones sólidas, tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación. Al hacer referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo generalmente se dispersa de manera uniforme en toda la composición, de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas unitarias de dosificación igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Luego, esta preformulación sólida se subdivide en formas unitarias de dosificación del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, entre 0,1 y alrededor de 500 mg del ingrediente activo de la presente divulgación.

Los comprimidos o las píldoras de la presente divulgación 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 puede 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 mediante una capa entérica que resiste la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o se retrase su liberación. Se puede utilizar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, y dichos materiales incluyen una variedad de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos 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 divulgación 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 elíxires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, tal como se describió anteriormente. En algunas modalidades, las composiciones se administran a través de la vía respiratoria nasal u oral para 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 puede unir a una mascarilla o respirador artificial positivo intermitente. Las composiciones en forma de soluciones, suspensiones o polvo se pueden administrar 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 en función de qué se administre, 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 se pueden administrar 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, de acuerdo con 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 estar en forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden empaquetarse para su uso tal como se encuentran o liofilizarse, donde la preparación liofilizada se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto generalmente se encontrará entre 3 y 11, más preferentemente, entre 5 y 9 y aun más preferentemente, entre 7 y 8. Se entenderá

que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores provocará la formación de sales farmacéuticas.

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

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

Compuestos marcados y métodos de ensayo

Otro aspecto de la presente divulgación hace referencia a un tinte fluorescente, un marcador de salto, un metal pesado o compuestos radiomarcados provistos en la presente que serían útiles, no solo para imagenología, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar o cuantificar las cinasas TAM en muestras de tejido, lo que incluye tejido humano, y para identificar los ligandos de cinasas TAM mediante la inhibición de la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente divulgación incluye cinasas TAM que contienen dichos compuestos marcados.

La presente divulgación también incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto «marcado isotópicamente» o «radiomarcado» es un compuesto provisto en la presente en el que uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que posee una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número másico típicamente disponible en la naturaleza (esto es, de origen natural). Los radioisótopos adecuados que pueden ser incorporados en los compuestos de la presente divulgación incluyen, de modo no taxativo, ^{2}H (también representado como D por deuterio), ^{3}H (también representado como 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 e ^{131}I. El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados de la presente dependerá de la aplicación específica del compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado de cinasas TAM *in vitro* y los ensayos de competencia, los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{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 generalmente serán más útiles.

Se entiende que un «compuesto radiomarcado» 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 ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br.

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

Un compuesto radiomarcado provisto en la presente se puede utilizar en un ensayo de cribado para identificar/evaluar los compuestos. En términos generales, se puede evaluar un compuesto sintetizado o identificado recientemente (es decir, un compuesto de prueba) verificar su capacidad de reducir la unión del compuesto radiomarcado de la solicitud a las cinasas TAM. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto radiomarcado para unirse a las cinasas TAM se relaciona directamente con su afinidad de unión.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que ocurren en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Uno o más átomos constituyentes de los compuestos de la invención se pueden reemplazar o sustituir con isótopos de los átomos naturales o no naturales. En algunas modalidades, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno

o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente descripción se pueden reemplazar o sustituir con deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas modalidades, el compuesto incluye1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de deuterio. En la técnica, se conocen métodos sintéticos para incluir isótopos en los compuestos orgánicos.

Kits

La presente divulgación también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados a TAM, obesidad, diabetes u otras enfermedades mencionadas en la presente que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto provisto en la presente. Dichos kits, si se desea, pueden incluir además uno o más de varios componentes de los kits farmacéuticos convencionales, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., tal como resultará evidente para los expertos en la técnica. También se pueden incluir instrucciones en el kit, ya sea en forma de prospectos o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que se deben administrar, indicaciones para la administración y/o indicaciones para mezclar los componentes.

La invención se describirá más detalladamente mediante ejemplos específicos. Los ejemplos que se encuentran 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 observó que los compuestos de los ejemplos son inhibidores de cinasas TAM, tal como se describe a continuación.

Las purificaciones por LC-MS preparativa de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento de masas Waters. La configuración básica de los equipos, los protocolos y el software de control para la operación de estos sistemas se ha descrito en detalle 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 verificar su pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent serie 1100, LC/MSD, columna: Waters Sunfire™ C_{18}, tamaño de partícula 5 µm, 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 de 2,0 mL/minuto.

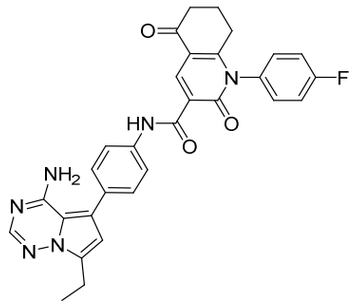
También se separaron algunos de los compuestos preparados en una escala preparativa mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) con el detector de MS o cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) como se indica en los ejemplos. Las condiciones típicas para la columna de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

Purificaciones a pH = 2: Waters Sunfire™ C_{18} tamaño de partícula 5 µm, columna de 19 x 100 mm, con elución 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 mediante 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)]. Generalmente, la velocidad de flujo utilizada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 mL/minuto.

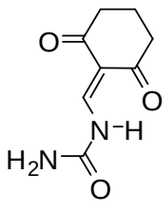
Purificaciones a pH = 10: Waters XBridge C_{18} tamaño de partícula 5 µm, columna de 19 x 100 mm, con elución de fase móvil A: NH_4OH al 0,15 % en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto mediante el protocolo 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)]. Generalmente, la velocidad de flujo utilizada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 mL/minuto.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. *N*-[4-(4-amino-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida

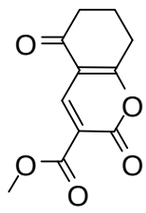


Etapa 1: N-[(2,6-dioxociclohexilideno)metil]urea



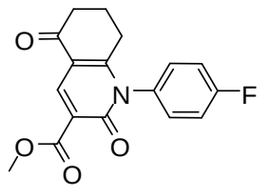
Se agregó etilortoformiato (1,11 mL, 6,69 mmol) y ácido acético (8,9 mL) a una mezcla de 1,3-ciclohexanodiona (de Aldrich, 500 mg, 4,46 mmol) y urea (268 mg, 4,46 mmol) disuelta en *N,N*-dimetilformamida (1,73 mL a 50 ºC). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 90 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se dejó a temperatura ambiente para su cristalización. El precipitado resultante se filtró al vacío y la torta se lavó con *sec*-BuOH frío para obtener el producto deseado como polvos blancuzcos (536 mg, 66 %). LCMS calculada para $C_8H_{11}N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 183,1. Observada: 183,1.

Etapa 2: 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-2H-cromeno-3-carboxilato de metilo



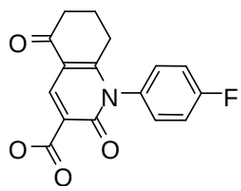
Se disolvió *N*-[(2,6-dioxociclohexilideno)metil]urea (50 mg, 0,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (0,54 mL), seguido por la adición de ácido acético, cianometiléster (35,4 mg, 0,36 mmol) y terc-butóxido de potasio (61,6 mg, 0,55 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora. Tras la filtración y la remoción del solvente, se obtuvo un residuo oleoso como el producto deseado (70 mg). El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculada para $C_{11}H_{11}O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 223,1. Se encontró: 223,1.

Etapa 3: 1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato de metilo



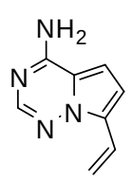
A una solución de 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-cromeno-3-carboxilato de metilo (30 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (0,4 mL) y *N,N*-dimetilformamida (0,1 mL) a temperatura ambiente se agregó *p*-fluoroanilina (15 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, seguido de la adición de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (34 mg, 0,18 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (4,1 mg, 0,034 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas adicionales. Tras la filtración, el producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2, columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para producir el producto deseado (12 mg, 28 %). LCMS calculada para $C_{17}H_{15}FNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 316,1. Observada: 316,1.

Etapa 4: ácido 1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxílico



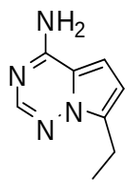
Se agregó hidróxido de sodio 1,0 M en agua (0,15 mL) a una solución de 1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxilato de metilo (5,0 mg, 0,016 mmol) en metanol (0,10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el producto bruto se neutralizó con HCl (1 N) y se diluyó con EtOAc. La capa de EtOAc se separó y la capa acuosa se lavó con EtOAC dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para producir el producto ácido deseado como polvos blancuzcos. LCMS calculada para $C_{16}H_{13}FNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 302,1. Observada: 302,2.

Etapa 5: 7-vinilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Se agitó una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (de Aldrich, 1,52 g, 9,86 mmol), 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (de J & W Pharm Lab, 1,50 g, 7,04 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,7 mL, 21 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (0,97 mL) en un matraz sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (540 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 110 ºC en un baño de aceite durante 60 minutos, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice Biotage (columna de 40 g, EtOAc de 0 a 100 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (541 mg, 48 %). LCMS calculada para $C_8H_9N_4$ $(M+H)^+$: m/z = 161,1. Observada: 161,1.

Etapa 6: 7-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



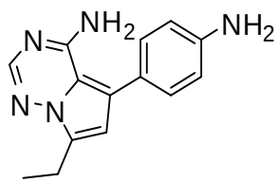
Se agregó una mezcla de paladio (1,33 g) (Pd al 5 % en carbono) a una solución de 7-vinilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (1,00 g, 6,24 mmol) en metanol (30 mL). La mezcla de reacción se colocó en un agitador de hidrogenación Parr a 25 psi durante 2 horas. Luego de la filtración a través de una almohadilla de Celite, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos. LCMS calculada para $C_8H_{11}N_4$ $(M+H)^+$: m/z = 163,1. Observada: 163,1.

Etapa 7: 5-bromo-7-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Se agregó *N*-bromosuccinimida (395 mg, 2,22 mmol) a una solución de 7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (600 mg, 3,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (16 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como sólido tostado. LCMS calculada para $C_8H_{10}BrN_4$ $(M+H)^+$: m/z = 241,0, 243,0. Observada: 241,0, 243,0.

Etapa 8: 5-(4-aminofenil)-7-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

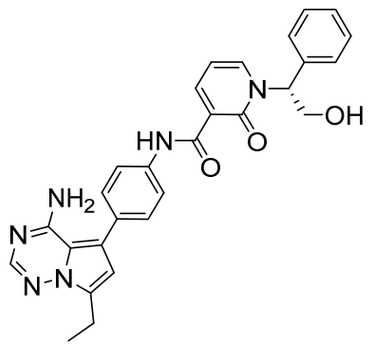


Se agitó una mezcla de 5-bromo-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (200 mg, 0,83 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (de Aldrich, 236 mg, 1,08 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,43 mL, 2,5 mmol) en 1,4-dioxano (3,24 mL) y agua (0,30 mL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de que se agregara bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (130 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 110 ºC en un baño de aceite durante 1 hora. Luego de la filtración, el producto bruto se diluyó con MeOH y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado como polvo marrón claro (88 mg, 42 %). LCMS calculada para $C_{14}H_{16}N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 254,1. Observada: 254,1.

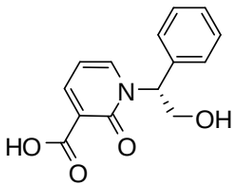
Etapa 9: N-[4-(4-amino-7-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida

Se mezclaron en conjunto 5-(4-aminofenil)-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (3,2 mg, 0,013 mmol), ácido 1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxílico (4,6 mg, 0,015 mmol) (preparado en el Ejemplo 1, etapa 4), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (12 mg, 0,032 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,10 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,0 mg, 0,04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (1,6 mg, 20 %). LCMS calculada para $C_{30}H_{26}FN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 537,2. Observada: 537,2.

Ejemplo 2. *N*-[4-(4-amino-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-[(1*R*)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa 1: ácido 1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico



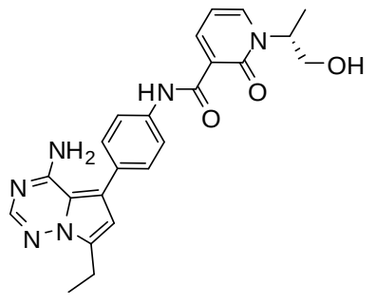
Se absorbió [(2*E*)-3-metoxiprop-2-en-1-ilideno]malonato de dimetilo (de Acros Organics, 0,20 g, 1,00 mmol) en metanol (1,8 mL), combinado con (2*R*)-2-amino-2-feniletanol (0,14 g, 1,00 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,55 mL, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó durante 2 horas a 130 ºC. Luego, la mezcla de reacción se combinó con hidróxido de sodio 2,0 M en metanol (5,0 mL) e hidróxido de sodio 2,0 M en agua (5,0 mL) y se agitó de forma continua a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto bruto se neutralizó con HCl (3N) y se extrajo con EtOAc x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el producto deseado como goma marrón claro. LCMS calculada para $C_{14}H_{14}NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 260,1. Observada: 260,1.

Etapa 2: N-[4-(4-amino-7-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

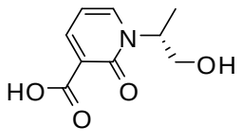
Se mezclaron en conjunto 5-(4-aminofenil)-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (3,0 mg, 0,012 mmol) (preparado en el Ejemplo HF1, etapa 8), ácido 1-[(1*R*)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (3,6 mg, 0,014 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (11,2 mg, 0,03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,10 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,6 mg, 0,035 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (2,0 mg, 34 %). LCMS calculada para

$C_{28}H_{27}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 495,2. Observada: 495,2.

Ejemplo 3. *N*-[4-(4-amino-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa 1: ácido 1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico



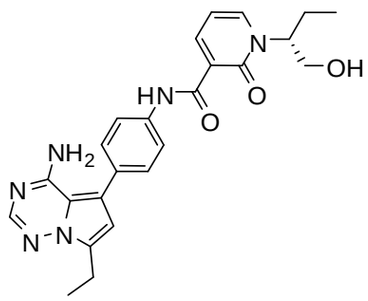
Se absorbió [(2*E*)-3-metoxiprop-2-en-1-ilideno]malonato de dimetilo (de Acros Organics, 200 mg, 1,00 mmol) en metanol (1,82 mL), combinado con (*R*)-(-)-2-amino-1-propanol (de Aldrich, 75,0 mg, 1,00 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,55 mL, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó durante 2 horas a 130 ºC. Luego, la mezcla de reacción se combinó con hidróxido de sodio 2,0 M en metanol (5,0 mL) e hidróxido de sodio 2,0 M en agua (5,0 mL) y se agitó de forma continua a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó con 5,0 mL de HCl (3 N) y se concentró al vacío para remover solventes. El residuo se lavó con THF y EtOAc, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos. LCMS calculada para $C_9H_{12}NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 198,1. Observada: 198,1.

Etapa 2: N-[4-(4-amino-7-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

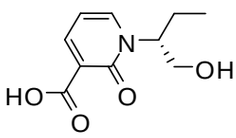
Se mezclaron en conjunto 5-(4-aminofenil)-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (5,0 mg, 0,020 mmol) (preparado en el Ejemplo HF1, etapa 8), ácido 1-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (4,7 mg, 0,024 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (18,8 mg,

0,05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,1 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,7 mg, 0,06 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (2,0 mg, 23%). LCMS calculada para $C_{23}H_{25}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2. Observada: 433,2.

Ejemplo 4. *N*-[4-(4-amino-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-[(1*R*)-1-(hidroximetil)propil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa 1: ácido 1-[(1R)-1-(hidroximetil)propil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico



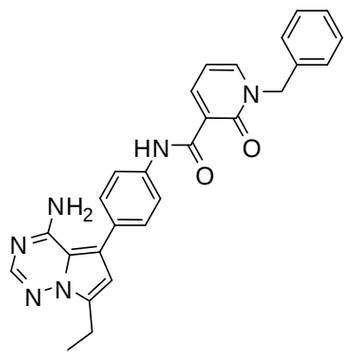
Se absorbió [(2*E*)-3-metoxiprop-2-en-1-ilideno]malonato de dimetilo (de Acros Organics, 200 mg, 1,00 mmol) en metanol (1,82 mL), combinado con (2*R*)-2-aminobutan-1-ol (89,0 mg, 1,00 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,55 mL, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó durante 2 horas a 130 ºC. Luego, la mezcla de reacción se combinó con hidróxido de sodio 2,0 M en metanol (5,0 mL) e hidróxido de sodio 2,0 M en agua (5,0 mL), y se agitó de forma continua a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó con 5,0 mL de HCl (3 N) y se concentró al vacío para remover solventes. El residuo se lavó con THF y EtOAc, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos. LCMS calculada para $C_{10}H_{14}NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 212,1. Observada: 212,1.

Etapa 2: N-[4-(4-amino-7-etilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-[(1R)-1-

(hidroximetil)propil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

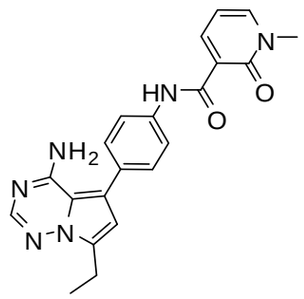
Se mezclaron en conjunto 5-(4-aminofenil)-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (5,0 mg, 0,020 mmol) (preparado en el Ejemplo HF1, etapa 8), ácido 1-[(1*R*)-1-(hidroximetil)propil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (5,0 mg, 0,024 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (18,8 mg, 0,049 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,1 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,7 mg, 0,06 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (1,7 mg, 19%). LCMS calculada para $C_{24}H_{27}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 447,2. Observada: 447,2.

Ejemplo 5. *N*-[4-(4-amino-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se mezclaron en conjunto 5-(4-aminofenil)-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (4,6 mg, 0,02 mmol) (preparado en el Ejemplo 1, etapa 8), ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (de Aurum Pharmatech, 5 mg, 0,02 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (17,3 mg, 0,05 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,1 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (7 mg, 0,05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (2,4 mg, 28%). LCMS calculada para $C_{27}H_{25}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 465,2. Observada: 465,2.

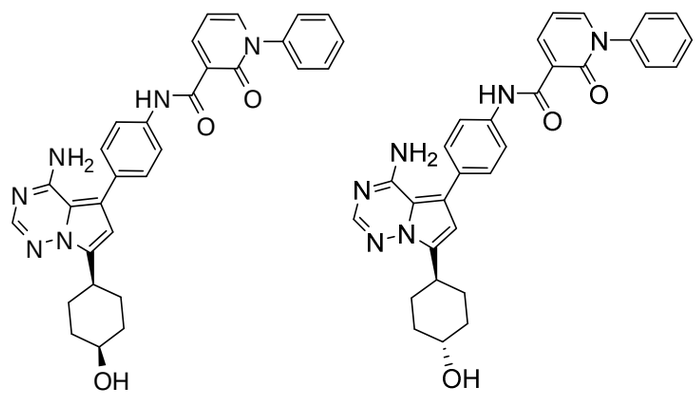
Ejemplo 6. *N*-[4-(4-amino-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



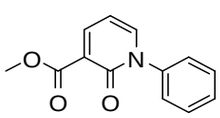
Se mezclaron en conjunto 5-(4-aminofenil)-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (4 mg, 0,02 mmol) (preparado en el Ejemplo 1, etapa 8), ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (de Synthonix, 2,9 mg, 0,02 mmol), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (12 mg, 0,03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,1 mL) y trietilamina (4,8 mg, 0,05 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (1,6 mg, 26 %). LCMS calculada para $C_{21}H_{21}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 389,2. Observada: 389,2.

Ejemplo 7a. *N*-{4-[4-amino-7-(cis-4-hidroxiciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Ejemplo 7b. *N*-{4-[4-amino-7-(trans-4-hidroxiciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

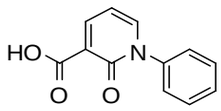


Etapa 1: 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo



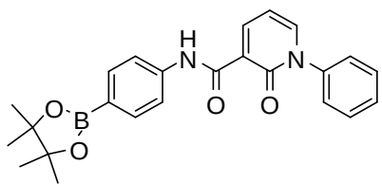
Se trató con piridina (2,4 mL, 29 mmol) una mezcla de 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (de Aldrich, 1,50 g, 9,80 mmol), ácido fenilborónico (3,6 g, 29 mmol), tamices moleculares de 4 Å activados (2,8 g, 12 mmol) y acetato cúprico (3,6 g, 20,0 mmol) en cloruro de metileno (60 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 horas y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice Biotage (acetato de etilo de 0 a 100 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (1,26 g, 56 %). LCMS calculada para $C_{13}H_{12}NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 230,1. Observada: 230,1.

Etapa 2: ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico



Se disolvió 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (800 mg, 3,49 mmol) en tetrahidrofurano (7,4 mL) y metanol (3,7 mL). Luego, la mezcla se trató con hidróxido de sodio 1,0 M en agua (14,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (12 M) hasta pH = 6-7. Los solventes se removieron al vacío y el producto se precipitó. Se recolectó el sólido mediante filtración al vacío y la torta se lavó con agua y se secó durante la noche para proporcionar el producto ácido deseado como polvos blancos (636 mg, 85 %). LCMS calculada para $C_{12}H_{10}NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 216,1. Observada: 216,1.

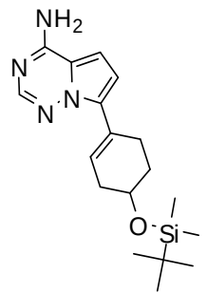
Etapa 3: 2-oxo-1-fenil-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agregó trietilamina (194 µL, 1,4 mmol) seguida de hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (424 mg, 1,12 mmol) a una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (de Aldrich, 214 mg, 0,98 mmol) y ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (200 mg, 0,93 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4,5 mL). La mezcla de reacción resultante, la que se convirtió rápidamente en una mezcla de sólidos, se agitó a temperatura ambiente durante 1

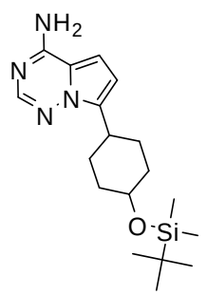
hora. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua. El secado mediante succión al vacío proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (306 mg, 79 %). LCMS calculada para $C_{24}H_{26}BN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 417,2. Observada: 417,2.

Etapa 4: 7-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohex-1-en-1-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Una mezcla de terc-butil(dimetil){[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il]oxi}silano (450 mg, 1,33 mmol), 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (283 mg, 1,33 mmol), carbonato de sodio (470 mg, 4,4 mmol) y [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (101 mg, 0,133 mmol) en alcohol terc-butílico (4,0 mL) y agua (1,5 mL) se desgasificó con nitrógeno, luego se agitó y se calentó a 110 ℃ durante 2 horas, luego a 95 ℃ dur ante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, y se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice Biotage (EtOAc de 0 a 50 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (242,3 mg, 53 %). LCMS calculada para $C_{18}H_{29}N_4OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 345,2. Observada: 345,2.

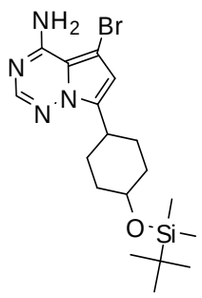
Etapa 5: 7-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Se agregó una mezcla de paladio (4,6 mg) (Pd al 10 % en carbono) a una solución de 7-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohex-1-en-1-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

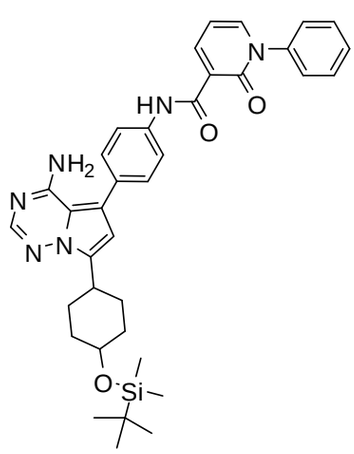
(230 mg, 0,67 mmol) en metanol (2,8 mL) y tetrahidrofurano (1,4 mL). La mezcla de reacción se sometió a vacío y se colocó en un globo de hidrógeno durante 1 hora. Luego de la filtración a través de una almohadilla de Celite, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como (161,9 mg, 70 %) LCMS calculada para $C_{18}H_{31}N_4OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 347,2. Observada: 347,2.

Etapa 6: 5-bromo-7-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Se agregó *N*-bromosuccinimida (39,0 mg, 0,22 mmol) a una solución de 7-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (80,0 mg, 0,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, se secó, se filtró nuevamente y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido tostado. LCMS calculada para $C_{18}H_{30}BrN_4OSi$ $(M+H)^+$: m/z = 425,1, 427,1. Observada: 425,1, 427,1.

Etapa 7: N-{4-[4-amino-7-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



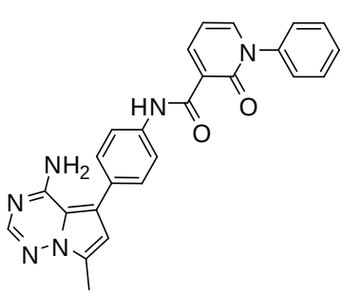
Una mezcla de 2-oxo-1-fenil-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-

dihidropiridin-3-carboxamida (48,9 mg, 0,12 mmol) (preparada en el Ejemplo 7, etapa 3), 5-bromo-7-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (50 mg, 0,12 mmol), carbonato de sodio (42 mg, 0,39 mmol) y [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (13,4 mg, 0,018 mmol) en alcohol terc-butílico (0,35 mL) y agua (0,13 mL) se desgasificó con nitrógeno, luego se agitó y se calentó a 110 ℃ durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, y se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice Biotage (EtOAc de 0 a 100 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (34 mg, 46 %). LCMS calculada para $C_{36}H_{43}N_6O_3Si$ $(M+H)^+$: m/z = 635,3. Observada: 635,3.

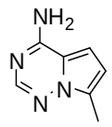
Etapa 8: N-{4-[4-amino-7-(4-hidroxiciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Una solución de *N*-{4-[4-amino-7-(4-{[*ter*c-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (34 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano (0,2 mL) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,9 mL, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto bruto (isómeros trans y cis con una relación de 1:4) se concentró al vacío y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el isómero cis deseado (9,2 mg, 33 %). También se aisló el isómero trans secundario (3,5 mg, 12 %). Tiempo de retención (RT) = RT = 1,189 minutos para el isómero trans secundario, primer pico de la columna; RT = 1,216 minutos para el isómero cis principal, segundo pico de la columna. LCMS calculada para $C_{30}H_{29}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 521,2. Observada: 521,2. ^{1}H NMR (500 MHz, dmso) δ 12,06 (s, 1H), 8,62 (dd, *J* = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,66 – 7,52 (m, 6H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,78 – 6,72 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,62 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,16 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 1,99 – 1,84 (m, 2H), 1,84 – 1,70 (m, 4H), 1,62 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H).

Ejemplo 8. *N*-[4-(4-amino-7-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

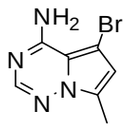


Etapa 1: 7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (163 mg, 0,14 mmol) a una solución de 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (de J & W Pharm Lab, 150 mg, 0,70 mmol) en tetrahidrofurano (2,86 mL) en N_2 a temperatura ambiente. Se retiró la mezcla en un matraz sellado y se rellenó con N_2 varias veces, seguido de la adición de dimetilcinc 2,0 M en tolueno (5,3 mL, 10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto bruto, el que se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (29,2 mg, 28 %). LCMS calculada para $C_7H_9N_4$ $(M+H)^+$: m/z = 149,1. Observada: 149,1.

Etapa 2: 5-bromo-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

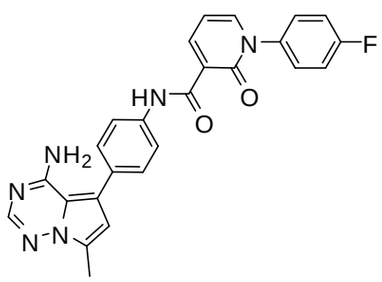


Se agregó *N*-bromosuccinimida (33,3 mg, 0,19 mmol) a una solución de 7-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (29,2 mg, 0,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,85 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y luego se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos. LCMS calculada para $C_7H_8BrN_4$ $(M+H)^+$: m/z = 227,0, 229,0. Observada: 227,0, 229,0.

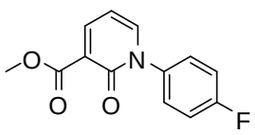
Etapa 3: N-[4-(4-amino-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (5,6 mg, 0,02 mmol), 2-oxo-1-fenil-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (8,0 mg, 0,02 mmol) (preparada en el Ejemplo 7, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (0,14 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado, y se lavó con burbujeo de N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (4,7 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (2,8 mg, 36 %). LCMS calculada para $C_{25}H_{21}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 437,2. Observada: 437,2.

Ejemplo 9. *N*-[4-(4-amino-7-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

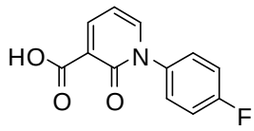


Etapa 1: 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo



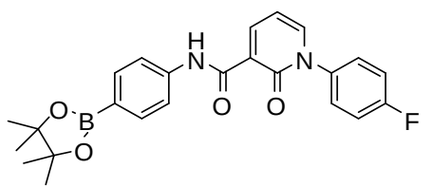
Se trató una mezcla de 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (de Aldrich, 1,50 g, 9,8 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (de Aldrich, 4,1 g, 29 mmol), tamices moleculares de 4Å activados (2,8 g, 12 mmol) y acetato cúprico (3,6 g, 20 mmol) en cloruro de metileno (60 mL) con piridina (2,4 mL) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice Biotage (acetato de etilo de 0 a 100 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado como goma blancuzca (1,33 g, 55 %). LCMS calculada para $C_{13}H_{11}FNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 248,1. Observada: 248,1.

Etapa 2: ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico



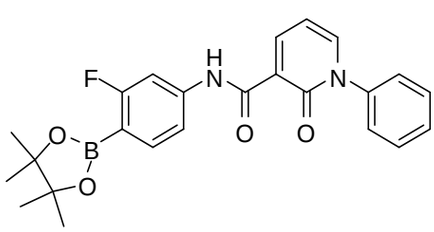
Se disolvió 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (800 mg, 3,24 mmol) en tetrahidrofurano (6,82 mL) y metanol (3,41 mL). Luego, la mezcla se trató con hidróxido de sodio 1,0 M en agua (12,9 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (12 M) hasta pH = 6-7. Los solventes se removieron al vacío y el producto se precipitó. Se recolectó el sólido mediante filtración al vacío y la torta se lavó con agua y se secó durante la noche para proporcionar el producto ácido deseado como polvos blancos (540 mg, 72%). LCMS calculada para $C_{12}H_9FNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 234,1. Observada: 234,1.

Etapa 3: 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



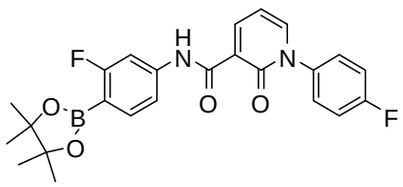
Se agregó trietilamina (180 µL, 1,3 mmol) seguida de hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (391 mg, 1,03 mmol) a una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (de Aldrich, 197,3 mg, 0,90 mmol) y ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (de Aldrich, 200 mg, 0,86 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4,0 mL). La mezcla resultante, la que se convirtió rápidamente en una mezcla de sólidos, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua. El secado mediante succión al vacío proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (343 mg, 92%). LCMS calculada para $C_{24}H_{25}BF_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 435,2. Observada: 435,2.

Etapa 4: N-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agregó trietilamina (243 µL, 1,74 mmol) seguida de hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (530 mg, 1,39 mmol) a una mezcla de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (de Aldrich, 289,2 mg, 1,22 mmol) y ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (250 mg, 1,16 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 2) en *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL). La mezcla resultante, la que se convirtió rápidamente en una mezcla de sólidos, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua. El secado mediante succión al vacío proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (335 mg, 66 %). LCMS calculada para $C_{24}H_{25}BF_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 435,2. Observada: 435,2.

Etapa 5: 1-(4-fluorofenil)-N-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



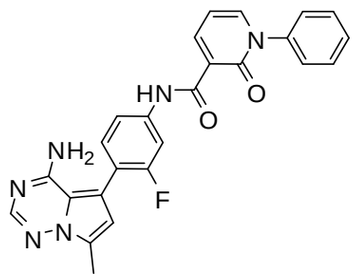
Se agregó trietilamina (179 µL, 1,29 mmol) seguida de hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (391 mg, 1,03 mmol) a una mezcla de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (de Aldrich, 213,5 mg, 0,90 mmol) y ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico (200 mg, 0,86 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 2) en *N,N*-dimetilformamida (4,7 mL). La mezcla resultante, la que se convirtió rápidamente en una mezcla de sólidos, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua. El secado mediante succión al vacío proporcionó el producto deseado como un sólido blanco (305 mg, 79 %). LCMS calculada para $C_{24}H_{24}BF_2N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 453,2. Observada: 453,2.

Etapa 6: N-[4-(4-amino-7-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (5 mg, 0,02 mmol) (preparado en el Ejemplo 8, etapa 2), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (8 mg, 0,02 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (0,13 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-

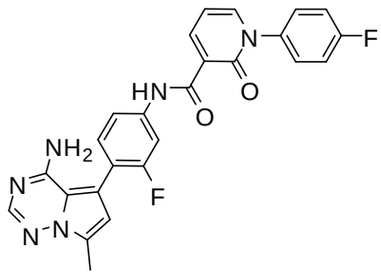
butilfosfina)paladio (4,2 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (2,4 mg, 32%). LCMS calculada para $C_{25}H_{20}FN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 455,2. Observada: 455,2.

Ejemplo 10. *N*-[4-(4-amino-7-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



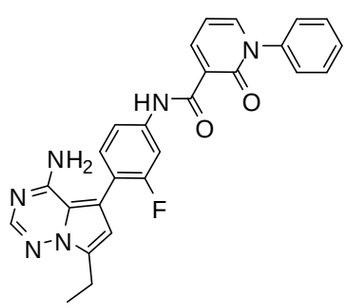
Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (5 mg, 0,016 mmol) (preparado en el Ejemplo 8, etapa 2), *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (7,5 mg, 0,017 mmol) (preparada en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,049 mmol) en 1,4-dioxano (0,128 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (4,2 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (1,7 mg, 23 %). LCMS calculada para $C_{25}H_{20}FN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 455,2. Observada: 455,2.

Ejemplo 11. *N*-[4-(4-amino-7-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-3-fluorofenil]-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (3,2 mg, 0,01 mmol) (preparada en el Ejemplo 8, etapa 2), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (5 mg, 0,01 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 5) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (2,7 mg, 0,005 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (2,0 mg, 40%). LCMS calculada para $C_{25}H_{19}F_2N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 473,2. Observada: 473,2.

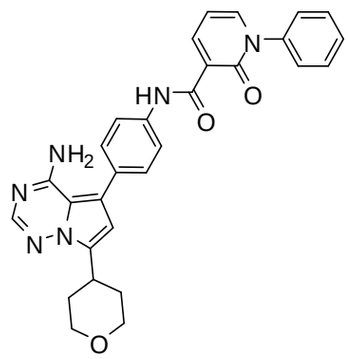
Ejemplo 12. *N*-[4-(4-amino-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



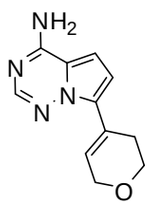
Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-etilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6 mg, 0,018 mmol) (preparada en el Ejemplo 1, etapa 7), N-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (8,3 mg, 0,02 mmol) (preparada en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,02 mL, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (0,14 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar

bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (4,6 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (2,4 mg, 28%). LCMS calculada para $C_{26}H_{22}FN_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 469,2. Observada: 469,2.

Ejemplo 13. *N*-{4-[4-amino-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

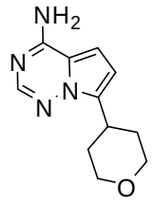


Etapa 1: 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



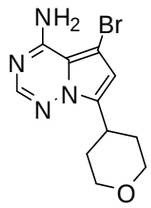
Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-pirano (de Aldrich, 0,64 g, 3,01 mmol), 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (de J & W Pharm Lab, 0,500 g, 2,35 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,2 mL, 7,0 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (0,32 mL) en un matraz sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (100 mg, 0,24 mmol). Luego, la mezcla de reacción se selló y se calentó a 120 ºC durante 4 horas, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice Biotage (columna de 40 g, EtOAc de 0 a 100 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (168,5 mg, 33%). LCMS calculada para $C_{11}H_{13}N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 217,1. Observada: 217,1.

Etapa 2: 7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Se agregó una mezcla de paladio (120 mg) (Pd al 10 % en carbono) a una solución de 7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (120 mg, 0,55 mmol) en metanol (2,67 mL) y THF (1,3 mL). La mezcla de reacción se colocó en un globo de hidrógeno durante 2 horas. Tras la filtración a través de una almohadilla de Celite, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (90,2 mg, 75 %). LCMS calculada para $C_{11}H_{15}N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 219,1. Observada: 219,1.

Etapa 3: 5-bromo-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



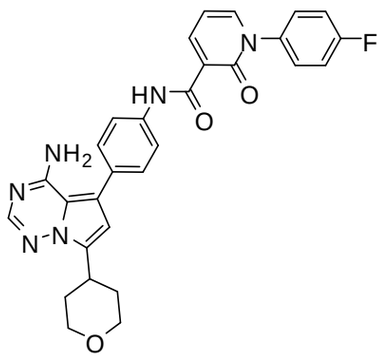
Se agregó *N*-bromosuccinimida (41 mg, 0,23 mmol) a una solución de 7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (50 mg, 0,23 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,99 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, se secó, se filtró nuevamente y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido tostado. LCMS calculada para $C_{11}H_{14}BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 297,0, 299,0. Observada: 297,0, 299,0.

Etapa 4: N-{4-[4-amino-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6 mg, 0,02 mmol), 2-oxo-1-fenil-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (8,8 mg, 0,02 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se lavó con N_2 o

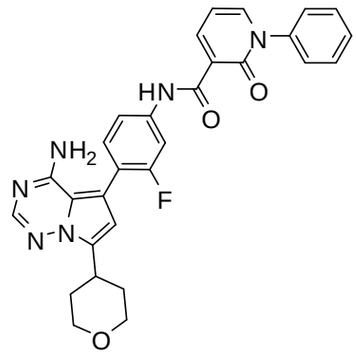
5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (5,2 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (3,2 mg, 31 %). LCMS calculada para $C_{29}H_{27}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 507,2. Observada: 507,2.

Ejemplo 14. *N*-{4-[4-amino-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



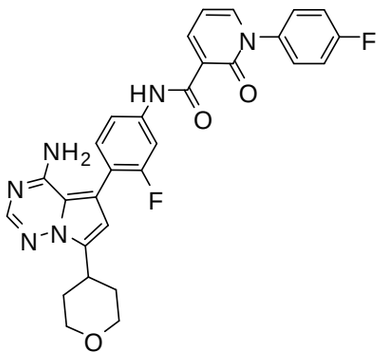
Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6 mg, 0,02 mmol) (preparada en el Ejemplo 13, etapa 3), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (9,2 mg, 0,02 mmol) (preparada en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (5,2 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (4,8 mg, 45 %). LCMS calculada para $C_{29}H_{26}FN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 525,2. Observada: 525,2.

Ejemplo 15. *N*-{4-[4-amino-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (5 mg, 0,02 mmol) (preparada en el Ejemplo 13, etapa 3), *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (7,3 mg, 0,017 mmol) (preparada en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (4,3 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 2 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (6,4 mg, 72 %). LCMS calculada para $C_{29}H_{26}FN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 525,2. Observada: 525,2.

Ejemplo 16. *N*-{4-[4-amino-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

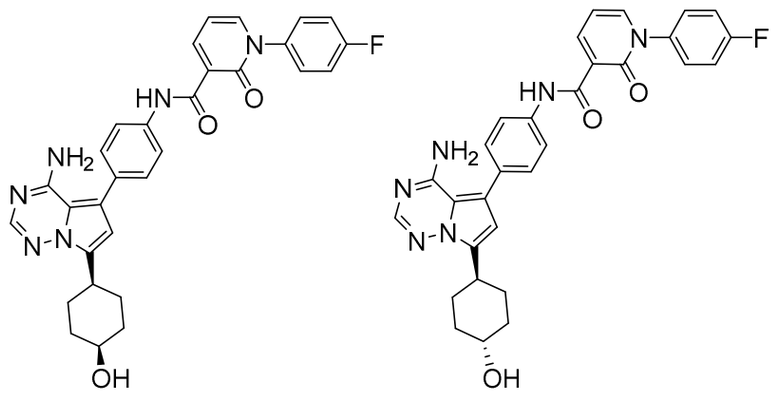


Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6 mg, 0,02 mmol) (preparada en el Ejemplo 13, etapa 3), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (9,6 mg, 0,02 mmol) (preparada en el Ejemplo 9, etapa 5) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua

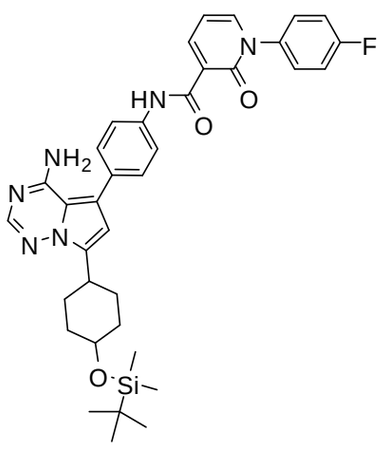
(20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (5,2 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (4,4 mg, 40%). LCMS calculada para $C_{29}H_{25}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 543,2. Observada: 543,2.

Ejemplo 17a. *N*-{4-[4-amino-7-(cis-4-hidroxiciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Ejemplo 17b. *N*-{4-[4-amino-7-(trans-4-hidroxiciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa 1: N-{4-[4-amino-7-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



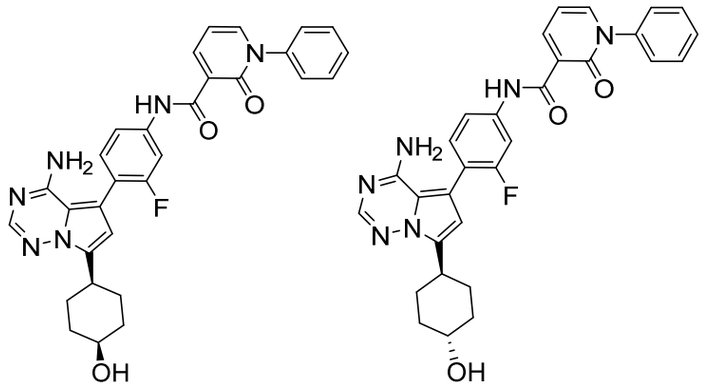
Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (5 mg, 0,012 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 6), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (5,4 mg, 0,012 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,012 mL, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3 mg, 0,006 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{36}H_{42}FN_6O_3Si$ $(M+H)^+$: m/z = 653,3. Observada: 653,3.

Etapa 2: N-{4-[4-amino-7-(4-hidroxiciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

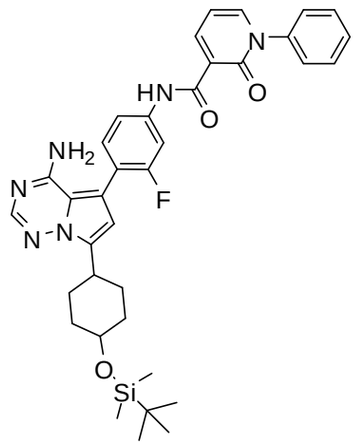
Una solución de *N*-{4-[4-amino-7-(4-{[*ter*c-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (7,7 mg, 0,012 mmol) en metanol (0,05 mL) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El producto bruto se concentró al vacío y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (isómero cis) como polvos blancos (2,8 mg, 44 %). RT = 2,047 minutos para el isómero cis principal, segundo pico de la columna. El isómero trans es el producto secundario y es el primer pico de la columna. El isómero trans no se aisló. LCMS calculada para $C_{30}H_{28}FN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 539,2. Observada: 539,2.

Ejemplo 18a. *N*-{4-[4-amino-7-(cis-4-hidroxiciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Ejemplo 18b. *N*-{4-[4-amino-7-(trans-4-hidroxiciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa 1: N-{4-[4-amino-7-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



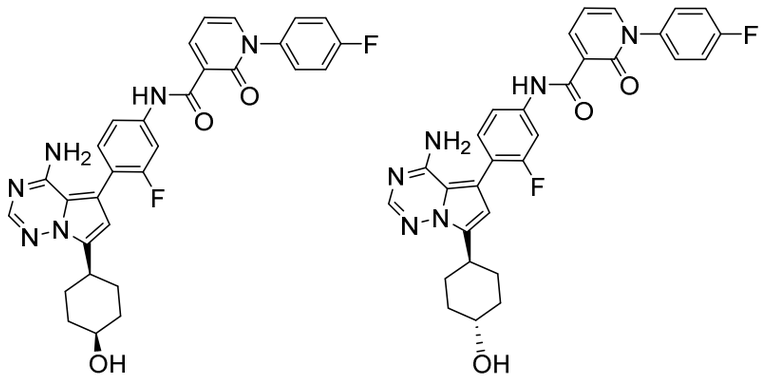
Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6 mg, 0,014 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 6), *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (6,1 mg, 0,014 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,014 mL, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,6 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 40 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{36}H_{42}FN_6O_3Si$ $(M+H)^+$: m/z = 653,3. Observada: 653,3.

Etapa 2: N-{4-[4-amino-7-(4-hidroxiciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

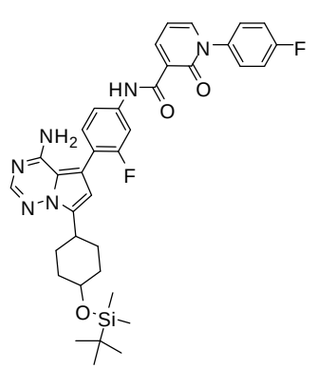
Una solución de *N*-{4-[4-amino-7-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (9,2 mg, 0,014 mmol) en metanol (0,06 mL) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,24 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto bruto se concentró al vacío y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado (isómero cis) como polvos blancos. RT = 1,208 minutos para el isómero cis, segundo pico de la columna. LCMS calculada para $C_{30}H_{28}FN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 539,2. Observada: 539,2.

Ejemplo 19a. *N*-{4-[4-amino-7-(cis-4-hidroxiciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Ejemplo 19b. *N*-{4-[4-amino-7-(trans-4-hidroxiciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa 1: N-{4-[4-amino-7-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

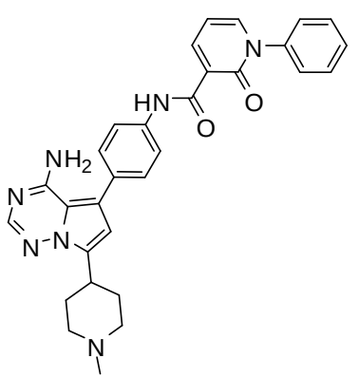


Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (5 mg, 0,012 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 6), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (5,6 mg, 0,012 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 5) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,012 mL, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3 mg, 0,006 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 100 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{36}H_{41}F_2N_6O_3Si$ $(M+H)^+$: m/z = 671,3. Observada: 671,3.

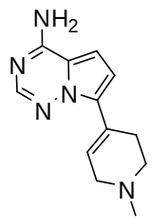
Etapa 2: N-{4-[4-amino-7-(4-hidroxiciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Una solución de *N*-{4-[4-amino-7-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (7,9 mg, 0,012 mmol) en metanol (0,05 mL) se trató con cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto bruto se concentró al vacío y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (isómero cis) como polvos blancos (1,8 mg, 27%). RT = 2,114 minutos para el isómero cis principal, segundo pico de la columna. El isómero trans no se aisló y es el primer pico de la columna. LCMS calculada para $C_{30}H_{27}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 557,2. Observada: 557,2.

Ejemplo 20. *N*-{4-[4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

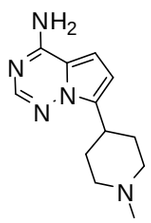


Etapa 1: 7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



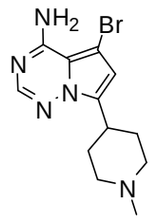
Se desgasificó la mezcla de 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (de J & W Pharm Lab, 208 mg, 0,97 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (de Aldrich, 250 mg, 1,12 mmol), fosfato de potasio (0,61 g, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (3,4 mL) y agua (1,1 mL), se rellenó con nitrógeno, seguido de la adición de diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (110 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente, se rellenó con nitrógeno y luego se selló y se calentó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto, el que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{12}H_{16}N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 230,1. Observada: 230,1.

Etapa 2: 7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Se agregó una mezcla de paladio (150 mg, 0,14 mmol) (Pd al 10 % en carbono) a una solución de 7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (134 mg, 0,26 mmol) en metanol (1,26 mL) y THF (0,5 mL). La mezcla de reacción se colocó en un globo de hidrógeno durante 4 horas. Tras la filtración a través de una almohadilla de Celite, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (22 mg, 36 %). LCMS calculada para $C_{12}H_{18}N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 232,2. Observada: 232,2.

Etapa 3: 5-bromo-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

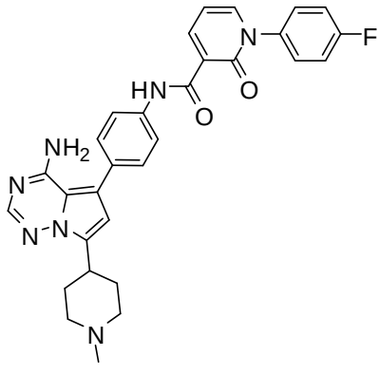


Se agregó *N*-bromosuccinimida (10,2 mg, 0,06 mmol) a una solución de 7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (16,5 mg, 0,07 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,31 mL) y tetrahidrofurano (0,20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido tostado. LCMS calculada para $C_{12}H_{17}BrN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 310,1, 312,1. Observada: 310,1, 312,1.

Etapa 4: N-{4-[4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

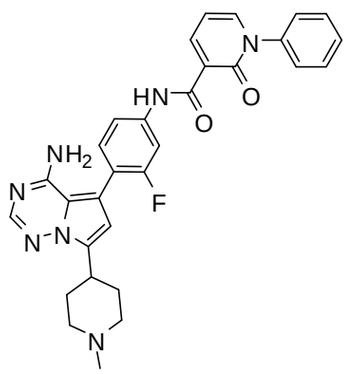
Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (4 mg, 0,013 mmol), 2-oxo-1-fenil-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (5,6 mg, 0,014 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,012 mL, 0,078 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 m) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se lavó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,3 mg, 0,006 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 40 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (4,0 mg, 60%). LCMS calculada para $C_{30}H_{30}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 520,2. Observada: 520,2.

Ejemplo 21. *N*-{4-[4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (4 mg, 0,013 mmol) (preparado en el Ejemplo 20, etapa 3), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (5,9 mg, 0,014 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,014 mL, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,3 mg, 0,006 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (2,1 mg, 30%). LCMS calculada para $C_{30}H_{29}FN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 538,2. Observada: 538,2.

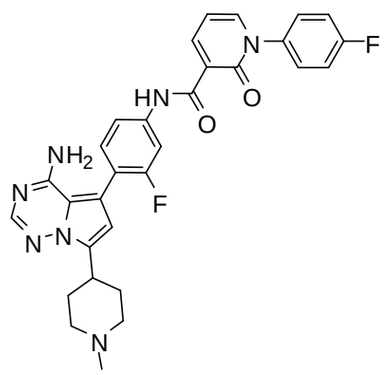
Ejemplo 22. *N*-{4-[4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (3 mg, 0,01 mmol) (preparado en el Ejemplo 20, etapa 3), *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-

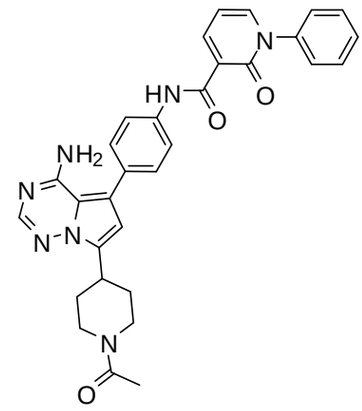
dihidropiridina-3-carboxamida (4,2 mg, 0,01 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (2,5 mg, 0,005 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 40 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{30}H_{29}FN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 538,2. Observada: 538,2.

Ejemplo 23. *N*-{4-[4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

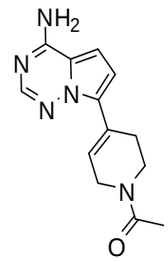


Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (4 mg, 0,013 mmol) (preparado en el Ejemplo 20, etapa 3), 1-(4-fluorofenil)- *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (5,8 mg, 0,013 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 5) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,014 mL, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,3 mg, 0,006 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 40 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (2,5 mg, 35%). LCMS calculada para $C_{30}H_{28}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 556,3. Observada: 556,3.

Ejemplo 24. *N*-{4-[7-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

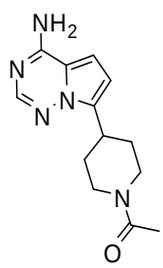


Etapa 1: 7-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



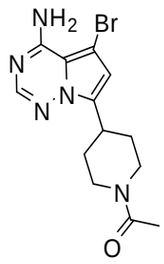
Se desgasificó una mezcla de 1-acetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (de Combi-Blocks, 500 mg, 1,99 mmol), 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (de J & W Pharm Lab, 424 mg, 1,99 mmol), carbonato de sodio (700 mg, 6,6 mmol) y [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (199 mg, 0,26 mmol) en alcohol *terc*-butílico (6,0 mL) y agua (2,2 mL) con nitrógeno, luego se agitó y se calentó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, y se secón con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice Biotage (columna de 20 g, MeOH de 0 a 30 % en EtOAc) para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón (317 mg, 62 %). LCMS calculada para $C_{13}H_{16}N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 258,1. Observada: 258,1.

Etapa 2: 7-(1-acetilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Se agregó una mezcla de paladio (610 mg) (Pd al 10 % en carbono) a una solución turbia de 7-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (305 mg, 1,19 mmol) en metanol (4,9 mL) y tetrahidrofurano (2,4 mL). Se colocó la mezcla de reacción en un globo de hidrógeno durante 18 horas y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado al vacío para proporcionar el producto deseado como polvo marrón claro (187 mg, 61 %). LCMS calculada para $C_{13}H_{18}N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 260,1. Observada: 260,1.

Etapa 3: 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



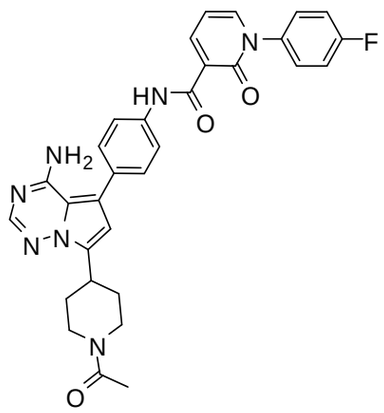
Se agregó *N*-bromosuccinimida (116 mg, 0,65 mmol) a una solución de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (178 mg, 0,69 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,0 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido tostado. LCMS calculada para $C_{13}H_{17}BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 338,1, 340,1. Observada: 338,1, 340,1.

Etapa 4: N-{4-[7-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Se agitó en conjunto una mezcla de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6 mg, 0,02 mmol), 2-oxo-1-fenil-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (7,8 mg, 0,019 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,018 mL, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se lavó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (4,5 mg, 0,009 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con

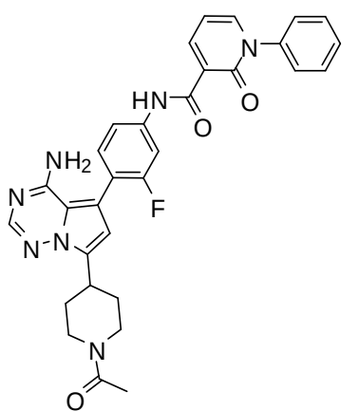
NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (3,0 mg, 31%). LCMS calculada para $C_{31}H_{30}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2. Observada: 548,2.

Ejemplo 25. *N*-{4-[7-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



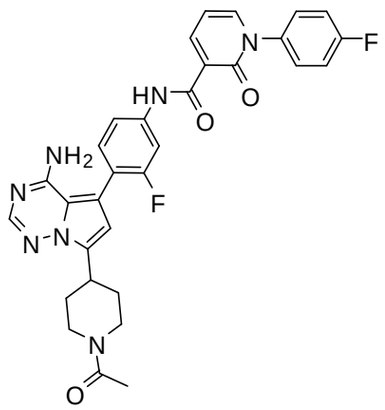
Se agitó en conjunto una mezcla de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6 mg, 0,02 mmol) (preparado en el Ejemplo 24, etapa 3), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (8,1 mg, 0,019 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,018 mL, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (4,5 mg, 0,009 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (2,9 mg, 29 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{29}FN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 566,2. Observada: 566,2.

Ejemplo 26. *N*-{4-[7-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agitó en conjunto una mezcla de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6 mg, 0,02 mmol) (preparado en el Ejemplo 24, etapa 3), *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (8,1 mg, 0,02 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,18 mL, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (4,5 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto deseado (2,4 mg, 24%). LCMS calculada para $C_{31}H_{29}FN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 566,2. Observada: 566,2.

Ejemplo 27. *N*-{4-[7-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

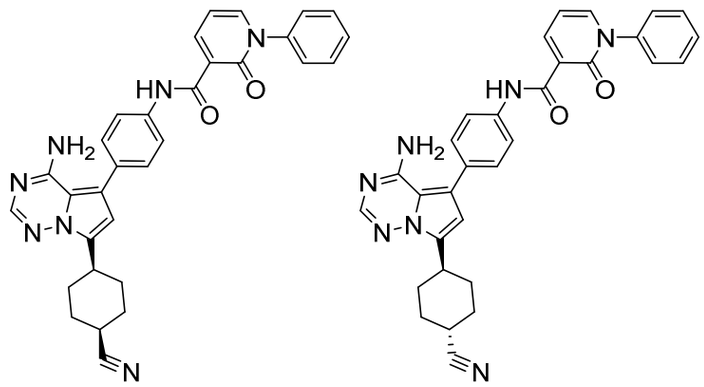


Se agitó en conjunto una mezcla de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6 mg, 0,02 mmol) (preparado en el Ejemplo 24, etapa 3), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (8,4 mg, 0,02 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 5) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,018 mL, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (4,5 mg, 0,009 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el producto

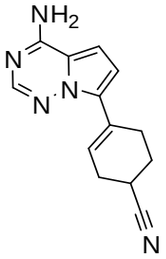
deseado como polvos blancuzcos (2,3 mg, 22 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{28}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 584,2. Observada: 584,2.

Ejemplo 28a. *N*-{4-[4-amino-7-(cis-4-cianociclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Ejemplo 28b. *N*-{4-[4-amino-7-(trans-4-cianociclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

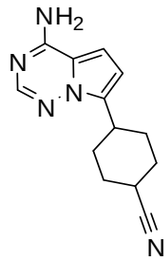


Etapa 1: 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohex-3-eno-1-carbonitrilo



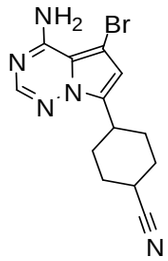
Se desgasificó una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carbonitrilo (de Pharma Block, 500 mg, 2,15 mmol), 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (de J & W Pharm Lab, 457 mg, 2,14 mmol), carbonato de sodio (760 mg, 7,1 mmol) y [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (211 mg, 0,279 mmol) en alcohol terc-butílico (6,4 mL) y agua (2,4 mL) con nitrógeno, luego se agitó y se calentó a 110 ℃ dur ante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, y se secón con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice Biotage (columna de 20 g, EtOAc de 0 a 100 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (238 mg, 46 %). LCMS calculada para $C_{13}H_{14}N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 240,1. Observada: 240,1.

Etapa 2: 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarbonitrilo



Se agregó una mezcla de paladio (512 mg) (Pd al 10 % en carbono) a una solución de 4-(4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohex-3-eno-1-carbonitrilo (238 mg, 0,99 mmol) en metanol (4,1 mL) y tetrahidrofurano (2,0 mL). La mezcla de reacción se colocó en un globo de hidrógeno durante 18 horas. Luego de la filtración a través de una almohadilla de Celite, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como una goma clara (147,2 mg, 61 %) LCMS calculada para $C_{13}H_{16}N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 242,1. Observada: 242,1.

Etapa 3: 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarbonitrilo



Se agregó *N*-bromosuccinimida (96 mg, 0,54 mmol) a una solución de 4-(4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarbonitrilo (137 mg, 0,57 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2,4 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (182 mg, 100 %). LCMS calculada para $C_{13}H_{15}BrN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 320,0, 322,0. Observada: 320,0, 322,0.

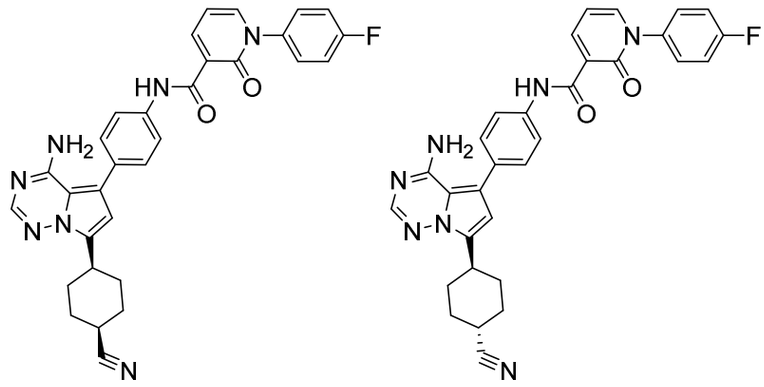
Etapa 4: N-{4-[4-amino-7-(4-cianociclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarbonitrilo (9 mg, 0,03 mmol), 2-oxo-1-fenil-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (11,7 mg, 0,028 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,015 mL, 0,084 mmol) en 1,4-dioxano (0,11 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se lavó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (7,2 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el isómero cis deseado como polvos blancuzcos. RT = 1,341 minutos para el isómero cis, primer pico de la columna. LCMS calculada para $C_{31}H_{28}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 530,2. Observada: 530,2.

Ejemplo 29a. *N*-{4-[4-amino-7-(cis-4-cianociclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Ejemplo 29b. *N*-{4-[4-amino-7-(trans-4-cianociclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

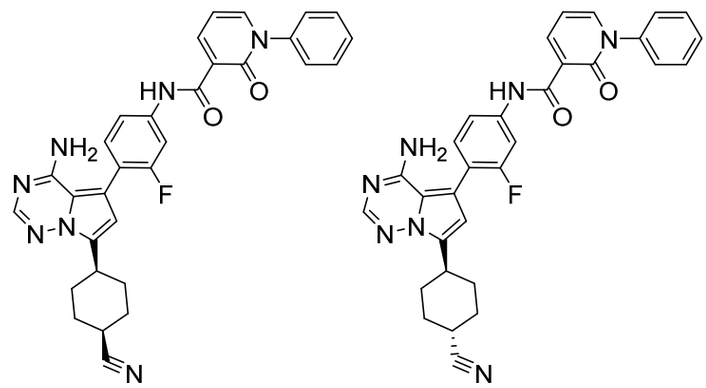


Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarbonitrilo (9 mg, 0,028 mmol) (preparado en el Ejemplo 28, etapa 3), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (13 mg, 0,03 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,015 mL, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (0,11 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (7,2 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con

un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el isómero cis deseado. RT = 1,352 minutos para el isómero cis, primer pico de la columna. LCMS (M+H)+: se encontró m/z = 548,3. LCMS calculada para $C_{31}H_{27}FN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2. Observada: 548,2.

Ejemplo 30a. *N*-{4-[4-amino-7-(cis-4-cianociclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

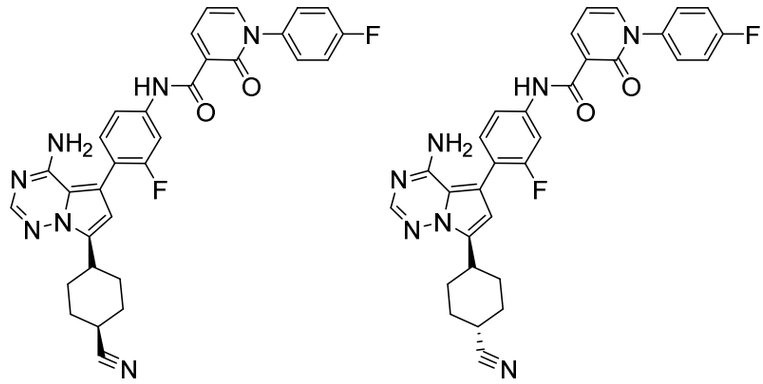
Ejemplo 30b. *N*-{4-[4-amino-7-(trans-4-cianociclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarbonitrilo (9 mg, 0,028 mmol) (preparado en el Ejemplo 28, etapa 3), *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (13 mg, 0,03 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,015 mL, 0,084 mmol) en 1,4-dioxano (0,11 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (7,2 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el isómero cis deseado como polvos blancos. RT = 1,332 minutos para el isómero cis, primer pico de la columna. LCMS calculada para $C_{31}H_{27}FN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 548,2. Observada: 548,2.

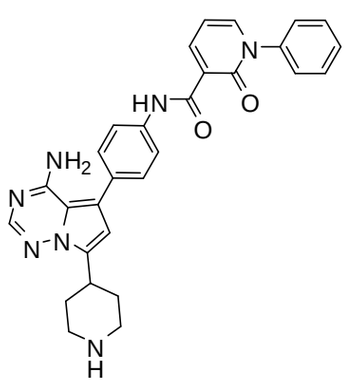
Ejemplo 31a. *N*-{4-[4-amino-7-(cis-4-cianociclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Ejemplo 31b. *N*-{4-[4-amino-7-(trans-4-cianociclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

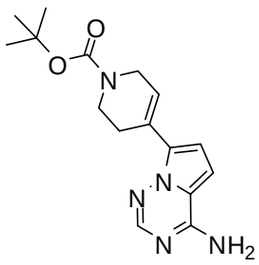


Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarbonitrilo (9 mg, 0,03 mmol) (preparado en el Ejemplo 28, etapa 3), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametibl-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (13 mg, 0,03 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 5) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,015 mL, 0,084 mmol) en 1,4-dioxano (0,11 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con burbujeo de N_2 durante 5 minutos antes de que se agregara bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (7,2 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 1 hora. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 10; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con NH_4OH al 0,15 %) para proporcionar el isómero cis deseado como polvos blancos. RT = 2,666 minutos para el isómero cis, primer pico de la columna. LCMS (M+H)+: se encontró m/z = 566,3. LCMS calculada para $C_{31}H_{26}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 566,2. Observada: 566,2.

Ejemplo 32. *N*-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

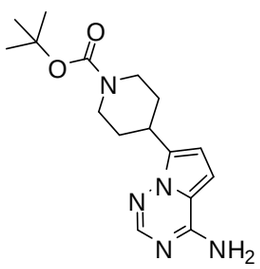


Etapa 1: 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



Se desgasificó una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo (de Aldrich, 0,885 g, 2,86 mmol), 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (de J & W Pharm Lab, 610 mg, 2,86 mmol), carbonato de sodio (1,0 g, 9,5 mmol) y [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (217 mg, 0,286 mmol) en alcohol terc-butílico (8,6 mL) y agua (3,2 mL) con nitrógeno, luego se agitó y se calentó a 110 ℃ durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, y se secón con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice Biotage (columna de 40 g, EtOAc de 0 a 100 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (705 mg, 78%). LCMS calculada para $C_{16}H_{22}N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 316,2. Observada: 316,2.

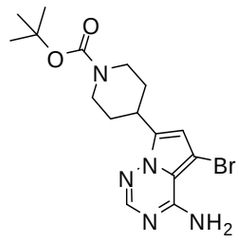
Etapa 2: 4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se agregó una mezcla de paladio (2,20 g) (Pd al 10 % en carbono) a una solución levemente turbia de 4-(4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 2,22 mmol) en metanol (9,2 mL) y tetrahidrofurano (4,6 mL). Se colocó la mezcla de reacción en un globo de hidrógeno durante 20 horas y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado al vacío para proporcionar el producto deseado como polvo marrón claro (455

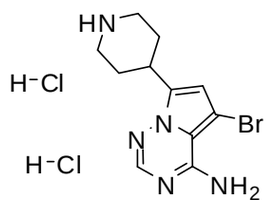
mg, 65 %). LCMS calculada para $C_{16}H_{24}N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 318,2. Observada: 318,2.

Etapa 3: 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se agregó *N*-bromosuccinimida (240 mg, 1,35 mmol) a una solución de 4-(4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6,1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido tostado. LCMS calculada para $C_{16}H_{23}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 396,1, 398,1. Observada: 396,1, 398,1.

Etapa 4: diclorhidrato de 5-bromo-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



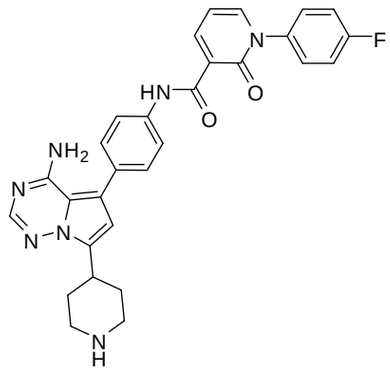
Se mezcló 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (562 mg, 1,42 mmol) con metanol (3,5 mL) y cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (7,1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la concentración, el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa como polvos blancuzcos. LCMS calculada para $C_{11}H_{15}BrN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 296,0, 298,0. Observada: 296,0, 298,0.

Etapa 5: N-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Se agitó en conjunto una mezcla de diclorhidrato de 5-bromo-7-piperidin-4-

ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6,7 mg, 0,013 mmol), 2-oxo-1-fenil-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (5,4 mg, 0,013 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,013 mL, 0,077 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se lavó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,3 mg, 0,0064 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 60 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (4 mg, 61 %). LCMS calculada para $C_{29}H_{28}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 506,2. Observada: 506,2.

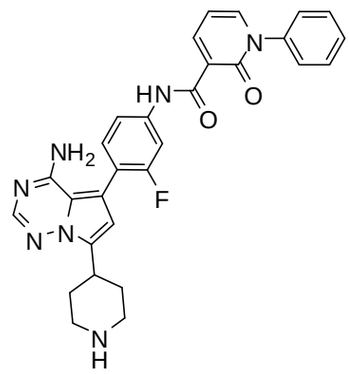
Ejemplo 33. *N*-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agitó en conjunto una mezcla de diclorhidrato de 5-bromo-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6,7 mg, 0,013 mmol) (preparado en el Ejemplo 32, etapa 4), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (5,6 mg, 0,013 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,013 mL, 0,08 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,3 mg, 0,006 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 60 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (4 mg, 59 %). LCMS

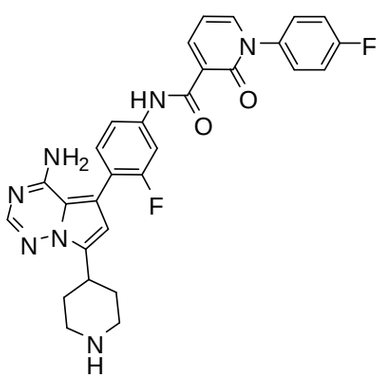
calculada para $C_{29}H_{27}FN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 524,2. Observada: 524,2.

Ejemplo 34. *N*-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



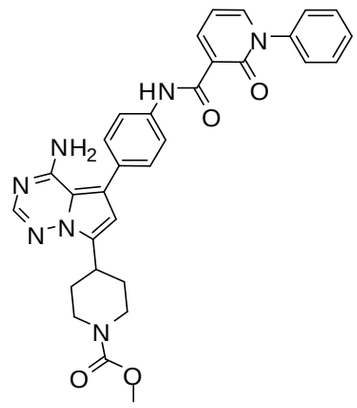
Se agitó en conjunto una mezcla de diclorhidrato de 5-bromo-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6,7 mg, 0,013 mmol) (preparado en el Ejemplo 32, etapa 4), *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (5,6 mg, 0,013 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,0067 mL, 0,039 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,3 mg, 0,006 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 60 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (3,2 mg, 47 %). LCMS calculada para $C_{29}H_{27}FN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 524,2. Observada: 524,2.

Ejemplo 35. *N*-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-3-fluorofenil]-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

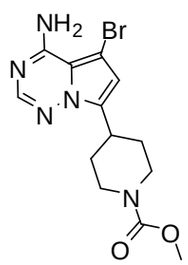


Se agitó en conjunto una mezcla de diclorhidrato de 5-bromo-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (6,7 mg, 0,013 mmol) (preparado en el Ejemplo 32, etapa 4), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (5,8 mg, 0,013 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 5) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,014 mL, 0,077 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,3 mg, 0,006 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 60 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (3,6 mg, 52 %). LCMS calculada para $C_{29}H_{26}F_2N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 542,2. Observada: 542,2.

Ejemplo 36. 4-[4-amino-5-(4-{[(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino}fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]piperidina-1-carboxilato de metilo



Etapa 1: 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de metilo



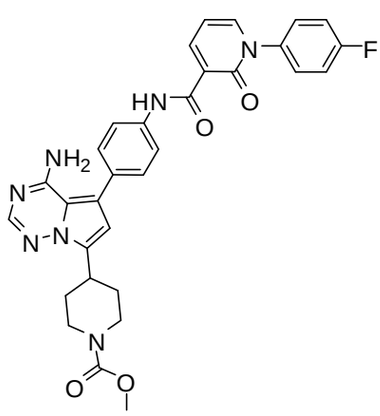
Se agregó bicarbonato de sodio 1,0 M en agua (0,65 mL, 0,65 mmol) a una mezcla

de diclorhidrato de 5-bromo-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (56 mg, 0,11 mmol) (preparado en el Ejemplo 32, etapa 4) en tetrahidrofurano (0,6 mL), seguido de la adición lenta de cloroformiato de metilo (42 µL, 0,54 mmol) a 0 ºC. Luego de la agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla resultante se filtró, se extrajo con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró hasta secarse a presión reducida. El producto bruto resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa como polvos amarillo claro (52,6 mg). LCMS calculada para $C_{13}H_{17}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 354,0, 356,0. Observada: 354,0, 356,0.

Etapa 2: 4-[4-amino-5-(4-{[(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino}fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidina-1-carboxilato de metilo

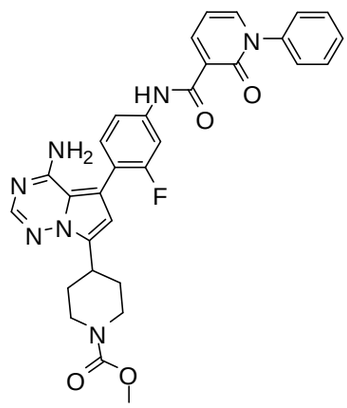
Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de metilo (6,8 mg, 0,014 mmol), 2-oxo-1-fenil-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (6,2 mg, 0,015 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,0074 mL, 0,042 mmol) en 1,4-dioxano (0,11 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se lavó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,6 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 30 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (6,5 mg, 82%). LCMS calculada para $C_{31}H_{30}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 564,2. Observada: 564,2.

Ejemplo 37. 4-{4-amino-5-[4-({[1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}piperidina-1-carboxilato de metilo



Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de metilo (6,8 mg, 0,014 mmol) (preparado en el Ejemplo 36, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (6,4 mg, 0,015 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,0074 mL, 0,042 mmol) en 1,4-dioxano (0,11 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,6 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ℃ durante 30 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (5,0 mg, 61 %). LC-MS encontró m/z = 582,3. LCMS calculada para $C_{31}H_{29}FN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 582,2. Observada: 582,2.

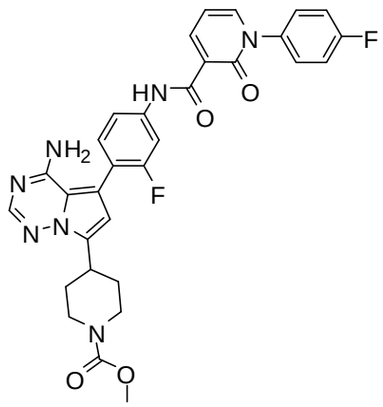
Ejemplo 38. 4-[4-amino-5-(2-fluoro-4-{[(2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino}fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]piperidina-1-carboxilato de metilo



Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de metilo (6,8 mg, 0,014 mmol) (preparado en el Ejemplo 36, etapa 1), *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (6,4 mg, 0,015 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,0074 mL, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (0,11 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,6 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ℃ durante 30 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100

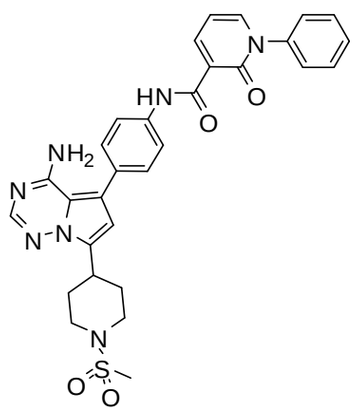
mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (6,4 mg, 78 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{29}FN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 582,2. Observada: 582,2.

Ejemplo 39. 4-{4-amino-5-[2-fluoro-4-({[1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}piperidina-1-carboxilato de metilo

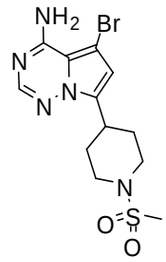


Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de metilo (6,8 mg, 0,014 mmol) (preparado en el Ejemplo 36, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (6,7 mg, 0,015 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 5) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,0074 mL, 0,042 mmol) en 1,4-dioxano (0,11 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,6 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 °C durante 30 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (4,9 mg, 58 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{28}F_2N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 600,2. Observada: 600,2.

Ejemplo 40. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa 1: 5-bromo-7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

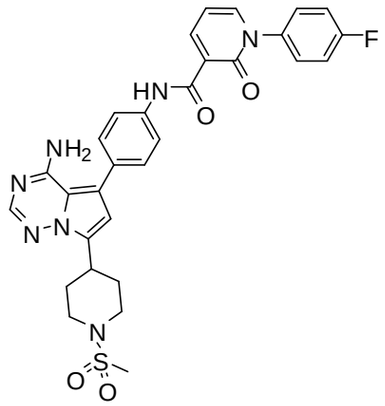


Se agregó bicarbonato de sodio 1,0 M en agua (0,65 mL) a una mezcla de diclorhidrato de 5-bromo-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (56 mg, 0,11 mmol) (preparado en el Ejemplo 32, etapa 4) en tetrahidrofurano (0,6 mL), seguido de la adición lenta de cloruro de metanosulfonilo (13 µL, 0,16 mmol) a 0 ºC. Luego de la agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla resultante se filtró, se extrajo con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró hasta secarse a presión reducida. El producto bruto resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa como polvos amarillo claro (36,5 mg, 90 %). LCMS calculada para $C_{12}H_{17}BrN_5O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 374,0, 376,0. Observada: 374,0, 376,0.

Etapa 2: N-(4-{4-amino-7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

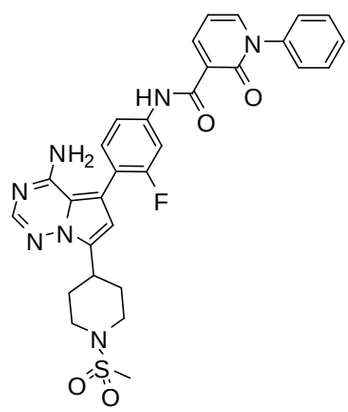
Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (5 mg, 0,01 mmol), 2-oxo-1-fenil-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (5,8 mg, 0,014 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se lavó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,4 mg, 0,0067 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ℃ durante 30 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (5,4 mg, 69 %). LCMS calculada para $C_{30}H_{30}N_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 584,2. Observada: 584,2.

Ejemplo 41. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (5 mg, 0,013 mmol) (preparado en el Ejemplo 40, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (6,1 mg, 0,014 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,4 mg, 0,0067 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ℃ durante 30 minuto s. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (6,2 mg, 77 %). LCMS calculada para $C_{30}H_{29}FN_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 602,2. Observada: 602,2.

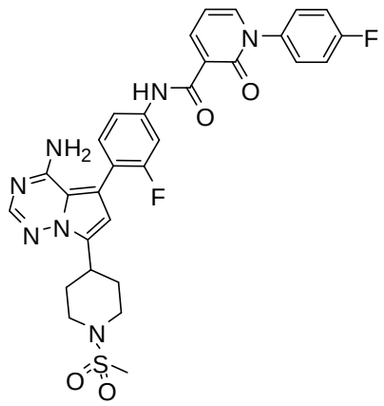
Ejemplo 42. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (5 mg, 0,013 mmol) (preparado en el Ejemplo 40,

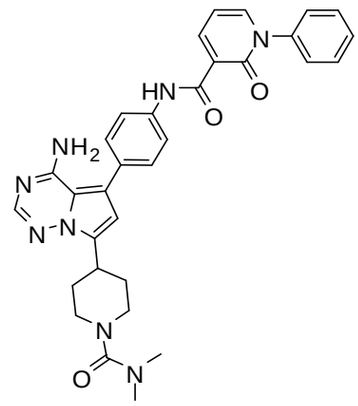
etapa 1), *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (6,1 mg, 0,014 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,4 mg, 0,0067 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 °C durante 30 minuto s. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (3,8 mg, 47 %). LCMS calculada para $C_{30}H_{29}FN_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 602,2. Observada: 602,2.

Ejemplo 43. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

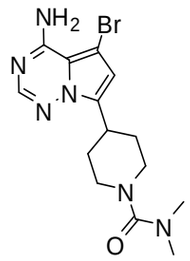


Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (5,3 mg, 0,014 mmol) (preparado en el Ejemplo 40, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (6,7 mg, 0,015 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 5) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01 mL, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (20 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (3,6 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 °C durante 30 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (3,2 mg, 36 %). LCMS calculada para $C_{30}H_{28}F_2N_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 620,2. Observada: 620,2.

Ejemplo 44. *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(dimetilamino)carbonil]piperidin-4-il}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



Etapa 1: 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N,N-dimetilpiperidin-1-carboxamida



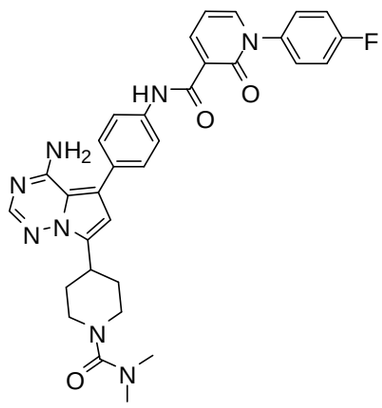
Se agregó bicarbonato de sodio 1,0 M en agua (0,65 mL, 0,65 mmol) a una mezcla de diclorhidrato de 5-bromo-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (56 mg, 0,11 mmol) (preparado en el Ejemplo 32, etapa 4) en tetrahidrofurano (0,6 mL), seguido de la adición lenta de cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilo (140 mg, 1,3 mmol) a 0 ºC. Luego de la agitación a temperatura ambiente durante 80 minutos, la mezcla resultante se filtró, se extrajo con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró hasta secarse a presión reducida. El producto bruto resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa como polvos amarillo claro (59,8 mg). LCMS calculada para $C_{14}H_{20}BrN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 367,1, 369,1. Observada: 367,1, 369,1.

Etapa 2: N-[4-(4-amino-7-{1-[(dimetilamino)carbonil]piperidin-4-il}pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-*N,N*-dimetilpiperidina-1-carboxamida (3,8 mg, 0,007 mmol), 2-oxo-1-fenil-*N*-[4-

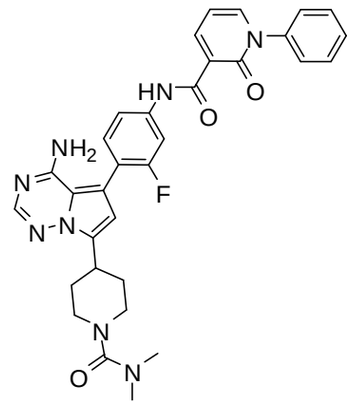
(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (3,1 mg, 0,0074 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,004 mL, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (0,1 mL) y agua (15 µL) en un tubo sellado y se lavó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (1,8 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 50 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (2 mg, 49 %). LCMS calculada para $C_{32}H_{33}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 577,3. Observada: 577,3.

Ejemplo 45. *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(dimetilamino)carbonil]piperidin-4-il}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



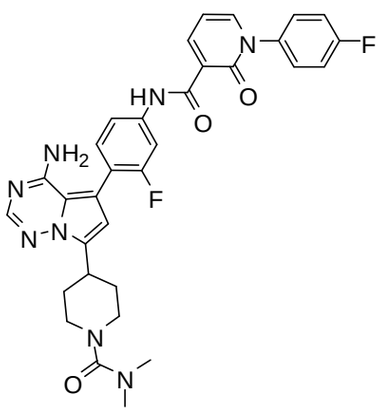
Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-*N,N*-dimetilpiperidina-1-carboxamida (3,8 mg, 0,007 mmol) (preparado en el Ejemplo 44, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (3,2 mg, 0,0074 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,006 mL, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (0,11 mL) y agua (10 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (1,8 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ℃ durante 50 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (2,3 mg, 55 %). LCMS calculada para $C_{32}H_{32}FN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 595,3. Observada: 595,3.

Ejemplo 46. *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(dimetilamino)carbonil]piperidin-4-il}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-*N,N*-dimetilpiperidina-1-carboxamida (3,8 mg, 0,007 mmol) (preparado en el Ejemplo 44, etapa 1), *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (3,2 mg, 0,0074 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,006 mL, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (0,11 mL) y agua (10 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (1,8 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ℃ durante 50 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (3,8 mg, 91 %). LCMS calculada para $C_{32}H_{32}FN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 595,3. Observada: 595,3.

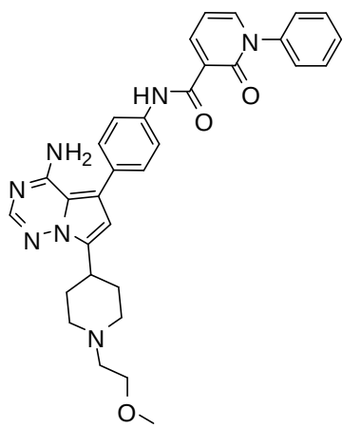
Ejemplo 47. *N*-[4-(4-amino-7-{1-[(dimetilamino)carbonil]piperidin-4-il}pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-3-fluorofenil]-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



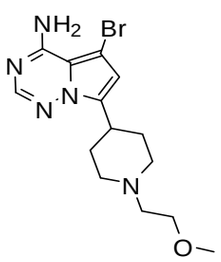
Se

agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-*N,N*-dimetilpiperidina-1-carboxamida (3,8 mg, 0,007 mmol) (preparado en el Ejemplo 44, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (3,3 mg, 0,0074 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 5) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,006 mL, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (0,11 mL) y agua (15 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (1,8 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ℃ durante 50 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (2,4 mg, 56 %). LCMS calculada para $C_{32}H_{31}F_2N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 613,2. Observada: 613,2.

Ejemplo 48. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa 1: 5-bromo-7-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



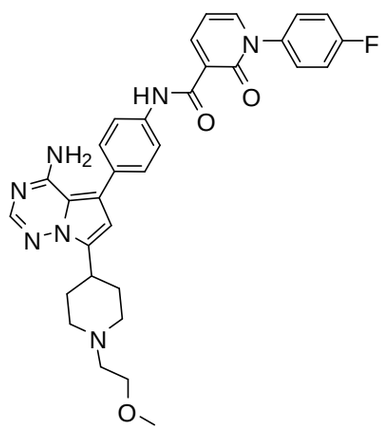
Se agregó carbonato de potasio (90 mg, 0,65 mmol), trietilamina (91 µL, 0,65 mmol) y yoduro de potasio (27 mg, 0,16 mmol) a una mezcla de diclorhidrato de 5-bromo-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (56 mg, 0,11 mmol)

(preparado en el Ejemplo 32, etapa 4) en etanol (0,5 mL), seguido de etano, 1-bromo-2-metoxi (75,4 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se selló y se sometió a reflujo en un baño de aceite a 110 ºC durante 1 hora. Luego de enfriarse, la mezcla se filtró y la torta se lavó con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos. LCMS calculada para $C_{14}H_{21}BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 354,1, 356,1. Observada: 354,1, 356,1.

Etapa 2: N-(4-{4-amino-7-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (7,6 mg, 0,01 mmol), 2-oxo-1-fenil-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (3,7 mg, 0,01 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,006 mL, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (0,1 mL) y agua (10 µL) en un tubo sellado y se lavó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (2,2 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 40 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (4 mg, 84 %). LCMS calculada para $C_{32}H_{34}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 564,3. Observada: 564,3.

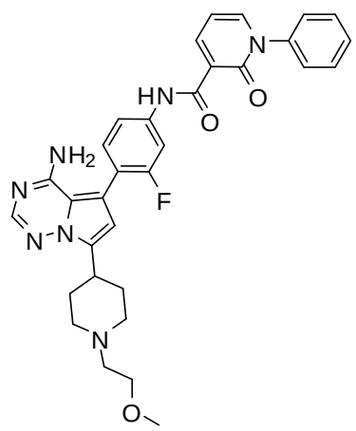
Ejemplo 49. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-

il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (7,6 mg, 0,0085 mmol) (preparado en el Ejemplo 48, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (3,9 mg, 0,01 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,007 mL, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (0,1 mL) y agua (10 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (2,2 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 40 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (3,2 mg, 65 %). LCMS calculada para $C_{32}H_{33}FN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 582,3. Observada: 582,3.

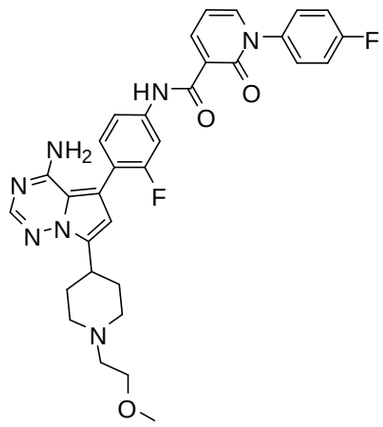
Ejemplo 50. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (7,6 mg, 0,0085 mmol) (preparado en el Ejemplo 48, etapa 1), *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (3,9 mg, 0,01 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,007 mL, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (0,12 mL) y agua (15 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (2,2 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 40 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60

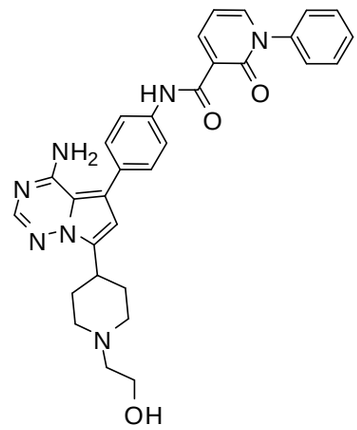
mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (3,9 mg, 79 %). LCMS calculada para $C_{32}H_{33}FN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 582,3. Observada: 582,3.

Ejemplo 51. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

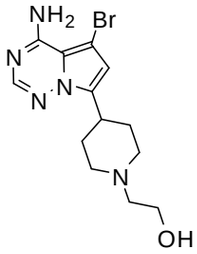


Se agitó en conjunto una mezcla de 5-bromo-7-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (7,6 mg, 0,0085 mmol) (preparado en el Ejemplo 48, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (4,0 mg, 0,01 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 5) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,007 mL, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (15 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (2,2 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 40 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (3,5 mg, 69 %). LCMS calculada para $C_{32}H_{32}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 600,3. Observada: 600,3.

Ejemplo 52. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa 1: 2-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il]etanol



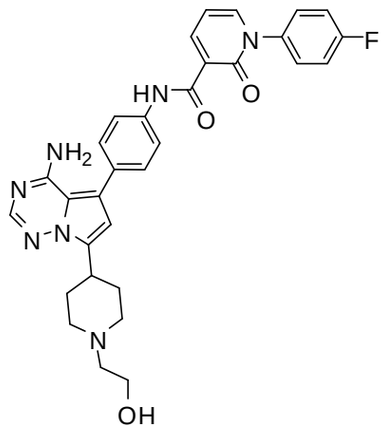
Se agregó carbonato de potasio (90 mg, 0,65 mmol), trietilamina (91 µL, 0,65 mmol) y yoduro de potasio (27 mg, 0,16 mmol) a una mezcla de diclorhidrato de 5-bromo-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (56 mg, 0,11 mmol) en etanol (0,5 mL) (preparado en el Ejemplo 32, etapa 4), seguido de 2-bromoetanol (67,8 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se selló y se sometió a reflujo en un baño de aceite a 110 ºC durante 1 hora. Luego de enfriarse, la mezcla se filtró y la torta se lavó con THF y EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos. LCMS calculada para $C_{12}H_{19}BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 340,1, 342,1. Observada: 340,1, 342,1.

Etapa 2: N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Se agitó en conjunto una mezcla de 2-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il]etanol (13 mg, 0,009 mmol), 2-oxo-1-fenil-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (3,7 mg, 0,01 mmol) (preparado en el Ejemplo 7, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,007 mL, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (15 µL) en un tubo sellado y se lavó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (2,2 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 20

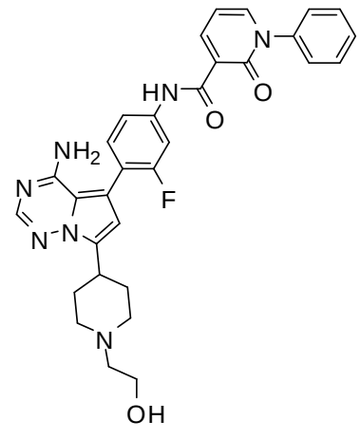
minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (2,3 mg, 49 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{32}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 550,3. Observada: 550,3.

Ejemplo 53. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



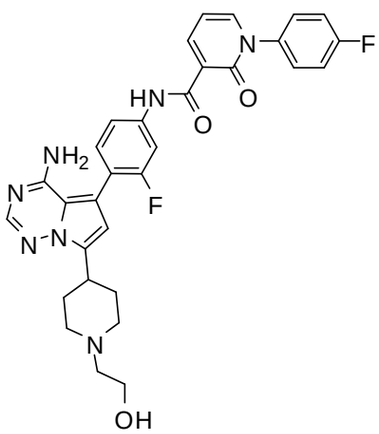
Se agitó en conjunto una mezcla de 2-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il]etanol (13 mg, 0,009 mmol) (preparado en el Ejemplo 52, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (3,9 mg, 0,01 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,007 mL, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (15 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (2,2 mg, 0,0042 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 20 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (2,3 mg, 48 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{31}FN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 568,2. Observada: 568,2.

Ejemplo 54. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}-3-fluorofenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



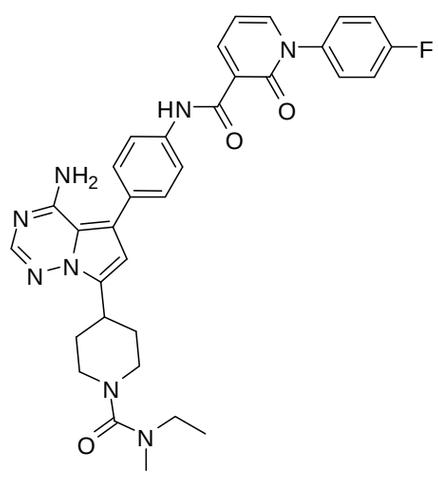
Se agitó en conjunto una mezcla de 2-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il]etanol (13 mg, 0,009 mmol) (preparado en el Ejemplo 52, etapa 1), *N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (3,9 mg, 0,01 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 4) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,007 mL, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (15 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (2,2 mg, 0,0042 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 20 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (2,7 mg, 56 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{31}FN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 568,2. Observada: 568,2.

Ejemplo 55. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

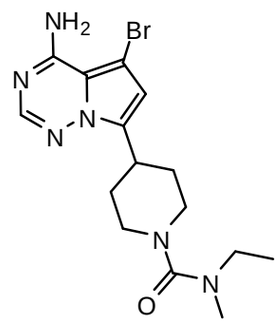


Se agitó en conjunto una mezcla de 2-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il]etanol (13 mg, 0,009 mmol) (preparado en el Ejemplo 52, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (4,0 mg, 0,01 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 5) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,007 mL, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (0,15 mL) y agua (15 µL) en un tubo sellado y se enjuagó con N_2 durante 5 minutos antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (2,2 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 ºC durante 20 minutos. Luego de la separación y la extracción de la capa acuosa con EtOAc, la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (2,2 mg, 44 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 586,2. Observada: 586,2.

Ejemplo 56. *N*-{4-[4-amino-7-(1-{[etil(metil)amino]carbonil}piperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida



Etapa 1: 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-N-etil-N-metilpiperidina-1-carboxamida

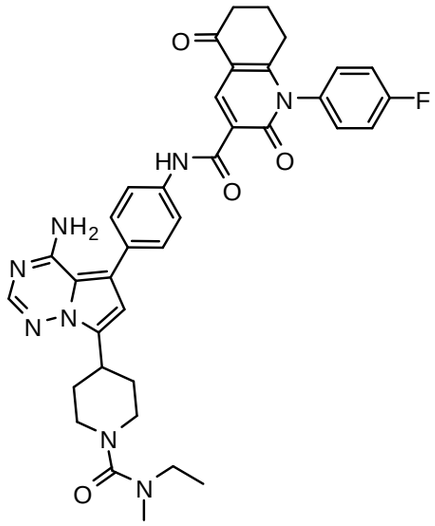


Se agregó bicarbonato de sodio 1,0 M en agua (0,23 mL, 0,23 mmol) a una mezcla de diclorhidrato de 5-bromo-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (20 mg, 0,04 mmol) (preparado en el Ejemplo 32, etapa 4) en tetrahidrofurano (0,2 mL), seguido de la adición lenta de cloruro de etil(metil)carbámico (56,5 mg, 0,46 mmol) a 0 grados Celsius. Luego de la agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla resultante se filtró, se extrajo con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró hasta secarse a presión reducida. El producto bruto resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa como polvos blancuzcos (18,1 mg). LCMS calculada para $C_{15}H_{22}BrN_6O$ (M+H)+: m/z = 381,1, 383,1. Observada: 381,0, 383,0.

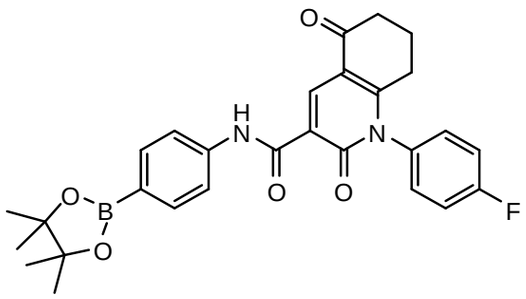
Etapa 2: N-{4-[4-amino-7-(1-{[etil(metil)amino]carbonil}piperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-*N*-etil-*N*-metilpiperidina-1-carboxamida (3,3 mg, 0,007 mmol), 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (3,2 mg, 0,007 mmol) (preparado en el Ejemplo 9, etapa 3) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,004 mL, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (0,1 mL) y agua (14 µL) en un tubo sellado antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (1,8 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 grados Celsius durante 50 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (2,9 mg, 68 %). LCMS calculada para $C_{33}H_{34}FN_8O_3$ (M+H)+: m/z = 609,3. Observada: 609,3.

Ejemplo 57. *N*-{4-[4-amino-7-(1-{[etil(metil)amino]carbonil}piperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida



Etapa 1: 1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida

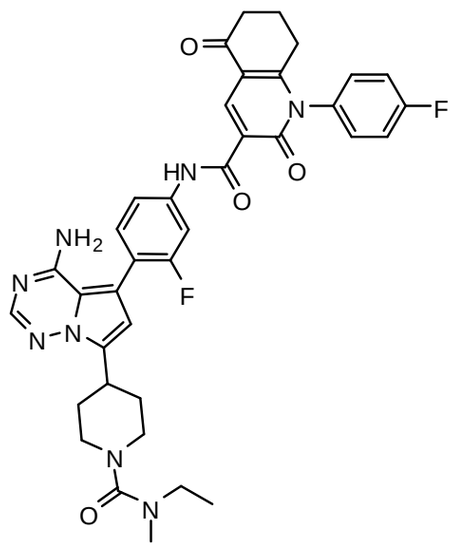


Se agregó trietilamina (69 µL, 0,5 mmol) seguida de hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*',*N*-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (151 mg, 0,40 mmol) a una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (76,4 mg, 0,35 mmol) y ácido 1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxílico (100,0 mg, 0,33 mmol) (preparado en el Ejemplo 1, etapa 4) en *N*,*N*-dimetilformamida (1,5 mL). La mezcla resultante, la que se convirtió rápidamente en una mezcla de sólidos, se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con agua y se secó al vacío para proveer el producto deseado como polvos blancos (186 mg). LCMS calculada para $C_{28}H_{29}BFN_2O_5$ (M+H)+: m/z = 503,1. Observada: 503,1.

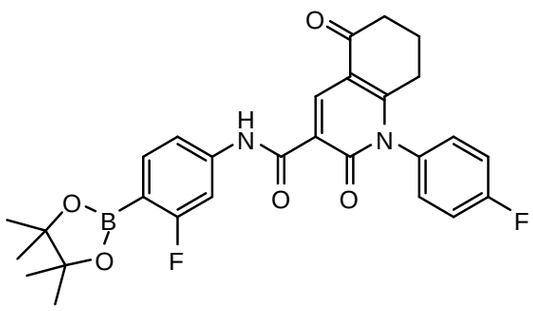
Etapa 2: N-{4-[4-amino-7-(1-{[etil(metil)amino]carbonil}piperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida

Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-*N*-etil-*N*-metilpiperidina-1-carboxamida (3,3 mg, 0,007 mmol)(preparado en el Ejemplo 56, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida (3,7 mg, 0,007 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,008 mL, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (0,10 mL) y agua (14 µL) en un tubo sellado antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (1,8 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 grados Celsius durante 50 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (3,8 mg, 80 %). LCMS calculada para $C_{37}H_{38}FN_8O_4$ (M+H)+: m/z = 677,3. Observada: 677,3.

Ejemplo 58. *N*-{4-[4-amino-7-(1-{[etil(metil)amino]carbonil}piperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida



Etapa 1: 1-(4-fluorofenil)-N-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida

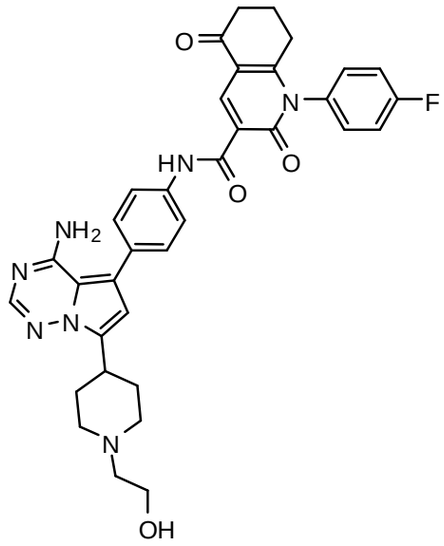


Se agregó trietilamina (69 µL, 0,5 mmol) seguida de hexafluorofosfato de *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametil-*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (151 mg, 0,40 mmol) a una mezcla de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (82,6 mg, 0,35 mmol) (de Combi-Block) y ácido 1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxílico (100,0 mg, 0,33 mmol) (preparado en el Ejemplo 1, etapa 4) en *N*,*N*-dimetilformamida (1,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar la mayoría de los solventes y se precipitó. El precipitado se filtró y se lavó con agua. Se secó la torta durante la noche mediante succión al vacío para proporcionar el producto deseado como polvos blancuzcos (156,5 mg, 91 %). LCMS calculada para $C_{28}H_{28}BF_2N_2O_5$ (M+H)+: m/z = 521,1. Observada: 521,1.

Etapa 2: N-{4-[4-amino-7-(1-{[etil(metil)amino]carbonil}piperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]-3-fluorofenil}-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida

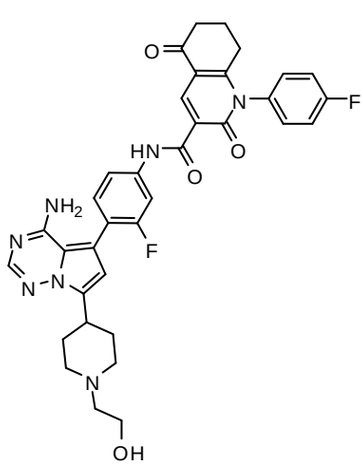
Se agitó en conjunto una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-*N*-etil-*N*-metilpiperidina-1-carboxamida (3,3 mg, 0,007 mmol)(preparado en el Ejemplo 56, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida (3,8 mg, 0,0074 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,004 mL, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (0,1 mL) y agua (14 µL) en un tubo sellado antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (1,8 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 grados Celsius durante 50 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (1,9 mg, 39 %). LCMS calculada para $C_{37}H_{37}F_2N_8O_4$ (M+H)+: m/z = 695,3. Observada: 695,3.

Ejemplo 59. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}fenil)-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida



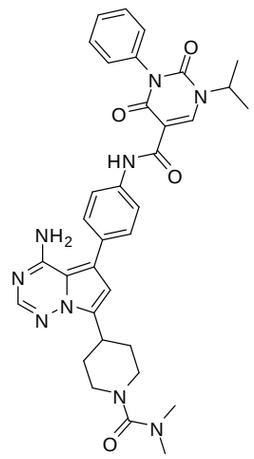
Se agitó en conjunto una mezcla de 2-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il]etanol (10 mg, 0,007 mmol) (preparado en el Ejemplo 52, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida (3,7 mg, 0,0074 mmol) (preparado en el Ejemplo 57, etapa 1) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,004 mL, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (0,1 mL) y agua (14 µ) en un tubo sellado antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (1,8 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 grados Celsius durante 50 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (2,1 mg, 47 %). LCMS calculada para $C_{35}H_{35}FN_7O_4$ (M+H)+: m/z = 636,3. Observada: 636,3.

Ejemplo 60. *N*-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il}-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida

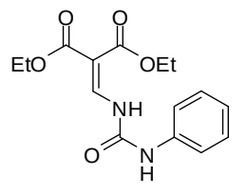


Se agitó en conjunto una mezcla de 2-[4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il]etanol (10 mg, 0,007 mmol) (preparado en el Ejemplo 52, etapa 1), 1-(4-fluorofenil)-*N*-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida (3,8 mg, 0,0074 mmol) (preparado en el Ejemplo 58, etapa 1) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,004 mL, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (0,1 mL) y agua (14 µL) en un tubo sellado antes de agregar bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (1,8 mg, 0,004 mmol). La mezcla de reacción se selló y luego se calentó a 110 grados Celsius durante 50 minutos. El producto bruto se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC-MS preparativa (método pH = 2; columna Waters SunFire PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 mL/min, con elución con un gradiente de MeCN y agua con TFA al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado como polvos blancos (2,4 mg, 52%). LCMS calculada para $C_{35}H_{34}F_2N_7O_4$ (M+H)+: m/z = 654,3. Observada: 654,3.

Ejemplo 61. *N*-(4-(4-amino-7-(1-(dimetilcarbamoil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



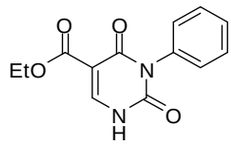
Etapa 1: 2-((3-fenilureido)metileno)malonato de dietilo



Se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (7,2 mL, 42 mmol) a una mezcla de dietil(aminometileno)malonato (6,0 g, 32 mmol) e isocianato de fenilo (3,8 mL, 35 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de

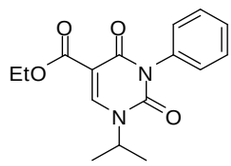
reacción se agitó a 70 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se agregó Et_2O (50 mL) y se agitó durante otros 30 minutos. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar el producto como un sólido blanco (4,88 g, 50 %). LCMS calculada para $C_{15}H_{19}N_2O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 307,1. Observada: 307,2.

Etapa 2: 2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



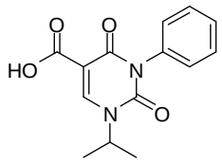
Se agitó una mezcla de 2-((3-fenilureido)metileno)malonato de dietilo de la etapa previa (4,88 g, 15,9 mmol) y NaOEt 2,5 M en EtOH (13 mL, 32 mmol) en EtOH (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó/acidificó con ácido cítrico 1 N, se lavó con agua y salmuera, se secó en Na_2SO_4, y se concentró para proveer el producto bruto como un sólido blanco, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa (4,1 g, 99 %). LCMS calculada para $C_{13}H_{13}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 261,1. Observada: 261,1.

Etapa 3: 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



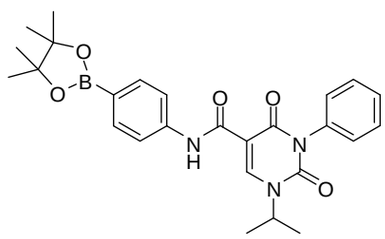
Se agitó una mezcla de 2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo de la etapa previa (1,50 g, 5,76 mmol), yoduro de isopropilo (1,2 mL, 12 mmol) y Cs_2CO_3 (5,6 g, 17 mmol) en DMF (20 mL) a 50 °C durante 5 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó en Na_2SO_4, y se concentró para proveer el producto bruto, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{16}H_{19}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 303,1. Observada: 303,1.

Etapa 4: ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



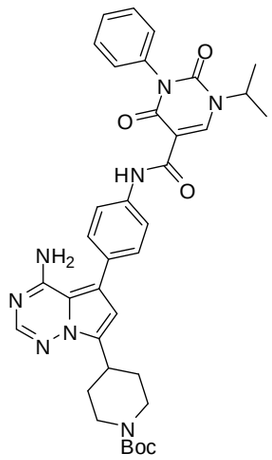
Se agitó una mezcla de 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo de la etapa previa (1,70 g, 5,62 mmol) en HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (9,8 mL, 39 mmol) y agua (2,1 mL) a 60 ^{o}C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua. Luego, se recolectó el sólido resultante mediante filtración (se lavó con agua) para proporcionar el producto como un sólido blanco (1,1 g, 71 %). LCMS calculada para $C_{14}H_{15}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 275,1. Observada: 275,1.

Etapa 5: 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



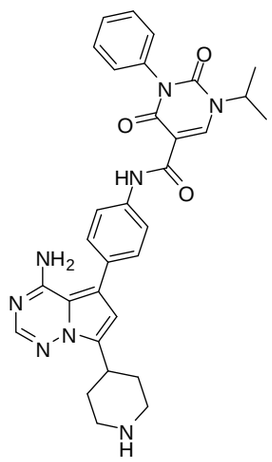
Se agregó Et_3N (305 µL, 2,19 mmol), seguido de HATU (665 mg, 1,75 mmol), a una mezcla de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico de la etapa previa (400 mg, 1 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (320 mg, 1,46 mmol) en DMF (8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se agregó agua. Se recolectó el sólido resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto como un sólido ligeramente amarillo (642 mg, 92 %). LCMS calculada para $C_{26}H_{31}BN_3O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 476,2. Observada: 476,2.

Etapa 6: 4-[4-amino-5-(4-{[(1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se purgó una mezcla de 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida de la etapa previa (642 mg, 1,35 mmol), 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (535 mg, 1,35 mmol) (del ejemplo 32, etapa 3), XPhos Pd G2 (110 mg, 0,14 mmol) y Na_2CO_3 (290 mg, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2,5 mL) con nitrógeno, y se agitó a 70 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó en Na_2SO_4, se concentró y se purificó a través de una cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 12 % en DCM) para proporcionar el producto bruto como un sólido amarillo, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa (898 mg, 100 %). LCMS calculada para $C_{36}H_{41}N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 665,3. Observada: 665,3.

Etapa 7: N-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



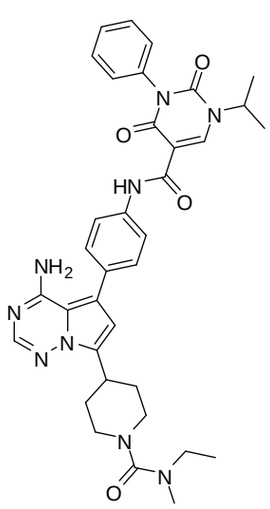
Se agregó HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (3,4 mL, 14 mmol) a una solución de 4-[4-amino-5-(4-{[(1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)carbonil]amino}fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-

butilo de la etapa previa (898 mg, 1,35 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con Et_2O, y se recolectó el sólido resultante mediante filtración para proporcionar el producto como un sólido amarillo (sal HCl ~2) (702 mg, 81 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{33}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 565,3. Observada: 565,3.

Etapa 8: N-(4-(4-amino-7-(1-(dimetilcarbamoil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

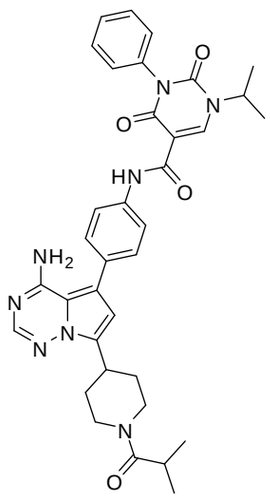
Se agregó Et_3N (200 µL, 1,4 mmol), seguido de cloruro de *N*,*N*-dimetilcarbamoilo (65 µL, 0,70 mmol) a una solución de *N*-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (sal HCl ~2) de la etapa previa (150 mg, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con CH_2Cl_2 (5,0 mL), se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se disolvió en MeCN (agua al 5 %, TFA al 0,5 %) y se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{34}H_{38}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 636,3. Observada: 636,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (td, *J* = 6,9, 1,6 Hz, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,78 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,31 (tt, *J* = 11,8, 3,5 Hz, 1H), 2,86 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 1,97 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,67 (qd, *J* = 12,6, 3,8 Hz, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 62. *N*-(4-(4-amino-7-(1-(etil(metil)carbamoil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



Se agregó Et_3N (200 µL, 1,4 mmol), seguido de cloruro de etil(metil)carbámico (86 mg, 0,70 mmol) a una solución de *N*-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (~2 sal HCl) (del ejemplo 61, etapa 7) (150 mg, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con CH_2Cl_2 (5,0 mL), se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se disolvió en MeCN (agua al 5 %, TFA al 0,5 %) y se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{35}H_{40}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 650,3. Observada: 650,3. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 3H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,78 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,30 (tt, *J* = 11,8, 3,5 Hz, 1H), 3,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,67 (qd, *J* = 12,6, 3,7 Hz, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

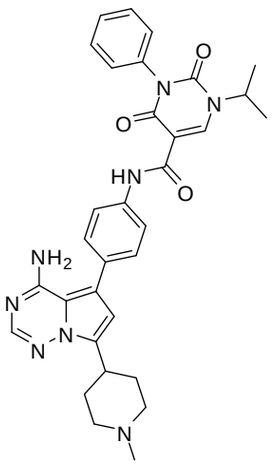
Ejemplo 63. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



Se agregó Et_3N (200 µL, 1,4 mmol), seguido de cloruro de isobutirilo (30 µL, 0,28 mmol) a una solución de N-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (~2 sal HCl) (del ejemplo 61, etapa 7) (150 mg, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos, se diluyó con CH_2Cl_2 (5,0 mL), se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo resultante se disolvió en MeCN (agua al 5 %, TFA al 0,5 %) y se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA)

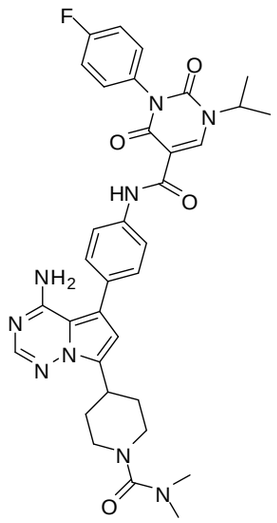
para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{35}H_{39}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 635,3. Observada: 635,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,54 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,78 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,41 (tt, *J* = 11,8, 3,6 Hz, 1H), 3,20 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,90 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,69 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,03 (dd, *J* = 31,6, 11,8 Hz, 2H), 1,67 – 1,59 (m, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,05 – 0,97 (m, 6H).

Ejemplo 64. *N*-(4-(4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



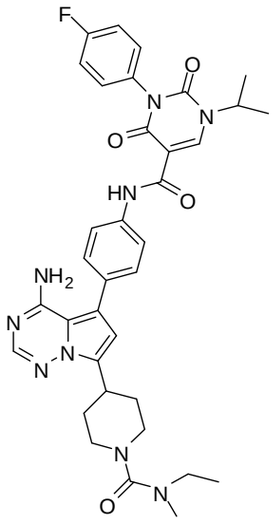
Se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (82 µL, 0,47 mmol) a una mezcla de N-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (~2 sal HCl) (del ejemplo 61, etapa 7) (150 mg, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos y se agregó formaldehído en agua (24 µL, 37 % en peso, 0,30 mmol) a la mezcla. Se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos y se agregó $NaBH(OAc)_3$ (75 mg, 0,35 mmol) a la mezcla. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregó agua (2,25 mL), se concentró, se disolvió en MeCN (agua al 5 %, TFA al 0,5 %) y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{32}H_{35}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 579,3. Observada: 579,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 3H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,79 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,21 – 3,12 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,27 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 1,93 – 1,84 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 65. *N*-(4-(4-amino-7-(1-(dimetilcarbamoil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



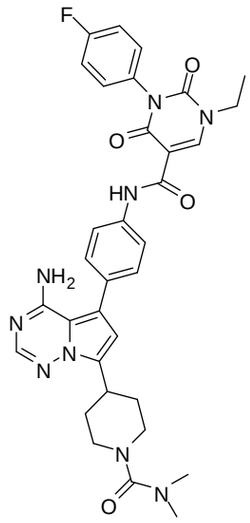
Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 61. LCMS calculada para $C_{34}H_{37}FN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 654,3. Observada: 654,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,48 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 3,66 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,34 – 3,27 (m, 1H), 2,86 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 1,97 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,71 – 1,63 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 66. *N*-(4-(4-amino-7-(1-(etil(metil)carbamoil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(4-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



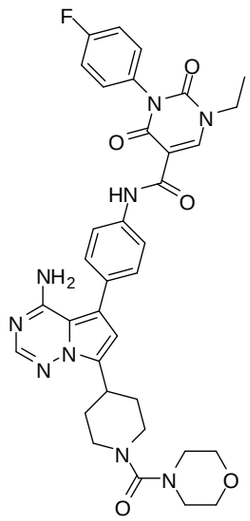
Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 62. LCMS calculada para $C_{35}H_{39}FN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 668,3. Observada: 668,2. H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,50 – 7,41 (m, 4H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 3,63 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,34 – 3,25 (m, 1H), 3,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,73 – 1,61 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 67. *N*-(4-(4-amino-7-(1-(dimetilcarbamoil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-etil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



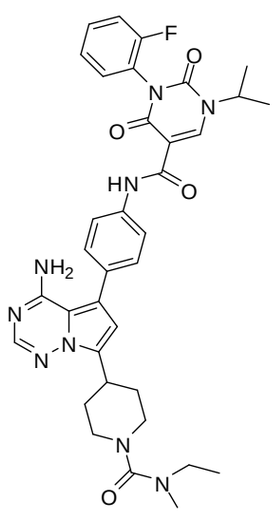
Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 61. LCMS calculada para $C_{33}H_{35}FN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 640,3. Observada: 640,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 4H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,34 – 3,27 (m, 1H), 2,86 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 1,97 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,71 – 1,62 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 68. *N*-(4-(4-amino-7-(1-(morfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-etil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 61. LCMS calculada para $C_{35}H_{37}FN_9O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 682,3. Observada: 682,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 4H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,59 – 3,54 (m, 4H), 3,37 – 3,28 (m, 1H), 3,16 – 3,11 (m, 4H), 2,92 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,98 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,71 – 1,61 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

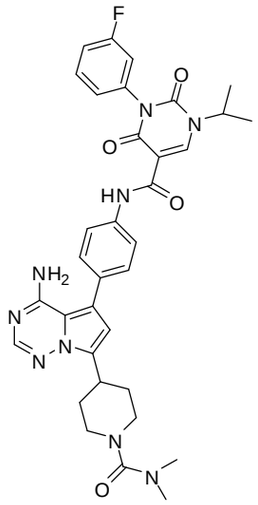
Ejemplo 69. *N*-(4-(4-amino-7-(1-(etil(metil)carbamoil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(2-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 62. LCMS calculada para $C_{35}H_{39}FN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 668,3. Observada: 668,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,83 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 – 7,77 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,49 – 7,35 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 4,81 – 4,73 (m, 1H), 3,63 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 1H), 3,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,85 (t, *J*

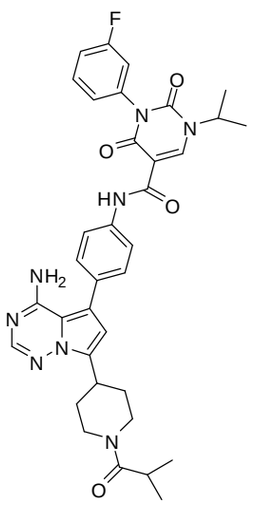
= 11,7 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,67 (qd, *J* = 12,6, 3,7 Hz, 2H), 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 70. *N*-(4-(4-amino-7-(1-(dimetilcarbamoil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



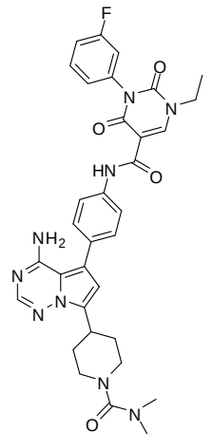
Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 61. LCMS calculada para $C_{34}H_{37}FN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 654,3. Observada: 654,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,94 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,63 – 7,52 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,78 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,37 – 3,20 (m, 1H), 2,87 (q, *J* = 11,3, 10,6 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 1,97 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,75 – 1,59 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 71. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



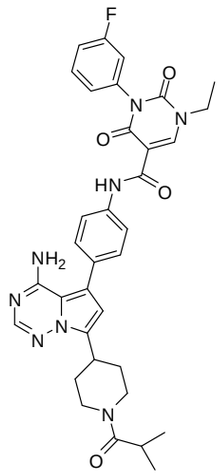
Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 63. LCMS calculada para $C_{35}H_{38}FN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 653,3. Observada: 653,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,94 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,61 – 7,53 (m, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,78 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 1H), 3,20 (q, *J* = 10,7, 8,7 Hz, 1H), 2,90 (dq, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 2,69 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,03 (dd, *J* = 31,3, 11,9 Hz, 2H), 1,67 – 1,47 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,04 – 0,98 (m, 6H).

Ejemplo 72. *N*-(4-(4-amino-7-(1-(dimetilcarbamoil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-etil-3-(3-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



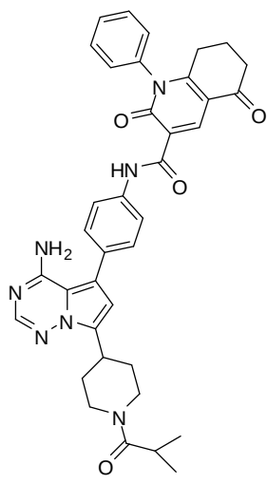
Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 61. LCMS calculada para $C_{33}H_{35}FN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 640,3. Observada: 640,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,94 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,57 (ddd, *J* = 9,0, 7,9, 6,4 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,25 (ddd, *J* = 7,9, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 1H), 2,86 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 1,97 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,72 – 1,61 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 73. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-etil-3-(3-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 63. LCMS calculada para $C_{34}H_{36}FN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 639,3. Observada: 639,2. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,94 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,25 (ddd, *J* = 7,9, 1,6, 1,0 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 3H), 3,41 (tt, *J* = 11,8, 3,6 Hz, 1H), 3,20 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,94 – 2,85 (m, 1H), 2,69 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,03 (dd, *J* = 31,1, 12,1 Hz, 2H), 1,69 – 1,45 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,07 – 0,96 (m, 6H).

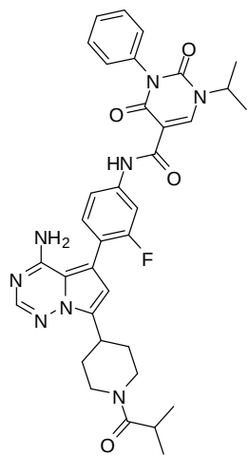
Ejemplo 74. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-2,5-dioxo-1-fenil-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carboxamida



Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 57. LCMS calculada para $C_{37}H_{38}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 644,3. Observada: 644,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 – 7,77 (m, 2H), 7,69 – 7,61 (m, 2H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,44 – 3,36 (m, 1H), 3,25 – 3,14 (m, 1H), 2,95 – 2,86 (m, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,57 – 2,48 (m, 4H), 2,11 – 1,94 (m, 4H), 1,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 1,01 (dd, *J* = 9,9, 6,9

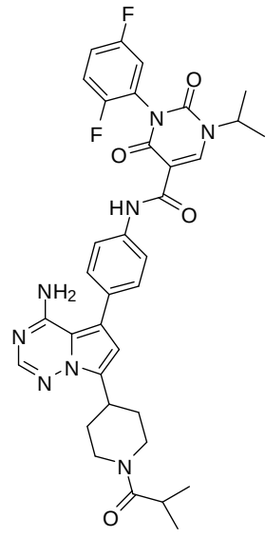
Hz, 6H).

Ejemplo 75. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-3-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



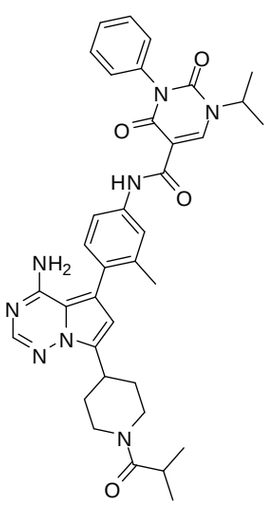
Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 63, con 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. Este compuesto se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{35}H_{38}FN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 653,3. Observada: 653,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,82 – 4,75 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 1H), 3,20 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,90 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,12 – 1,93 (m, 2H), 1,69 – 1,47 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,01 (s amplio, 6H).

Ejemplo 76. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(2,5-difluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



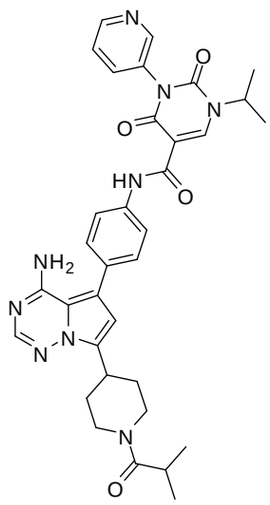
Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 63, con 1,4-difluoro-2-isocianatobenceno en lugar de isocianatobenceno. Este compuesto se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{35}H_{37}F_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 671,3. Observada: 671,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H), 6,71 (s, 1H), 4,79 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,42 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,91 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,11 – 1,96 (m, 2H), 1,58 (m, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,45 (dd, *J* = 6,7, 3,1 Hz, 6H), 1,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 6H).

Ejemplo 77. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-3-metilfenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



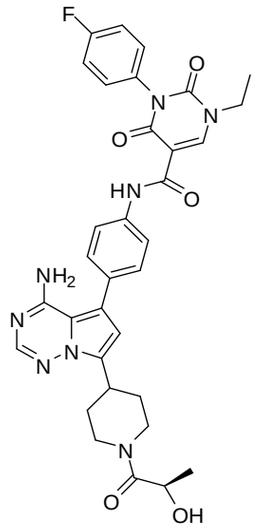
Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 63, con 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. Este compuesto se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{36}H_{41}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 649,3. Observada: 649,3.

Ejemplo 78. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

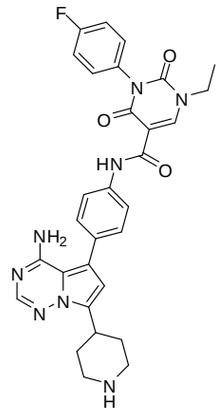


Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 63, con 3-isocianatopiridina en lugar de isocianatobenceno. Este compuesto se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{34}H_{38}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 636,3. Observada: 636,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,89 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,83 – 4,76 (m, 1H), 4,54 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 3,20 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,90 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,69 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,69 – 1,48 (m, 2H), 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,01 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 79. (*R*)-*N*-(4-(4-amino-7-(1-(2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-etil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



Etapa 1: N-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-etil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



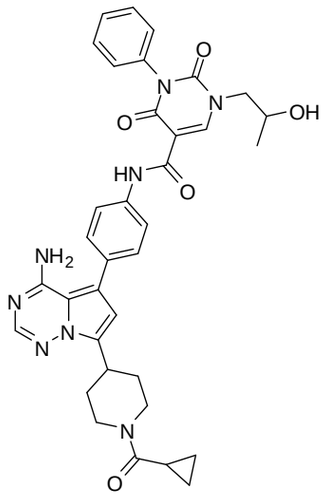
Este compuesto se preparó conforme a la secuencia sintética análoga a la del ejemplo 61, de la etapa 1 a la etapa 7, con 1-fluoro-4-isocianatobenceno en lugar de isocianatobenceno, y con yoduro de etilo en lugar de yoduro de isopropilo. LCMS calculada para $C_{30}H_{30}FN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 569,2. Observada: 569,3.

Etapa 2: (R)-N-(4-(4-amino-7-(1-(2-hidroxipropanoil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-etil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

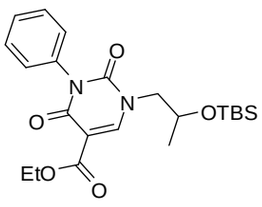
Se agregó HATU (70 mg, 0,18 mmol), seguido de Et_3N (61 µM, 0,44 mmol) a una mezcla de *N*-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-1-etil-3-(4-fluorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (~2 HCl) (50,0 mg,

0,088 mmol) y ácido (*R*)-2-hidroxipropanoico (16 mg, 0,18 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con MeCN (con agua al 5 %, TFA al 0,5 %) y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{33}H_{34}FN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 641,3. Observada: 641,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,48 – 7,38 (m, 4H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,46 – 3,37 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 80. *N*-(4-(4-amino-7-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-(2-hidroxipropil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



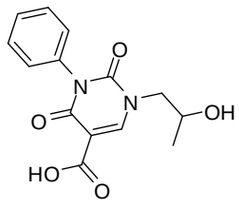
Etapa 1: 1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



Se agitó una mezcla de 2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (150 mg, 0,58 mmol) (del ejemplo 61, etapa 2), ((1-bromopropan-2-il)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (292 mg, 1,15 mmol) y $CsCO_3$ (563 mg, 1,73 mmol) en DMF (5 mL) a 100 °C durante 5 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó

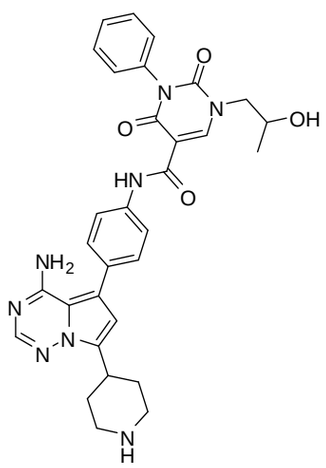
en Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto bruto, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{22}H_{33}N_2O_5Si$ $(M+H)^+$: m/z = 433,2. Observada: 433,2.

Etapa 2: Ácido 1-(2-hidroxipropil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



Se agitó una mezcla de 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo de la etapa previa (249 mg, 0,58 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,44 mL, 5,76 mmol) y agua (0,50 mL) a 70 ℃ durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró. Luego, el material resultante se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un aceite amarillo, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{14}H_{15}N_2O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 291,1. Observada: 291,0.

Etapa 3: N-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-(2-hidroxipropil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

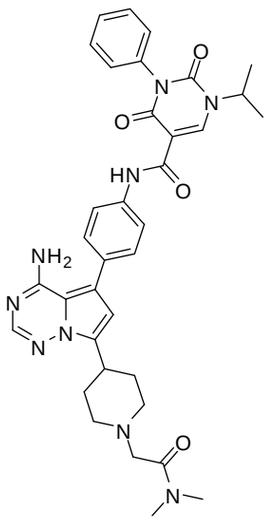


Este compuesto (~2 sal HCl) se preparó conforme a la secuencia sintética análoga a la del ejemplo 61, de la etapa 5 a la etapa 7, con ácido 1-(2-hidroxipropil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico en lugar de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico. LCMS calculada para $C_{31}H_{33}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 581,3. Observada: 581,3.

Etapa 4: N-(4-(4-amino-7-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-(2-hidroxipropil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

Se agregó Et_3N (0,027 mL, 0,191 mmol) a una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-(2-hidroxipropil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (~2 sal HCl) (25 mg, 0,038 mmol), ácido ciclopropanocarboxílico (3,4 µl, 0,042 mmol), y HATU (29 mg, 0,077 mmol) en DMF (1,0 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y la mezcla resultante se purificó directamente mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (un par de enantiómeros) (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{35}H_{37}N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 649,3. Observada: 649,3.

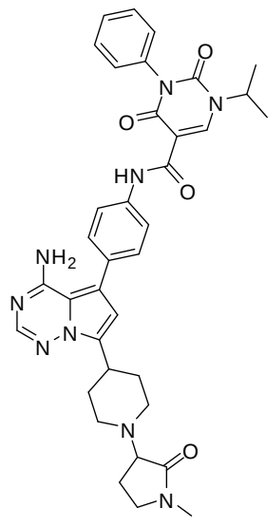
Ejemplo 81. *N*-(4-(4-amino-7-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



Se agitó una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (~2 sal HCl) (del ejemplo 61, etapa 7) (180 mg, 0,28 mmol), 2-bromo-*N*,*N*-dimetilacetamida (94 mg, 0,57 mmol) y Et_3N (0,197 ml, 1,41 mmol) en DMF (2,5 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó directamente mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{35}H_{40}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 650,3. Observada: 650,3. ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H),

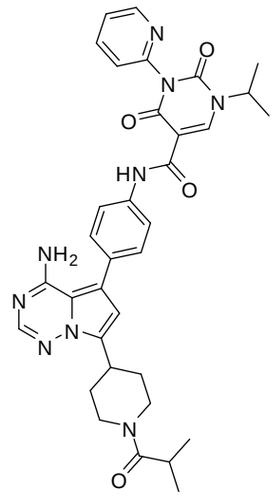
7,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,60 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,47 – 3,34 (m, 1H), 3,26 – 3,12 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,31 – 2,22 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 82. *N*-(4-(4-amino-7-(1-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

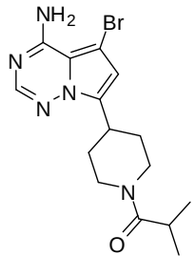


Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 81, con 3-bromo-1-metilpirrolidin-2-ona en lugar de 2-bromo-*N*,*N*-dimetilacetamida, y la mezcla de reacción se calentó a 75 ℃ durante 1 hora en lugar de agitarse a temperatura ambiente durante 3 horas. Este compuesto se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (un par de enantiómeros) (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{36}H_{40}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 662,3. Observada: 662,3.

Ejemplo 83. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

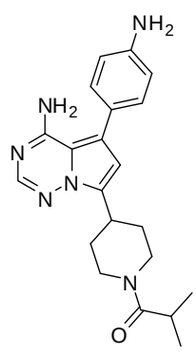


Etapa 1: 1-(4-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona



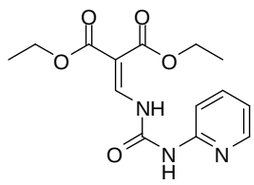
Se agregó Et_3N (1,77 ml, 12,7 mmol) a una mezcla de 5-bromo-7-(piperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (~2 HCl) (939 mg, 2,54 mmol) (del ejemplo 32, etapa 4) en CH_2Cl_2 (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se agregó cloruro de isobutirilo (0,29 ml, 2,80 mmol). Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró, y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 10 % en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (602 mg, 65 %). LCMS calculada para $C_{15}H_{21}BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 366,1. Observada: 366,1.

Etapa 2: 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona



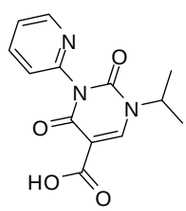
En primer lugar, se purgó con N_2 una mezcla de 1-(4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (400 mg, 1,09 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (251 mg, 1,15 mmol), XPhos Pd G2 (86 mg, 0,11 mmol) y Na_2CO_3 (232 mg, 2,18 mmol) en 1,4-dioxano (7,5 ml)/agua (1,5 ml) y se agitó a 85 ℃ durante 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite (se lavó con EtOAc), se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 10 % en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto como un sólido amarillo (398 mg, 96 %). LCMS calculada para $C_{21}H_{27}N_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 379,2. Observada: 379,2.

Etapa 3: 2-((3-piridin-2-ilureido)metileno)malonato de dietilo



Se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (3,6 mL, 20,8 mmol) a una mezcla de 2-(aminometileno)malonato de dietilo (3,0 g, 16,0 mmol) y 2-isocianatopiridina (2,02 g, 16,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (9,0 mL) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 70 ℃ durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 15 % en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto (3,18 g, 65 %). LCMS calculada para $C_{14}H_{18}N_3O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 308,1. Observada: 308,1.

Etapa 4: Ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



Se agitó una mezcla de 2-((3-(piridin-2-il)ureido)metileno)malonato de dietilo (3,18 g, 10,4 mmol) y NaOEt 2,5 M en EtOH (6,2 mL, 15,5 mmol) en EtOH (25 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó/acidificó con solución de ácido cítrico 1 N (30 mL). Se separó la capa

orgánica y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con 3:1 $CHCl_3$/alcohol isopropílico (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para proveer el producto bruto, 2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo, lo cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{12}H_{12}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 262,1. Observada: 262,2.

Se agitó una mezcla de 2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo bruto de la etapa previa, 2-yodopropano (2,06 mL, 20,7 mmol) y Cs_2CO_3 (10,1 g, 31,0 mmol) en DMF (35 mL) a 70 °C durante 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 3:1 $CHCl_3$/alcohol isopropílico (75 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto bruto, 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{15}H_{18}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 304,1. Observada: 304,1.

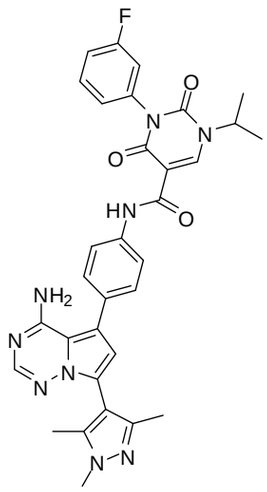
Se agitó una mezcla de 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo bruto de la etapa previa en HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 mL, 82 mmol) y agua (5,0 mL) a 80 °C durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Luego, el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 15 % en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto como un sólido ligeramente amarillo (1,50 g, 47 % en tres etapas). LCMS calculada para $C_{13}H_{14}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 276,1. Observada: 276,1.

Etapa 5: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

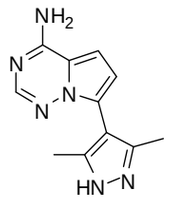
Se agregó Et_3N (0,13 mL, 0,93 mmol) a una mezcla de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (85 mg, 0,31 mmol), 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (129 mg, 0,34 mmol) y HATU (141 mg, 0,37 mmol) en DMF (3,5 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó en Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 10 % en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto, el cual se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada

para $C_{34}H_{38}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 636,3. Observada: 636,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,86 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,63 (ddd, *J* = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (td, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,77 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,41 (tt, *J* = 11,8, 3,5 Hz, 1H), 3,20 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,90 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,69 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,02 (dd, *J* = 30,5, 12,4 Hz, 2H), 1,70 – 1,48 (m, 2H), 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,08 – 0,93 (m, 6H).

Ejemplo 84. *N*-(4-(4-amino-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



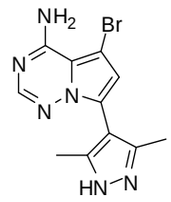
Etapa 1: 7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



Se sometió una mezcla de 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (0,32 g, 1,50 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,425 g, 1,80 mmol), Na_2CO_3 (0,318 g, 3,0 mmol) y XPhos Pd G2 (0,118 g, 0,150 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 ml)/agua (1,0 ml) al vacío y se rellenó con N_2 dos veces y se agitó la reacción a 95 ℃ durante la noche. Luego, la mez cla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó en Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 10 % en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto bruto como un sólido

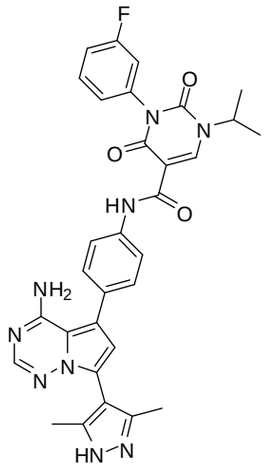
amarillo. LCMS calculada para $C_{11}H_{13}N_6$ $(M+H)^+$: m/z = 229,1. Observada: 229,1.

Etapa 2: 5-bromo-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



Se agregó NBS (0,18 g, 1,0 mmol) a una solución de 7-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (0,23 g, 1,0 mmol) en DMSO (1,0 ml)/MeCN (1,0 ml)/agua (20 µL) a 0 ℃ y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se recolectó el sólido resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proveer el producto. LCMS calculada para $C_{11}H_{12}BrN_6$ $(M+H)^+$: m/z = 307,0. Observada: 307,0.

Etapa 3: N-(4-(4-amino-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



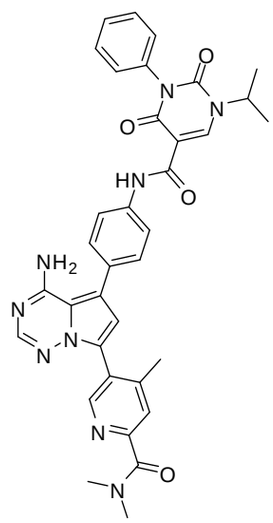
Se sometió a vacío una mezcla de 5-bromo-7-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (0,123 g, 0,40 mmol), 3-(3-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (0,217 g, 0,440 mmol) (preparado conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 61, de la etapa 1 a la etapa 5, con 1-fluoro-3-isocianatobenceno en lugar de isocianatobenceno), Na_2CO_3 (0,085 g, 0,80 mmol) y XPhos Pd G2 (0,031 g, 0,040 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml)/agua (0,4 ml) y se

rellenó dos veces con N_2 y la mezcla de reacción se agitó a 75 ℃ durante l a noche. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeCN (con agua al 5 %, TFA al 0,5 %), se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{31}H_{29}FN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 594,2. Observada: 594,2.

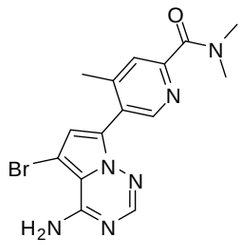
Etapa 4: N-(4-(4-amino-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

Se agregó yoduro de etilo (3,2 µl, 0,051 mmol) a una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(3-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (30,0 mg, 0,051 mmol) y Cs_2CO_3 (32,9 mg, 0,10 mmol) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con MeCN (con agua al 5 %, TFA al 0,5 %), se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{32}H_{31}FN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 608,3. Observada: 608,3.

Ejemplo 85. *N*-(4-(4-amino-7-(6-(dimetilcarbamoil)-4-metilpiridin-3-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



Etapa 1: 5-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-N,N,4-trimetilpicolinamida

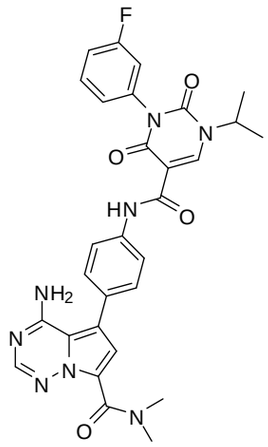


Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 84, de la etapa 1 a la etapa 2, con *N*,*N*,4-trimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida en lugar de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. LCMS calculada para $C_{15}H_{16}BrN_6O$ $(M+H)^+$: m/z = 375,1. Observada: 375,0.

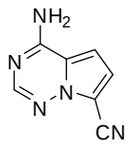
Etapa 2: N-(4-(4-amino-7-(6-(dimetilcarbamoil)-4-metilpiridin-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

Se purgó con N_2 una mezcla de 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (30 mg, 0,063 mmol) (del ejemplo 61, etapa 5), 5-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-*N*,*N*,4-trimetilpicolinamida (26 mg, 0,069 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina - (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (XPhos Pd G2) (5,0 mg, 6,3 µmol) y Na_2CO_3 (13,4 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL)/agua (0,3 mL), y se agitó a 70 ℃ durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{35}H_{34}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 644,3. Observada: 644,3.

Ejemplo 86. 4-amino-5-(4-(3-(3-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)fenil)-N,N-dimetilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida

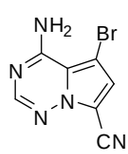


Etapa 1: 4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo



Se agregó *N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametiletilendiamina (40 µL, 0,3 mmol), ZnCN (118 mg, 1,0 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (37 mg, 0,04 mmol) y (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (46 mg, 0,080 mmol) sucesivamente a una solución de 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (210 mg, 1,0 mmol) en DMF (2,0 mL) en un recipiente de microondas. El recipiente se selló, se desgasificó tres veces y se agitó a 160 °C en condiciones de microondas durante 8 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró (se lavó con CH_2Cl_2) y se concentró. El material resultante se lavó con MeCN y se secó para proveer el producto bruto, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_7H_6N_5$ $(M+H)^+$: m/z = 160,1. Observada: 160,0.

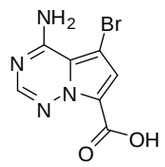
Etapa 2: 4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo



Se agregó NBS (0,117 g, 0,66 mmol) a una solución de 4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo (0,10 g, 0,63 mmol) en DMSO (1,0 mL)/MeCN (0,6 mL)/agua (0,08 mL) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 2 horas. Se agregó agua y se recolectó el sólido resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proveer el producto. LCMS calculada para

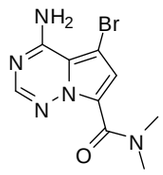
$C_7H_5BrN_5$ $(M+H)^+$: m/z = 238,0. Observada: 238,0.

Etapa 3: Ácido 4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carboxílico



Se agregó HCl 12 M en agua (0,4 mL) a una mezcla de 4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-7-carbonitrilo (50 mg, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 mL). Se agitó la reacción a 95 °C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para dar el producto bruto, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_7H_6BrN_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 257,0. Observada: 257,0.

Etapa 4: 4-amino-5-bromo-N,N-dimetilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida



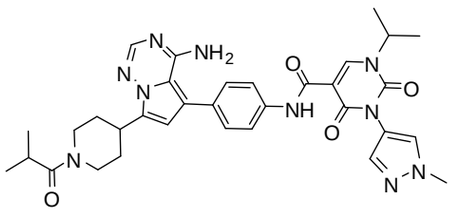
Se agregó dimetilamina 2 M en THF (0,38 mL, 0,75 mmol) a una mezcla de ácido 4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-7-carboxílico (25 mg, 0,097 mmol) y BOP (60 mg, 0,14 mmol) en DMF (1,0 mL), seguido de Et_3N (50 µL, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto, el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_9H_{11}BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 284,0. Observada: 284,0.

Etapa 5: 4-amino-5-(4-(3-(3-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)fenil)-N,N-dimetilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-carboxamida

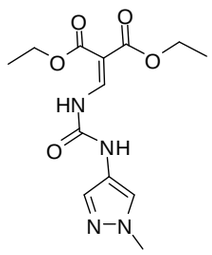
Se sometió a vacío una mezcla de 3-(3-fluorofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (0,020 g, 0,040 mmol) (preparado conforme a una secuencia sintética

análoga a la del ejemplo 61, de la etapa 1 a la etapa 5, con 1-fluoro-3-isocianatobenceno en lugar de isocianatobenceno), 4-amino-5-bromo-*N*,*N*-dimetilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-7-carboxamida (0,016 g, 0,057 mmol), Na_2CO_3 (9,0 mg, 0,085 mmol) y XPhos Pd G2 (3,3 mg, 0,0042 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 mL)/agua (0,1 mL) y se rellenó con N_2 y se agitó a 75 °C durante 5 horas. Luego, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeCN (con agua al 5 %, TFA al 0,5 %), se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{29}H_{28}FN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 571,2. Observada: 571,1.

Ejemplo 87. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

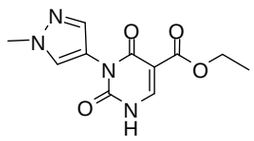


Etapa 1. 2-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ureido)metileno)malonato de dietilo



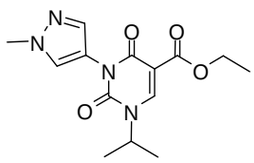
Se agitó una mezcla de 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (0,097 g, 1,0 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,178 g, 1,100 mmol) en DMSO (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agregó 2-(aminometileno)malonato de dietilo (0,187 g, 1,00 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc de 0 % a 100% en hexanos) para proporcionar el producto (0,204 g, 66 %). LCMS calculada para $C_{13}H_{19}N_4O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 311,1. Observada: 311,2.

Etapa 2. 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



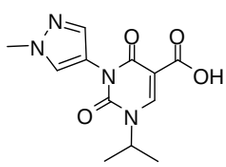
Se agitó una mezcla de NaOEt 2,5 M en EtOH (0,39 mL, 0,99 mmol) y 2-((3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)ureido)metileno)malonato de dietilo (0,204 g, 0,66 mmol) en EtOH (2 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se diluyó con CH_2Cl_2 y se acidificó con HCl 1 N hasta pH ~7. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con 10 % de MeOH enCH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para proveer el producto bruto (0,172 g, 99 %), lo cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{11}H_{13}N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 265,1. Observada: 265,2.

Etapa 3. 1-isopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo



Se agitó una mezcla de 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,172 g, 0,65 mmol), 2-yodopropano (0,13 mL, 1,30 mmol) y Cs_2CO_3 (0,636 g, 1,95 mmol) en DMF (2 mL) a 80 ℃ durante 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró (se lavó con CH_2Cl_2). El filtrado se diluyó con MeOH al 10 % en CH_2Cl_2, se lavó con agua y salmuera, se secó en Na_2SO_4, y se concentró para proporcionar el producto bruto (0,195 g, 98 %), el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{14}H_{19}N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 307,1. Observada: 307,1.

Etapa 4. Ácido 1-isopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico

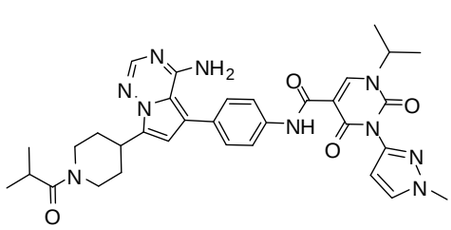


Se agitó una mezcla de 1-isopropil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato de etilo (0,195 g, 0,64 mmol) en HCl 4 M en dioxano (1,27 mL) y agua (0,32 mL) a 80 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (3 mL) y se neutralizó con solución de NaOH 1N hasta pH ~5. Se extrajo la mezcla resultante con MeOH al 10 % en CH_2Cl_2 (3 mL x 3), y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron para proporcionar el producto bruto (0,172 g, 97 %), el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{12}H_{15}N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 279,1. Observada: 279,1.

Etapa 5. N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

Se agregó 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (0,019 g, 0,050 mmol) (del ejemplo 83, etapa 2) y Et_3N (0,021 ml, 0,15 mmol) a una mezcla de ácido 1-isopropil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (0,014 g, 0,050 mmol) y HATU (0,021 g, 0,055 mmol) en DMF (1 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con MeOH, se ajustó con TFA hasta pH ~2, y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{33}H_{39}N_{10}O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 639,3. Observada: 639,3.

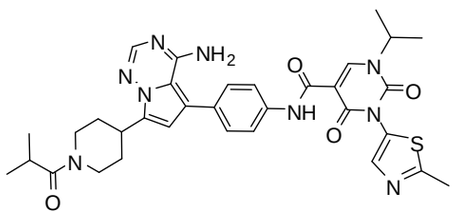
Ejemplo 88. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 87, con 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina en lugar de 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina. Este compuesto se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para

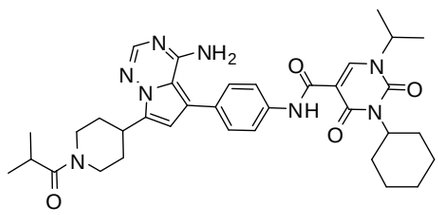
$C_{33}H_{39}N_{10}O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 639,3. Observada: 639,3.

Ejemplo 89. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-3-(2-metiltiazol-5-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

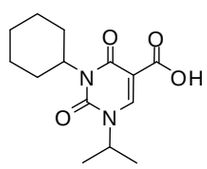


Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 87, con 2-metiltiazol-5-amina en lugar de 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina. Este compuesto se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{33}H_{38}N_9O_4S$ $(M+H)^+$: m/z = 656,3. Observada: 656,3.

Ejemplo 90. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-ciclohexil-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



Etapa 1: Ácido 3-ciclohexil-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



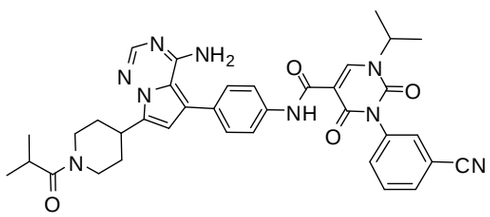
Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 61, etapa 1 a etapa 4 con isocianatociclohexano en lugar de isocianatobenceno. LCMS calculada para $C_{14}H_{21}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 281,2.

Observada: 281,1.

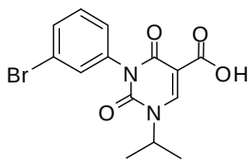
Etapa 2: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-ciclohexil-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

Se agregó 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (0,019 g, 0,050 mmol) (del ejemplo 83, etapa 2) y Et_3N (0,021 ml, 0,15 mmol) a una mezcla de ácido 3-ciclohexil-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (0,014 g, 0,050 mmol) y HATU (0,021 g, 0,055 mmol) en DMF (1 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con MeOH, se ajustó con TFA hasta pH ~2, y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{35}H_{45}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 641,4. Observada: 641,3.

Ejemplo 91. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(3-cianofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

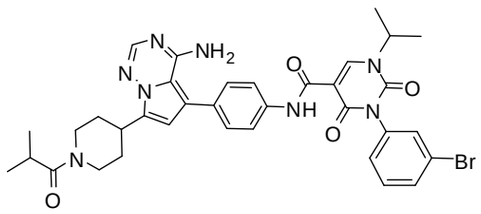


Etapa 1: Ácido 3-(3-bromofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico



Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 61, de la etapa 1 a la etapa 4 con 1-bromo-3-isocianatobenceno en lugar de isocianatobenceno. LCMS calculada para $C_{14}H_{14}BrN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 353,0. Observada: 353,1.

Etapa 2: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(3-bromofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

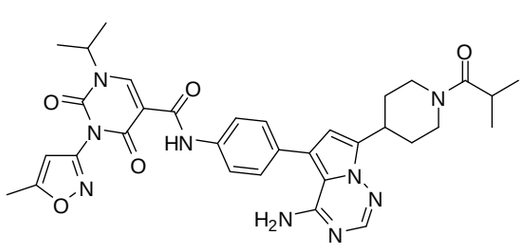


Se agregó 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (0,019 g, 0,050 mmol) (del ejemplo 83, etapa 2) y Et_3N (0,021 ml, 0,150 mmol) a una mezcla de ácido 3-(3-bromofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (0,018 g, 0,050 mmol) y HATU (0,021 g, 0,055 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se agregó agua (4 mL). El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto. LCMS calculada para $C_{35}H_{38}BrN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 713,2. Observada: 713,2.

Etapa 3: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(3-cianofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

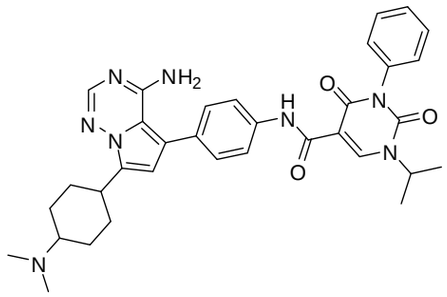
Se desgasificó una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(3-bromofenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (0,036 g, 0,050 mmol), hexacianoferrato(II) de potasio trihidratado (10,5 mg, 0,025 mmol), tBuXPhos Pd G3 (0,32 mg, 0,40 µmol) y KOAc (0,61 mg, 6,3 µmol) en un recipiente sellado con rosca y se recargó con N_2.1,4-dioxano (0,50 mL) y luego se agregó agua (0,50 mL). Se desgasificó nuevamente la mezcla y se cargó con N_2 durante tres ciclos. Luego, se calentó la mezcla de reacción a 100 ℃ durante 1 hora, se enfr ió hasta temperatura ambiente, diluyó con MeOH, se ajustó con TFA hasta pH ~2, y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{36}H_{38}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 660,3. Observada: 660,3.

Ejemplo 92. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-3-(5-metilisoxazol-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

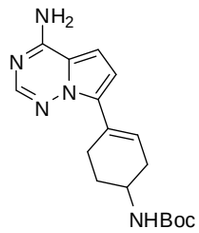


Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a la del ejemplo 87, con 5-metilisoxazol-3-amina en lugar de 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina. Este compuesto se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{33}H_{38}N_9O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 640,3. Observada: 640,3.

Ejemplo 93. *N*-(4-(4-amino-7-(4-(dimetilamino)ciclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

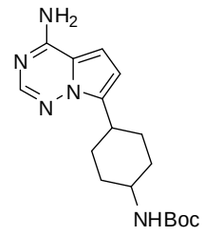


Etapa 1: (4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo



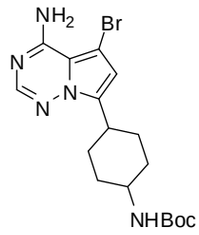
En un recipiente sellado, se desgasificó una mezcla de 7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (300 mg, 1,41 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enilcarbamato de terc-butilo (550 mg, 1,69 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il) paladio(II) (55,4 mg, 0,070 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,35 ml, 4,22 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml)/agua (2,0 ml) y se agitó a 90 ℃ en N_2 durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 10% en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto (400 mg, 86 %). LCMS calculada para $C_{17}H_{24}N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 330,2. Observada: 330,1

Etapa 2: (4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo



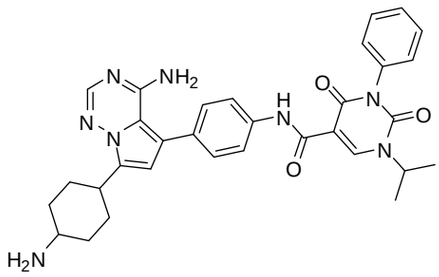
Se agregó Pd/C al 10 % (297 mg) a una mezcla de (4-(4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (460 mg, 1,40 mmol) en MeOH (25 ml). Se agitó la mezcla resultante en 1 atm H_2 (globo). Luego de 22 horas, se agregó Pd/C al 10 % (160 mg) adicionales junto con CH_2Cl_2 (5 mL). Luego, la mezcla de reacción se agitó durante otras 23 horas, se filtró a través de Celite (se lavó con CH_2Cl_2) y se concentró para proporcionar el producto bruto (463 mg), el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{17}H_{26}N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 332,2. Observada: 332,2

Etapa 3: (4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo



Se agregó NBS (249 mg, 1,40 mmol) a una solución de (4-(4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (463 mg, 1,40 mmol) en DMF (15 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó agua a la mezcla de reacción, y el sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto como un sólido amarillo (443 mg), el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{17}H_{25}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 410,1. Observada: 410,1.

Etapa 4: N-(4-(4-amino-7-(4-aminociclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

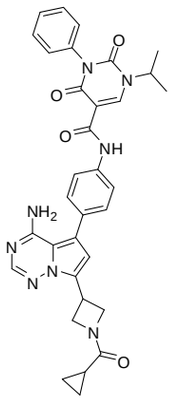


Se agitó una mezcla de (4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (27,0 mg, 0,066 mmol), 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (40,7 mg, 0,086 mmol) (del ejemplo 61, etapa 5), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il) paladio(II) (2,6 mg, 3,3 µmol) y fosfato de potasio tribásico (41,9 mg, 0,197 mmol) en 1,4-dioxano (0,50 mL)/agua (0,10 mL) a 90 °C en N_2 durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. Se separó la fase orgánica y se concentró. Se agregó CH_2Cl_2 (400 uL) y TFA (200 µL) al residuo bruto. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El material bruto se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{32}H_{35}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 579,3. Observada: 579,2.

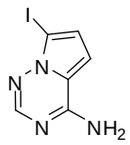
Etapa 5: N-(4-(4-amino-7-(4-(dimetilamino)ciclohexil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 2,05 mmol) a una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(4-aminociclohexil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (15 mg, 0,022 mmol), formaldehído en agua (37 % en peso, 1,6 µL, 0,022 mmol) y Et_3N (12 µL, 0,087 mmol) en THF (0,30 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{34}H_{39}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 607,3, observada: 607,3.

Ejemplo 94. N-(4-(4-amino-7-(1-(ciclopropanocarbonil)azetidin-3-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

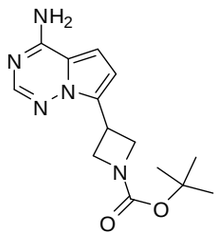


Etapa 1: 7-yodopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina



Se agregó *N*-yodosuccinimida (2,5 g, 11 mmol) a una solución de pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (1,5 g, 11 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente y se agitó la reacción durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y se secó para proporcionar el producto. LCMS calculada para $C_6H_6IN_4$ $(M+H)^+$: m/z = 261,0. Observada: 261,2.

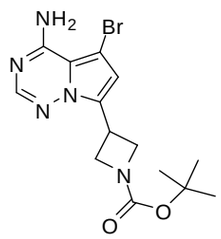
Etapa 2: 3-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se suspendió cinc (0,690 g, 10,5 mmol) con 1,2-dibromoetano (60 µL, 0,70 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 10 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó clorotrimetilsilano (89 µL, 0,70 mmol) y la agitación continuó durante 1 hora. Luego, se agregó una solución de 3-yodoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 8,8 mmol) en DMF (10 mL) y se agitó la mezcla a 40 °C durante 1 hora antes de agregar una mezcla de 7-yodopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (2,4 g, 9,2 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,80 g, 0,88 mmol) y tri-(2-furil)fosfina (0,41 g,

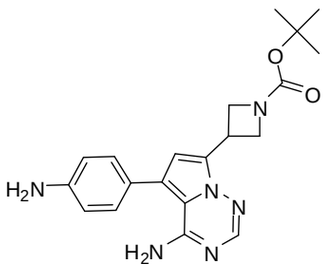
1,8 mmol) en DMF (12 mL). Luego, se agitó la mezcla de reacción a 75 ℃ durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se dividió entre EtOAc y solución de NH_4Cl saturada. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó en $MgSO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 100 % EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto (1,0 g, 39 %). LCMS calculada para $C_{14}H_{20}N_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 290,2. Observada: 290,2.

Etapa 3: 3-(4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se agregó NBS (0,55 g, 3,1 mmol) a una solución de 3-(4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,94 g, 3,2 mmol) en DMSO/MeCN/agua (7,0 mL/3,0 mL/0,2 mL) a 0 ℃ y se a gitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc de 0 % a 100 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado (0,35 g, 29 %). LCMS calculada para $C_{14}H_{19}BrN_5O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 368,1. Observada: 368,0.

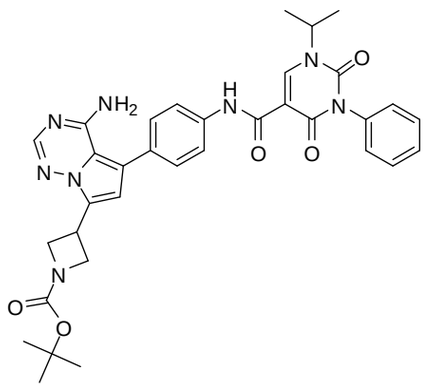
Etapa 4: 3-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se agitó una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,21 g, 0,95 mmol), 3-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 g, 0,95 mmol), Cs_2CO_3 (0,62 g, 1,9 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (0,075 g, 0,095

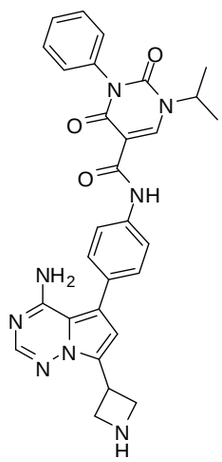
mmol) en 1,4-dioxano/agua a 85 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc de 0 % a 100 % en hexanos) para proporcionar el producto (0,28 g, 77 %). LCMS calculada para $C_{20}H_{25}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 381,2. Observada: 381,3.

Etapa 5: 3-(4-amino-5-(4-(1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se agregó Et_3N (0,10 mL, 0,74 mmol), seguido de HATU (0,17 g, 0,44 mmol), a una mezcla de 3-[4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,37 mmol) y ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxílico (110 mg, 0,40 mmol) (del ejemplo 61, etapa 4) en DMF (3,0 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para obtener el producto. LCMS calculada para $C_{34}H_{37}N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 637,3. Observada: 637,2.

Etapa 6: N-(4-(4-amino-7-(azetidin-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



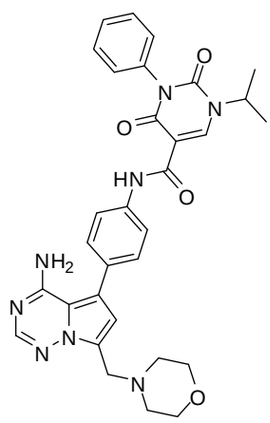
Se trató 3-(4-amino-5-(4-(1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-

carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,25g, 0,39 mmol) con HCl 4 M en 1,4-dioxana (0,098 mL, 0,39 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto. LCMS calculada para $C_{29}H_{29}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 537,2. Observada: 537,2.

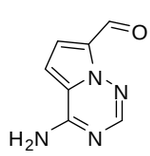
Etapa 7: N-(4-(4-amino-7-(1-(ciclopropanocarbonil)azetidin-3-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

Se agregó cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,3 mg, 0,012 mmol) a una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(azetidin-3-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (0,0055g, 10,3 µmol) y Et_3N (2,86 µl, 0,020 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{33}H_{33}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 605,3. Observada: 605,2.

Ejemplo 95. *N*-(4-(4-amino-7-(morfolinometil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



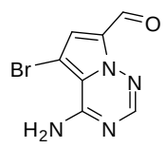
Etapa 1: 4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carbaldehído



Se agregó $POCl_3$ (3,47 mL, 37,3 mmol) a una solución de pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (1,0 g, 7,45 mmol) en DMF (15 mL) a 0 ℃. L uego, la mezcla de reacción se

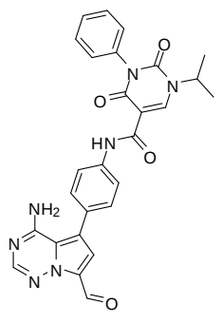
agitó a 60 °C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con solución $NaHCO_3$ saturada, y se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 15 % en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto (200 mg, 16 %). LCMS calculada para $C_7H_7N_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 163,1. Observada: 163,1.

Etapa 2: 4-amino-5-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-carbaldehído



Se agregó 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (212 mg, 0,74 mmol) en partes a una solución de 4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-7-carbaldehído (200 mg, 1,23 mmol) en THF (6,0 ml) a temperatura ambiente. Luego, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con agua (30 mL)/EtOAc (30 mL). La capa orgánica se separó, se levó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el producto (127 mg, 43 %), el que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculada para $C_7H_6BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z = 241,0. Observada: 241,0.

Etapa 3: N-(4-(4-amino-7-formilpirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



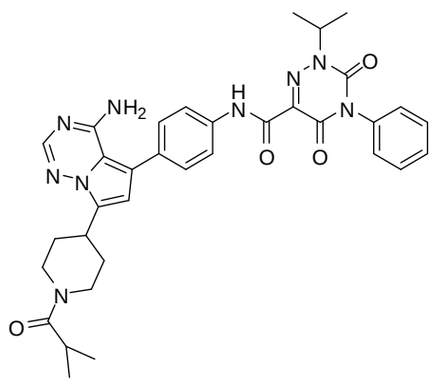
Se purgó con N_2 una mezcla de 4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazina-7-carbaldehído (126 mg, 0,52 mmol), 1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-*N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (248 mg, 0,52 mmol) (del ejemplo 61, etapa 5), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos Pd G2) (41 mg, 0,052 mmol) y Na_2CO_3 (111 mg, 1,04 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 mL)/agua (1,0 mL), y se agitó a 70 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta

temperatura ambiente, y se diluyó con agua (30 mL)/EtOAc (30 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 15 % en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto (266 mg, 100%). LCMS calculada para $C_{27}H_{24}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 510,2. Observada: 510,2.

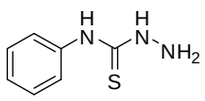
Etapa 4: N-(4-(4-amino-7-(morfolinometil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0,20 mmol) a una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-formilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (20 mg, 0,039 mmol), morfolina (0,017 mL, 0,20 mmol) y ácido acético (0,011 mL, 0,20 mmol) en $ClCH_2CH_2Cl$ (1,5 mL) a temperatura ambiente. Entonces, se agitó la mezcla de reacción a 50 ℃ durante 15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con MeOH y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como un sólido blanco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{31}H_{33}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 581,3. Observada: 581,3.

Ejemplo 96. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-2-isopropil-3,5-dioxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carboxamida



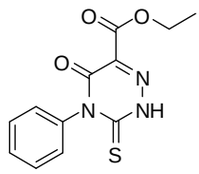
Etapa 1: N-fenilhidrazincarbotioamida



Se agregó isotiocianatobenceno (3,4 mL) a una solución agitada de hidrato de hidrazina (1,7 g, 34 mmol) en alcohol isopropílico (300 mL) a temperatura ambiente.

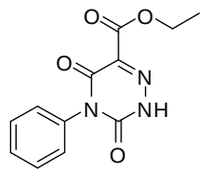
Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con isopropanol y se secó para obtener el producto (4,8 g). LCMS calculada para $C_7H_{10}N_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 168,1. Observada: 168,1.

Etapa 2: 5-oxo-4-fenil-3-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo



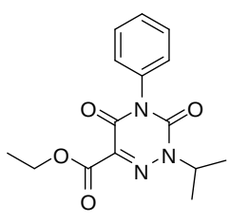
Se sometió a reflujo una mezcla de ácido propandioico, oxo, dietiléster (5,0 mL, 33 mmol) y *N*-fenilhidrazincarbotioamida (5,5 g, 33 mmol) en EtOH (100 mL) durante 3 días. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH frío y se secó para obtener el producto (6 g, 66 %). LCMS calculada para $C_{12}H_{12}N_3O_3$ S $(M+H)^+$: m/z = 278,1. Observada: 278,2.

Etapa 3: 3,5-dioxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo



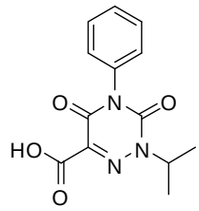
Se agitó una mezcla de 5-oxo-4-fenil-3-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo (6,0 g, 22 mmol), H_2O_2 (30 % en peso en agua, 6,4 mL) y ácido acético (20 mL) en DMF (60 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El sólido resultante se trituró con éter para obtener el producto. LCMS calculada para $C_{12}H_{12}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 262,1. Observada: 262,2.

Etapa 4: 2-isopropil-3,5-dioxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo



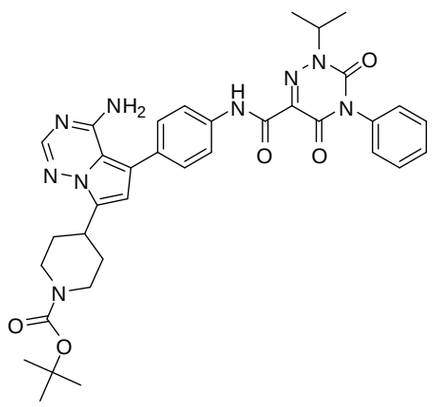
Se agregó yoduro de isopropilo (0,46 mL, 4,6 mmol) a una mezcla de 3,5-dioxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo (0,6 g, 2 mmol) y K_2CO_3 (0,95 g, 6,9 mmol) en DMF (7 mL). La mezcla de reacción se agitó a 65 ℃ durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4, y se concentró para obtener el producto. LCMS calculada para $C_{15}H_{18}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 304,1. Observada: 304,1.

Etapa 5: Ácido 2-isopropil-3,5-dioxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carboxílico



Una mezcla de 2-isopropil-3,5-dioxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,4 mmol) y agua (1,0 mL) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 70 ℃ durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas en $MgSO_4$ y se concentraron para obtener el producto deseado. LCMS calculada para $C_{13}H_{14}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 276,1. Observada: 276,0

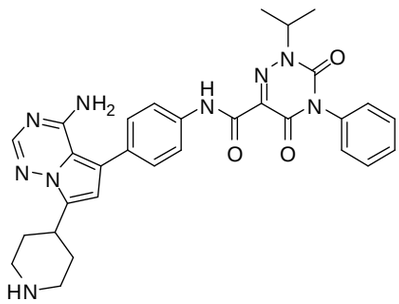
Etapa 6: 4-[4-amino-5-(4-{[(2-isopropil-3,5-dioxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)carbonil]amino}fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se agregó Et_3N (77 µL, 0,55 mmol), seguido de HATU (0,168 g, 0,44 mmol), a una mezcla de 4-[4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-

carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,37 mmol) (del ejemplo 107, etapa 4) y ácido 2-isopropil-3,5-dioxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carboxílico (101 mg, 0,37 mmol) en DMF (1,7 mL) . Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para obtener el producto (0,2 g, 80 %). LCMS calculada para $C_{35}H_{40}N_9O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 666,3. Observada: 666,2.

Etapa 7: N-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-2-isopropil-3,5-dioxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carboxamida

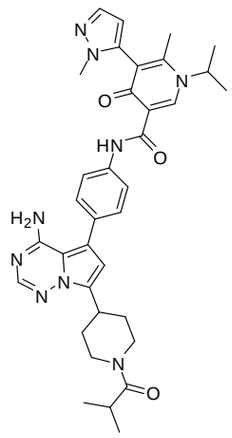


Se agregó HCl 4M en 1,4-dioxano (0,71 mL, 2,8 mmol) a una mezcla de 4-[4-amino-5-(4-{[(2-isopropil-3,5-dioxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)carbonil]amino}fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 (0,47 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró para obtener el producto (0,17 g, 100 %). LCMS calculada para $C_{30}H_{32}N_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 566,3. Observada: 566,2.

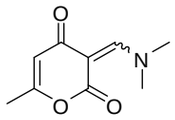
Etapa 8: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-2-isopropil-3,5-dioxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carboxamida

Se agregó cloruro de isobutirilo (0,0044 g, 0,041 mmol) a una solución de *N*-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-2-isopropil-3,5-dioxo-4-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-6-carboxamida (20 mg, 0,03 mmol) y Et_3N (24 µL, 0,17 mmol) en CH_2Cl_2 (1,1 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y se purificó directamente mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{34}H_{38}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 636,3. Observada: 636,3.

Ejemplo 97. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida

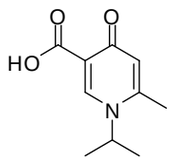


Etapa 1: (E/Z)-3-((dimetilamino)metileno)-6-metil-2H-piran-2,4(3H)-diona



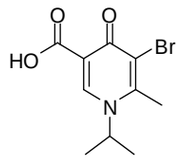
A una solución de 6-metil-2*H*-piran-2,4(3*H*)-diona (13 g, 103 mmol) en tolueno (30 mL) se agregó acetal dimetílico de *N,N*-dimetilformamida (15 mL, 113 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas y se concentró para producir un sólido rojo que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculada para $C_9H_{12}NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 182,1. Observada: 182,1.

Etapa 2: ácido 1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico



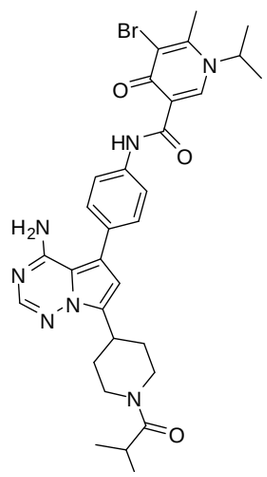
Se agregó (*E/Z*)-3-((dimetilamino)metileno)-6-metil-2*H*-piran-2,4(3*H*)-diona (2,0 g, 11,0 mmol), propan-2-amina (1,41 mL, 16,6 mmol) y *terc*-butóxido sódico (1,57 g, 16,3 mmol) en EtOH (80 mL) a un matraz de fondo redondo de 250 mL. Se equipó el matraz de fondo redondo con un condensador de aire y la mezcla resultante se agitó a 90 ℃ durante 18 horas, se enfrió a temperatura a mbiente, se concentró y se trató con agua y CH_2Cl_2. Se acidificó la solución con HCl 4 N y tras la separación se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto bruto, el que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculada para $C_{10}H_{14}NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 196,1. Observada: 196,1.

Etapa 3: Ácido 5-bromo-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico



Se agregó NBS (295 mg, 1,66 mmol) a una solución de ácido 1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (219 mg, 1,12 mmol) en DCE (5 mL) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua y, tras la separación, se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto bruto, el que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculada para $C_{10}H_{13}BrNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 274,0. Observada: 274,0.

Etapa 4: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

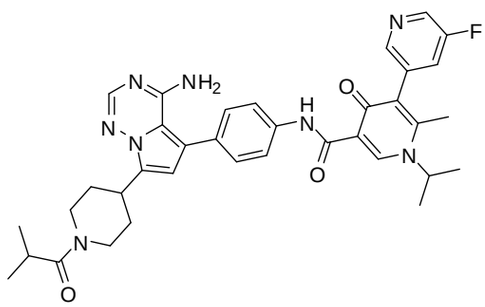


Se agregó DIPEA (0,24 mL, 1,41 mmol) y 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (213 mg, 0,56 mmol) (del ejemplo 83, etapa 2) a una solución de ácido 5-bromo-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (154 mg, 0,56 mmol) y HATU (256 mg, 0,67 mmol) en DCE (5 mL). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche y se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 100 % EtOAc en hexanos) para obtener el producto. LCMS calculada para $C_{31}H_{37}BrN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 634,2. Observada: 634,2.

Etapa 5: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Se desgasificó una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida (62 mg, 0,098 mmol), ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borónico (61,5 mg, 0,489 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il) paladio(II) (Xphos Pd G2) (11,53 mg, 0,015 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,024 ml, 0,29 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) y agua (0,40 ml) y se purgó con N_2 varias veces antes de calentarla en un recipiente sellado a 90 ℃ durante la noche. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{35}H_{42}N_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 636,3. Observada: 636,4. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,87 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,21 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42 (dd, *J* = 11,9, 3,7 Hz, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,77 – 2,64 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,13 – 1,96 (m, 2H), 1,71 – 1,58 (m, 1H), 1,58 – 1,47 (m, 7H), 1,08 – 0,97 (m, 6H).

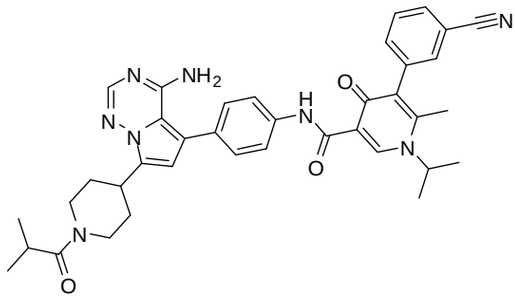
Ejemplo 98. *N*-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5'-fluoro-1-isopropil-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la del ejemplo 97 con ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico en lugar de ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borónico. Este compuesto se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{36}H_{40}FN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 651,3. Observada: 651,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,86 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H),

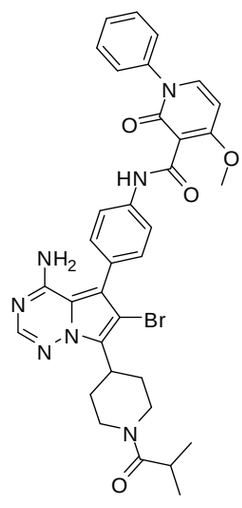
8,08 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,53 (m, 7H), 1,02 (m, 6H).

Ejemplo 99. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-(3-cianofenil)-1-isopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxamida

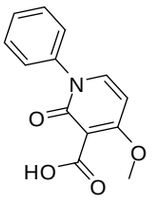


Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la del ejemplo 97 con ácido (3-cianofenil)borónico en lugar de ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borónico. Este compuesto se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{38}H_{41}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 657,3, observada: 657,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,77 – 2,61 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,13 – 1,89 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,52 (m, 7H), 1,02 (m, 6H).

Ejemplo 100. *N*-(4-(4-amino-6-bromo-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-4-metoxi-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

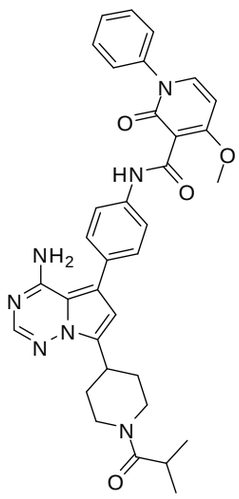


Etapa 1: Ácido 4-metoxi-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



Se trató una mezcla de ácido 4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1,40 g, 8,28 mmol) (de Enamine Ltd.), ácido fenilborónico (4,04 g, 33,1 mmol), tamices moleculares de 4Å activados (2,59 g) y acetato de cobre (II) (4,51 g, 24,8 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) con piridina (2,68 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 100 % en EtOAc) para obtener el producto como un polvo verdoso claro (244 mg, 12 %). LCMS calculada para $C_{13}H_{12}NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 246,1. Observada: 246,1.

Etapa 2: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-4-metoxi-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



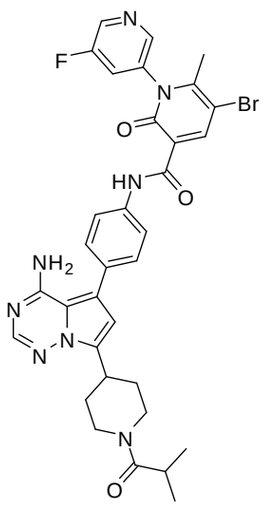
A una mezcla de ácido 4-metoxi-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (35 mg, 0,14 mmol) y 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (59,4 mg, 0,16 mmol) (del ejemplo 83, etapa 2) en DMF (571 µl) se le agregó Et_3N (60 µl), seguido por HATU (109 mg, 0,29 mmol). Luego, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró, y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH de 0 % a 30% en EtOAc) para proporcionar el producto deseado como un polvo amarillo claro (70

mg, 81 %). LCMS calculada para $C_{34}H_{36}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 606,3. Observada: 606,3.

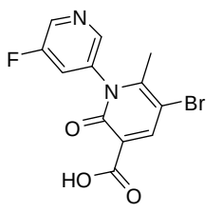
Etapa 3: N-(4-(4-amino-6-bromo-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-4-metoxi-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Se agregó NBS (19 mg, 0,11 mmol) a una solución de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-4-metoxi-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (61 mg, 0,10 mmol) en DMF (403 µL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos, se diluyó con EtOAc/THF, se filtró, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera, y se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El material bruto se purificó a través de LC/MS preparativa a pH 10 (MeCN/agua con NH_4OH) para proporcionar el producto como un polvo blancuzco. LCMS calculada para $C_{34}H_{35}BrN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 684,2. Observada: 684,2.

Ejemplo 101. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-1-(5-fluoropiridin-3-il)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



Etapa 1: Ácido 5-bromo-5'-fluoro-6-metil-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-3-carboxílico

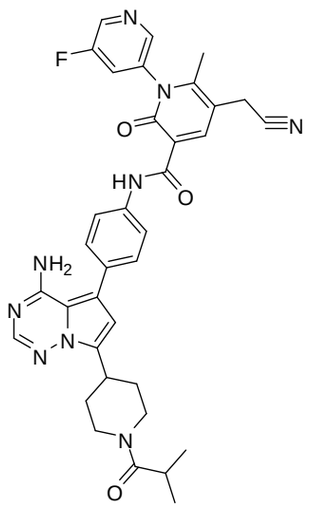


Se disolvió 5-bromo-5'-fluoro-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,82 mmol) (de Affinity Research Chemicals) en THF (10 mL) y etanol (6,7 mL). Luego, se trató la mezcla con NaOH 1 M en agua (11 mL), y se agitó la mezcla de reacción a 25 ℃ durante 20 minutos. La mezcla resultante se neutralizó con solución de HCl 12 M hasta pH 6~7 y se removieron los solventes orgánicos al vacío. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el producto como un polvo marrón claro (975 mg). LCMS calculada para $C_{12}H_9BrFN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 327,0. Observada: 327,0.

Etapa 2: N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-5'-fluoro-6-metil-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida

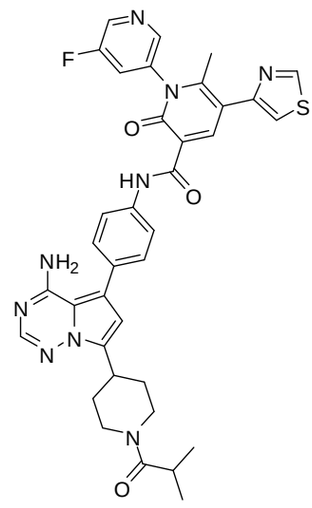
A una mezcla de ácido 5-bromo-5'-fluoro-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxílico (38 mg, 0,069 mmol) y 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (25 mg, 0,066 mmol) (del ejemplo 83, etapa 2) en DMF (264 µl) se le agregó Et_3N (28 µl), seguido por HATU (50 mg, 0,13 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos y el material bruto se purificó el producto bruto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como un polvo blancuzco (sal de TFA). LCMS calculada para $C_{33}H_{33}BrFN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 687,2. Observada: 687,2. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 8,12 (dt, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,42 (tt, *J* = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 3,21 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,91 (dt, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (dd, *J* = 30,5, 13,5 Hz, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,05 – 0,99 (m, 6H).

Ejemplo 102. *N*-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-(cianometil)-5'-fluoro-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida



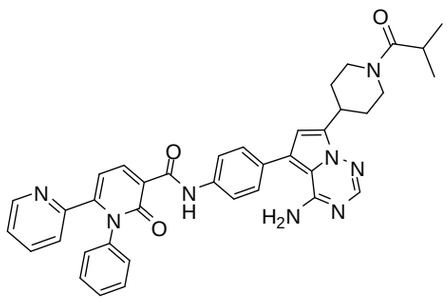
A una mezcla agitada de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-5'-fluoro-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida (8,0 mg, 0,012 mmol) (del ejemplo 101, etapa 2), ácido isoxazol-4-ilborónico (2,0 mg, 0,02 mmol), 1,4-dioxano (200 µL), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (4,5 mL) y agua (40 µL), se agregó $Pd(tBu_3)_2$ (3,0 mg, 5,8 µmol). Luego, la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 60 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DMF y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 10 (MeCN/agua con NH_4OH) para obtener el producto como un polvo blancuzco. LCMS calculada para $C_{35}H_{35}FN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 648,3. Observada: 648,3.

Ejemplo 103. *N*-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5'-fluoro-6-metil-2-oxo-5-(tiazol-4-il)-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida

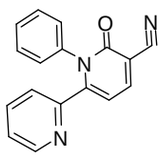


A una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-5'-fluoro-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida (8,0 mg, 0,012 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (2,7 mg, 2,3 µmol) en tolueno (0,30 mL) se agregó 4-(tributilestannil)tiazol (8,7 mg, 0,023 mmol). Se selló la mezcla de reacción en un recipiente de microondas, se sometió a vacío y se rellenó con N_2 varias veces, y se calentó a 120 °C durante 20 horas. La mezcla de rea cción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se purificó el material bruto mediante LC/MS preparativa a pH 10 (MeCN/agua con NH_4OH) para obtener el producto como un polvo blancuzco. LCMS calculada para $C_{36}H_{35}FN_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z = 692,3. Observada: 692,3.

Ejemplo 104. *N*-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-[2,2'-bipiridin]-5-carboxamida

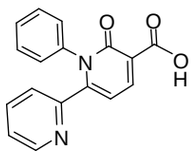


Etapa 1: 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo



Se calentó una mezcla de 2-ciano-*N*-fenilacetamida (1,60 g, 10,0 mmol), 3-(dimetilamino)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (1,94 g, 11,0 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0,98 mL, 10,0 mmol) en EtOH (20 mL) a 90 °C durante la noche. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se dividió entre CH_2Cl_2 (60 mL) y solución de HCl 2 M (20 mL). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó en $MgSO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (20 % a 100 % EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto (1,25 g, 46 %). LCMS calculada para $C_{17}H_{12}N_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 274,1. Observada: 274,2.

Etapa 2: Ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-[2,2'-bipiridini]-5-carboxílico

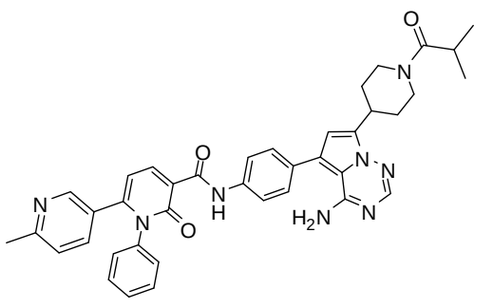


Se calentó 6-Oxo-1-fenil-1,6-dihidro-[2,2'-bipiridin]-5-carbonitrilo (0,20 g, 0,73 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (1,5 mL) y agua (1,5 mL) a 120 ℃ durante 3 horas. Tras enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con cuidado a 0 ℃ con solución de NaOH al 10 % hasta pH ~7. Se extrajo la mezcla resultante con 9:1 CH_2Cl_2/MeOH (5 mL x 3), y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, y se concentraron para proporcionar el producto bruto (0,19 g, 89%), el cual se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{17}H_{13}N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 293,1. Observada: 293,1.

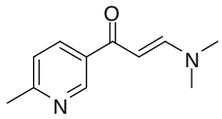
Etapa 3: N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-[2,2'-bipiridin]-5-carboxamida

Se agregó 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (0,019 g, 0,0500 mmol) (del ejemplo 83, etapa 2) y Et_3N (0,021 ml, 0,15 mmol) a una mezcla de ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-[2,2'-bipiridina]-5-carboxílico (0,015 g, 0,050 mmol) y HATU (0,021 g, 0,055 mmol) en DMF (3 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la finalización, se diluyó con MeOH, se ajustó con TFA hasta pH ~2, y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para proporcionar el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{38}H_{37}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 653,3. Observada: 653,3.

Ejemplo 105. *N*-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6'-metil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-carboxamida



Etapa 1: 3-(dimetilamino)-1-(6-metilpiridin-3-il)prop-2-en-1-ona

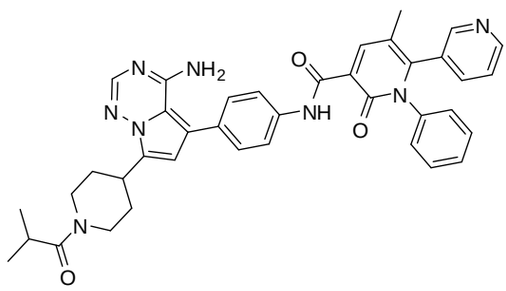


Se calentó una mezcla de 1-(6-metilpiridin-3-il)etan-1-ona (2,50 g, 18,5 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N*,*N*-dimetilmetanamina (4,41 g, 37,0 mmol) a 100 ℃ durante 8 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se trituró con éter. Luego, se recolectó el sólido mediante filtración y se lavó con éter para proporcionar el producto bruto (2,75 g, 78 %). LCMS calculada para $C_{11}H_{15}N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 191,1. Observada: 191,1.

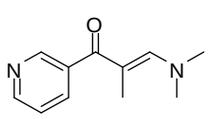
Etapa 2: N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6'-metil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxamida

Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a las del ejemplo 104, de la etapa 1 a la etapa 3, con 3-(dimetilamino)-1-(6-metilpiridin-3-il)prop-2-en-1-ona en lugar de 3-(dimetilamino)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{39}H_{39}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 667,3. Observada: 667,3.

Ejemplo 106. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-metil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-carboxamida



Etapa 1: 3-(dimetilamino)-2-metil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona

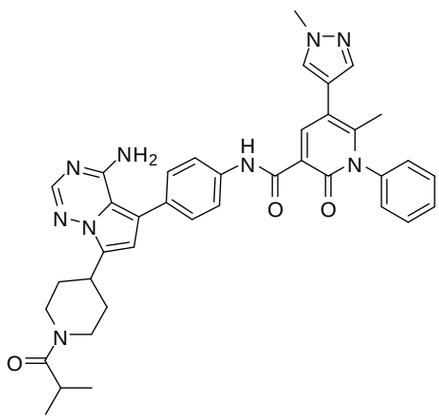


Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a las del ejemplo 105, etapa 1, con 1-(piridin-3-il)propan-1-ona en lugar de 1-(6-metilpiridin-3-il)etan-1-ona. LCMS calculada para $C_{11}H_{15}N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 191,1. Observada: 191,1.

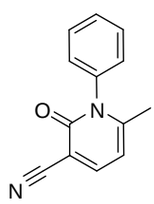
Etapa 2: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-metil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5-carboxamida

Este compuesto se preparó conforme a una secuencia sintética análoga a las del ejemplo 104, de la etapa 1 a la etapa 3, con 3-(dimetilamino)-2-metil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona en lugar de 3-(dimetilamino)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{39}H_{39}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 667,3. Observada: 667,3.

Ejemplo 107. *N*-{4-[4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



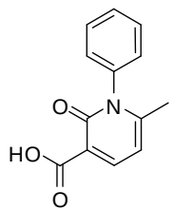
Etapa 1: 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo



Se agregó DABCO (3,50 g, 31,2 mmol) a una mezcla de 2-ciano-*N*-fenilacetamida (5,0 g, 31,2 mmol) y 4-metoxi-3-buteno-2-ona (6,2 g, 62 mmol) en 2-(2-metoxietoxi)etanol (75 mL). Se agitó la mezcla resultante a 120 ℃ durante la noche,

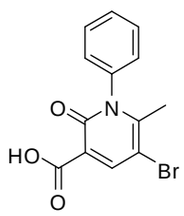
se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se dividió el material resultante entre soluciones de CH_2Cl_2 (300 mL) y HCl 2 M (100 mL). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, se concentró y se le agregó EtOAc. Se agitó la mezcla durante 30 minutos y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para obtener el producto (3,17 g). Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna (20 % a 90 % EtOAc en hexanos) para obtener 1,58 g adicionales del producto como un sólido marrón (72 % combinado). LCMS calculada para $C_{13}H_{11}N_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 211,1. Observada: 211,1.

Etapa 2: ácido 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



Se agitó una mezcla de 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (3,17 g, 15,1 mmol) y KOH (3,47 g, 61,8 mmol) en EtOH (34 mL)/agua (8,0 mL) a 90 °C durante 46 horas. Se evaporó el EtOH y la mezcla resultante se diluyó con agua y se lavó con CH_2Cl_2. Luego, se acidificó la capa acuosa con HCl 2 N y se extrajo con CH_2Cl_2. Se secaron las capas orgánicas combinadas en $MgSO_4$ y se concentraron para obtener el producto (2,2 g, 64 %). LCMS calculada para $C_{13}H_{12}NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 230,1. Observada: 230,1.

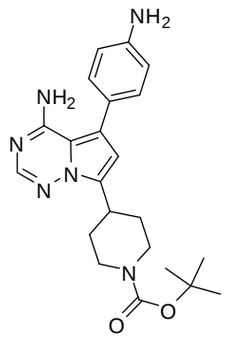
Etapa 3: ácido 5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



Se agregó NBS (1,70 g, 9,55 mmol) a una solución de ácido 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (2,20 g, 9,6 mmol) en DMF (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se le agregó NBS (300 mg) y se agitó durante la noche. Entonces, se agregó agua (100 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C y se continuó agitando durante 20 minutos. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto como un sólido tostado (2,4 g, 81 %). LCMS calculada para $C_{13}H_{11}BrNO_3$

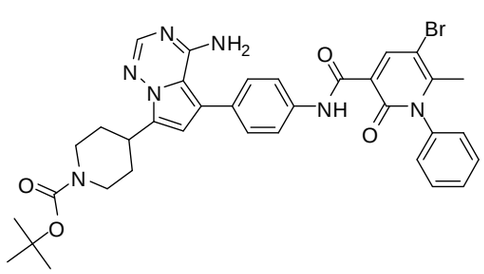
$(M+H)^+$: m/z = 308,0. Observada: 308,0.

Etapa 4: 4-[4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1 mmol) (del ejemplo 32, etapa 3), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (265 mg, 1,21 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (39,7 mg, 0,051 mmol) y fosfato de potasio (643 mg, 3,03 mmol) en 1,4-dioxano (9 mL)/agua (1,6 mL) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 90 ℃ durante la noche. Se enfr ió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró en Celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (10 % a 100 % EtOAc en hexanos y luego, 10 % en MeOH en EtOAc) para obtener el producto (200 mg, 50 %). LCMS calculada para $C_{22}H_{29}N_6O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 409,2. Observada: 409,2.

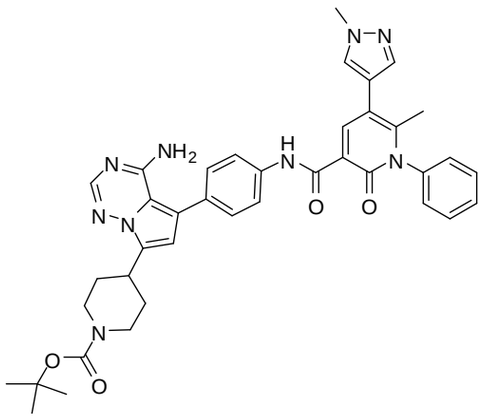
Etapa 5: 4-[4-amino-5-(4-{[(5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino}fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una mezcla de 4-[4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,25 mmol) y ácido 5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (75 mg, 0,25 mmol) en DMF (1,5 mL) se agregó Et_3N

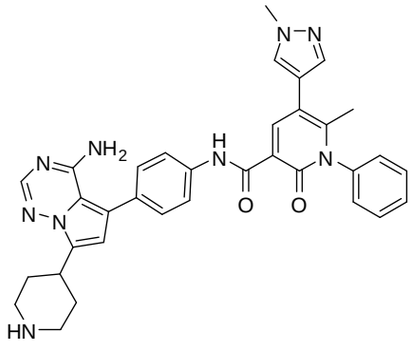
(51 uL, 0,37 mmol), seguido de HATU (112 mg, 0,29 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche, se le agregó agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas en Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (10 % a 80 % EtOAc en hexanos y luego, 10 % MeOH en EtOAc) para obtener el producto (95 mg, 56 %). LCMS calculada para $C_{35}H_{37}BrN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 698,2. Observada: 698,3.

Etapa 6: 4-{4-amino-5-[4-({[6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 4-[4-amino-5-(4-{[(5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino}fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]piperidie-1-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 0,14 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo (34,0 mg, 0,16 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (5,3 mg, 0,0068 mmol) y fosfato de potasio (87 mg, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (1,3 mL)/agua (0,30 mL) se desgasificó con N_2 y se agitó a 90 ℃ durante 3 horas. La mezcla resulta nte se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2/agua y se filtró en Celite. Se separó la capa orgánica y se concentró para obtener el producto en bruto (88 mg), el que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculada para $C_{39}H_{42}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 700,3. Observada: 700,4.

Etapa 7: N-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

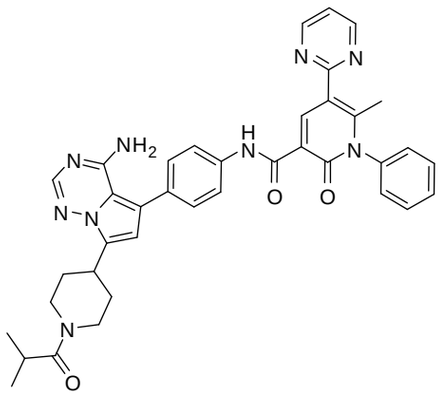


Se agregó TFA (1 mL) a una solución de 4-{4-amino-5-[4-({[6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il]carbonil}amino)fenil]pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (87 mg, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se secó para obtener el producto (90 mg) como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{34}H_{34}N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 600,3, observada: 600,2.

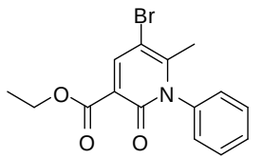
Etapa 8: N-{4-[4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropyridin-3-carboxamida

Se agregó cloruro de isobutirilo (12 uL, 0,11 mmol) a una mezcla de *N*-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (60 mg, 0,084 mmol) y Et_3N (59 uL, 0,42 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL). Se agitó la mezcla resultante durante 90 minutos y se purificó directamente mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{38}H_{40}N_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 670,3, observada: 670,2. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,64 – 7,59 (m, 3H), 7.,57 – 7,52 (m, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,43 – 3,34 (m, 1H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 2,89 (hept., *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (dd, *J* = 32,4, 13,2 Hz, 2H), 1,56 (dd, *J* = 72,6, 9,9 Hz, 2H), 1,03 – 0,97 (m, 6H).

Ejemplo 108. *N*-{4-[4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-6-metil-2-oxo-1-fenil-5-pirimidin-2-il-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

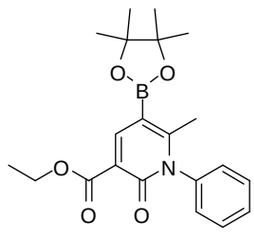


Etapa 1: 5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



Se calentó a reflujo una mezcla de ácido 5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1,0 g, 3,24 mmol) (ejemplo 107, etapa 3) y ácido sulfúrico (180 uL, 3,4 mmol) en EtOH (60 mL) durante 3 días, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se disolvió el residuo resultante en CH_2Cl_2, se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada, se secó en $MgSO_4$ y se concentró para obtener el producto como un sólido marrón (1 g). LCMS calculada para $C_{15}H_{15}BrNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 336,0, observada: 336,1.

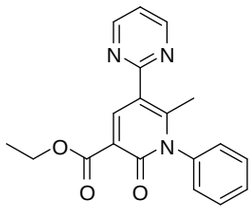
Etapa 2: 6-metil-2-oxo-1-fenil-5-(4,4,5,5-tetramethil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (520 mg, 1,5 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (786 mg, 3,09 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (57 mg, 0,077 mmol) y acetato de potasio (455 mg, 4,64 mmol) en 1,4-dioxano (13 mL) se desgasificó con N_2 durante 5 minutos y luego, se agitó a 90 ℃ durante 17 horas, se

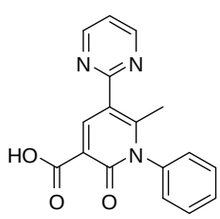
enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite (lavado con EtOAc). Se lavó el filtrado con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna (15 % a 65 % EtOAc en hexanos) para obtener el producto (168 mg, 28 %). LCMS calculada para $C_{21}H_{27}BNO_5$ $(M+H)^+$: m/z = 384,2, observada: 384,2.

Etapa 3: 6-metil-2-oxo-1-fenil-5-pirimidin-2-il-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



Se agitó una mezcla de 6-metil-2-oxo-1-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (168 mg, 0,44 mmol), 2-bromopirimidina (83,6 mg, 0,53 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (17 mg, 0,022 mmol) y fosfato de potasio (279 mg, 1,32 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL)/agua (1 mL) en un frasco para microondas sellado a 90 °C durante 2,5 horas. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2/agua y se filtró a través de Celite. Se separó la capa orgánica y se concentró para obtener el producto en bruto (127 mg, 86 %), el que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculada para $C_{19}H_{18}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 336,1, observada: 336,1.

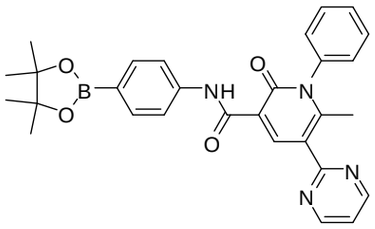
Etapa 4: ácido 6-metil-2-oxo-1-fenil-5-pirimidin-2-il-1,2-dihidropiridin-3-carboxílicílico



Se agregó hidróxido de litio monohidratado (79 mg, 1,89 mmol) a una solución de 6-metil-2-oxo-1-fenil-5-pirimidin-2-il-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (127 mg, 0,38 mmol) en MeOH (2 mL)/agua (0,4 mL). Se agitó la mezcla resultante a 40 °C durante 3 horas y se evaporó MeOH. Dicha mezcla se acidificó con solución de HCl 1 N y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó

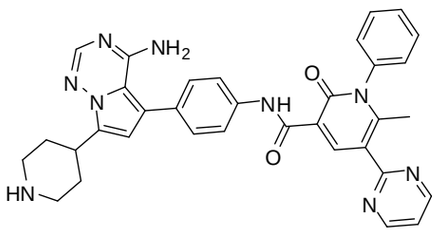
para obtener el producto (80 mg, 70 %). LCMS calculada para $C_{17}H_{14}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 308,1, observada: 308,0.

Etapa 5: 6-metil-2-oxo-1-fenil-5-pirimidin-2-il-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



A una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (57 mg, 0,26 mmol) y ácido 6-metil-2-oxo-1-fenil-5-pirimidin-2-il-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (80 mg, 0,3 mmol) en DMF (1,6 mL) se agregó Et_3N (54 uL, 0,390 mmol), seguido de HATU (119 mg, 0,31 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche, se le agregó agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto como un sólido blanco (103 mg, 78 %). LCMS calculada para $C_{29}H_{30}BN_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 509,2, observada: 509,2.

Etapa 6: N-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-5-(pirimidin-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



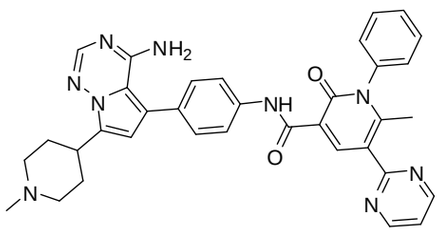
Una mezcla de 4-(4-amino-5-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (21 mg, 0,053 mmol) (del ejemplo 32, etapa 3), 6-metil-2-oxo-1-fenil-5-pirimidin-2-il-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (32 mg, 0,064 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (2,0 mg, 0,0027 mmol) y fosfato de potasio (34 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (0,65 mL)/agua (0,1 mL) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 90 ℃ durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2/agua y se filtró en Celite. La capa orgánica se separó, se concentró y se le

agregaron CH_2Cl_2 (0,4 mL) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (120 uL, 0,48 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró para obtener el producto en bruto (30 mg), el que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculada para $C_{34}H_{32}N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 598,3, observada: 598,2.

Etapa 7: N-{4-[4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-6-metil-2-oxo-1-fenil-5-pirimidin-2-il-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencias de síntesis análoga a la de la etapa 8 del ejemplo 107 con *N*-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-5-(pirimidin-2-il)-1,2-dihidropyridin-3-carboxamida en lugar de *N*-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{38}H_{38}N_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 668,3, observada: 668,2. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,48 – 3,33 (m, 1H), 3,19 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,89 (hept., *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,01 (dd, *J* = 30,0, 12,2 Hz, 2H), 1,56 (dd, *J* = 74,3, 9,4 Hz, 2H), 1,00 (d, *J* = 3,9 Hz, 6H).

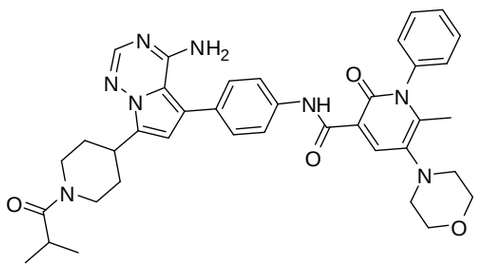
Ejemplo 109. *N*-{4-[4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-6-metil-2-oxo-1-fenil-5-pirimidin-2-il-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



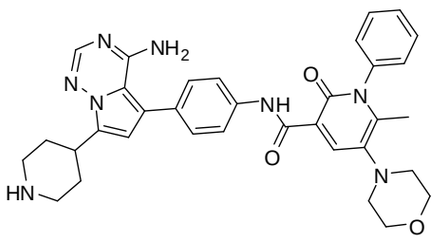
Una mezcla de 5-bromo-7-(1-metilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (del ejemplo 20, etapa 3) (31 mg, 0,10 mmol), 6-metil-2-oxo-1-fenil-5-pirimidin-2-il-*N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (61 mg, 0,12 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (3,9 mg, 0,0050 mmol) y fosfato de potasio (64 mg, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 mL)/agua (0,2 mL) se desgasificó con N_2 y luego se

agitó a 90 °C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{35}H_{34}N_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 612,3, observada: 612,2. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,87 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,63 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 3H), 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,61 – 3,43 (m, 2H), 3,42 – 3,32 (m, 1H), 3,16 (q, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,26 (d, *J* = 14,3 Hz, 2H), 1,93 – 1,85 (m, 2H).

Ejemplo 110. *N*-{4-[4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-6-metil-5-morfolin-4-il-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



Etapa 1: N-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-6-metil-5-morfolin-4-il-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

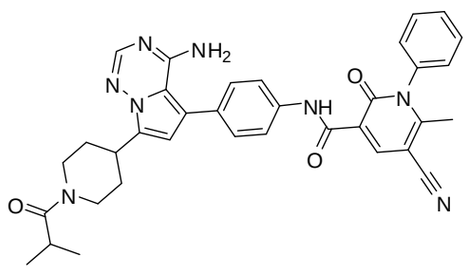


Se calentó una mezcla de 4-[4-amino-5-(4-{[(5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino}fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]piperidin-1-carboxilato (52 mg, 0,074 mmol) (del ejemplo 107, etapa 5) y morfolina (0,10 mL, 1,1 mmol) en DMF (1 mL) a 180 °C e condiciones de microondas durante 60 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) y se concentró (se produjo de-Boc durante este proceso) para obtener el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{34}H_{37}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 605,3, observada: 605,4.

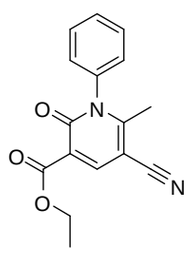
Etapa 2: N-{4-[4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-6-metil-5-morfolin-4-il-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencias de síntesis análoga a la de la etapa 8 del ejemplo 107 con *N*-[4-(4-amino-7-piperidin-4-ilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-6-metil-5-morfolin-4-il-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida en lugar de *N*-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil]-6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{38}H_{43}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 675,3, observada: 675,3.

Ejemplo 111. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

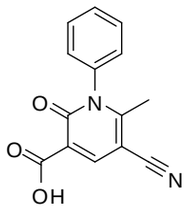


Etapa 1: 5-ciano-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



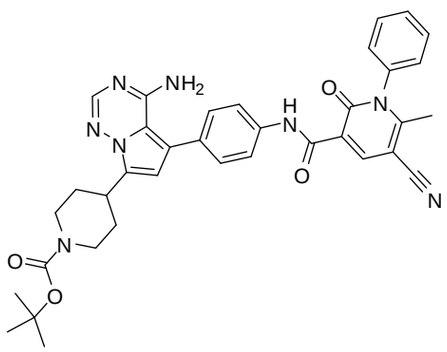
Una mezcla de 5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,89 mmol) (del ejemplo 108, etapa 1), $Pd_2(dba)_3$ (32,7 mg, 0,036 mmol), Xantphos (41 mg, 0,071 mmol), cianuro de cinc (105 mg, 0,89 mmol) y TMEDA (0,040 ml, 0,27 mmol) en DMF (2,5 ml) se desgasificó con N_2 y luego se agitó a 160 ℃ en condiciones de microondas durante 10 minu tos. Luego de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró en Celite (lavado con CH_2Cl_2) y se concentró para obtener el producto en bruto (0,32 g), el que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{16}H_{15}N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 283,1, observada: 283,1.

Etapa 2: ácido 5-ciano-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



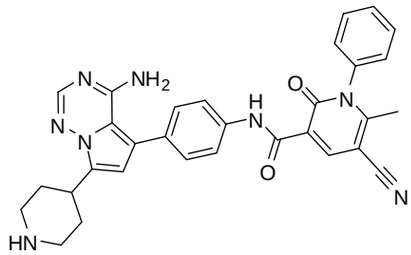
Se agitó una mezcla de 5-ciano-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (250 mg, 0,89 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (186 mg, 4,43 mmol) en MeOH (7,0 ml)/agua (0,70 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas y se evaporó MeOH. Se agregó agua y se acidificó la mezcla resultante con una solución de HCl 1 N, se agitó durante otros 10 minutos, se filtró y se extrajo con CH_2Cl_2. Se secaron las capas orgánicas combinadas en $MgSO_4$ y se concentraron para obtener el producto (147 mg, 65%). LCMS calculada para $C_{14}H_{11}N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 255,1, observada: 255,0.

Etapa 3: 4-(4-amino-5-(4-(5-ciano-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se agregó HATU (223 mg, 0,59 mmol) a una solución de 4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,49 mmol) (del ejemplo 107, etapa 4), ácido 5-ciano-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (124 mg, 0,49 mmol) y Et_3N (0,102 mL, 0,73 mmol) en DMF (4 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche, se le agregó agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener un sólido amarillo claro (307 mg). LCMS calculada para $C_{36}H_{37}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 645,3, observada: 645,4.

Etapa 4: N-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenol)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

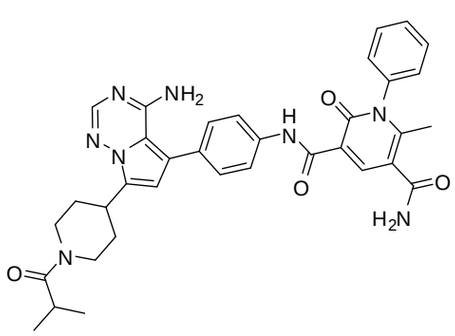


Se agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,93 mL, 3,72 mmol) a una solución de 4-(4-amino-5-(4-(5-ciano-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (4,5 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas, se le agregó EtOAc y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc y se secó para obtener el producto como una sal de HCl (286 mg). LCMS calculada para $C_{31}H_{29}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 545,2, observada: 545,2.

Etapa 5: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

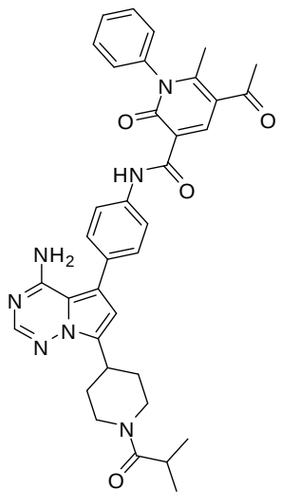
Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencias de síntesis análoga a la de la etapa 8 del ejemplo 107 con *N*-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)-pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-ciano-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida en lugar de *N*-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{35}H_{35}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 615,3, observada: 615,3.

Ejemplo 111a. *N*^{3}-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3,5-dicarboxamida

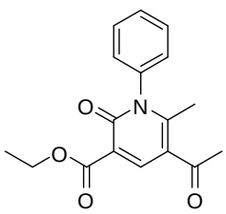


Este compuesto se generó como producto secundario de la secuencia sintética descrita en el ejemplo 111 debido a la hidrólisis del grupo ciano. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{35}H_{37}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 633,3, observada: 633,3.

Ejemplo 112. 5-acetil-*N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

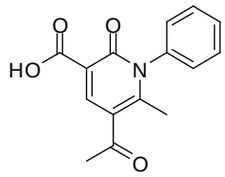


Etapa 1: 5-acetil-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (0,46 g, 1,37 mmol) (del ejemplo 108, etapa 1), acetato de paladio (II) (7,7 mg, 0,034 mmol) en tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio (2,81 mL, 15,1 mmol) se llevó al vacío y se rellenó con N_2 tres veces. Se agregaron 1-(viniloxi)butano (0,90 mL, 6,84 mmol) y Et_3N (0,23 mL, 1,64 mmol) a la mezcla y se agitó la mezcla de reacción a 115 ℃ durante la noche. Entonces, se enfrió la mezcla resultante a temperatura ambiente, se trató con solución de HCl (7,07 ml, 11,63 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo con CH_2Cl_2. Se concentraron las capas orgánicas y se purificaron mediante cromatografía en columna (0 % a 100 % EtOAc en hexanos) para obtener el producto (0,22 g, 54 %). LCMS calculada para $C_{17}H_{18}NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 300,1. Observada: 300,2.

Etapa 2: ácido 5-acetil-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

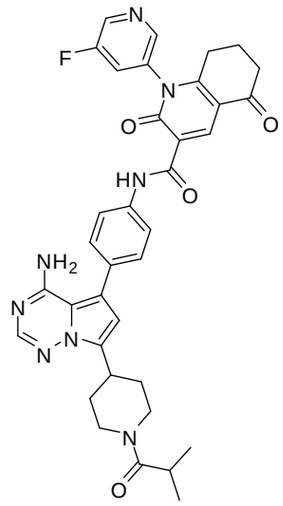


Se agitó una mezcla de 5-acetil-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (0,070 g, 0,23 mmol) en una solución de NaOH 1 M (1,0 mL) y MeOH (2,0 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se neutralizó con solución de HCl 1 N a pH ~5. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener el producto (0,052 g, 82 %). LCMS calculada para $C_{15}H_{14}NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 272,1. Observada: 272,1.

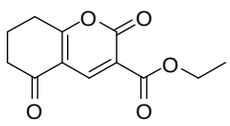
Etapa 3: 5-acetil-N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la de la etapa 5 del ejemplo 83 con ácido 5-acetil-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico en lugar de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{36}H_{38}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 632,3. Observada: 632,4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 2H), 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 2,97 – 2,83 (m, 1H), 2,73 – 2,66 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,09 – 1,96 (m, 2H), 1,68 – 1,45 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 113. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-(5-fluoropiridin-3-il)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxamida

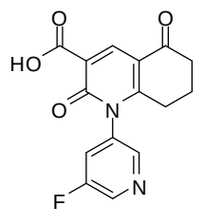


Etapa 1: 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-2H-cromeno-3-carboxilato de etilo



Se agregó *t*-BuOK 1 M en THF (8,9 mL, 8,9 mmol) a 0 °C a una mezcla de ciclohexano-1,3-diona (1,0 g, 8,9 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y se le agregó (*E*)-2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo (1,51 g, 8,9 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, se inactivó con una solución de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se concentraron las capas orgánicas y se purificaron mediante cromatografía en columna (0 % a 100 % EtOAc en hexanos) para obtener el producto. LCMS calculada para $C_{12}H_{13}O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 237,1. Observada: 237,2.

Etapa 2: ácido 1-5-fluoropiridin-3-il)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxílico



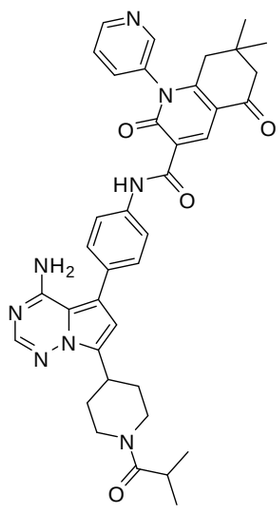
Se agitó una mezcla de 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-cromeno-3-carboxilato de etilo (0,28 g, 1,185 mmol) y 5-fluoropiridin-3-amina (0,133 g, 1,19 mmol) en EtOH (3 mL) a temperatura ambiente durante la noche, se trató con una solución de NaOH

1 M (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto (0,065 g, 18 %). LCMS calculada para $C_{15}H_{12}FN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 303,1. Observada: 303,2.

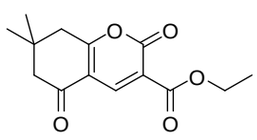
Etapa 3: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-(5-fluoropiridin-3-il)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la de la etapa 5 del ejemplo 83 con ácido 1-(5-fluoropiridin-3-il)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxílico en lugar de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{36}H_{36}FN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 663,3. Observada: 663,4. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,38 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,68 – 8,62 (m, 1H), 8,16 – 8,12 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 3,26 – 3,16 (m, 1H), 2,94 – 2,85 (m, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 4H), 2,09 – 1,95 (m, 4H), 1,69 – 1,47 (m, 2H), 1,06 – 0,93 (m, 6H).

Ejemplo 114. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-7,7-dimetil-2,5-dioxo-1-(piridin-3-il)-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxamida

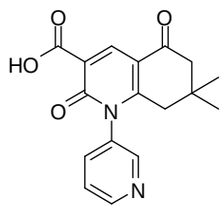


Etapa 1: 7,7-dimetil-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-2H-cromeno-3-carboxilato de etilo



Se agregó *t*-BuOK 1 M en THF (14,3 mL, 14,3 mmol) a 0 ℃ a una mezcla de 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (2,0 g, 14,3 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, se le agregó (*E*)-2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo (2,41 g, 14,3 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (0 % a 100 % EtOAc en hexanos) para obtener el producto (2,8 g, 74 %). LCMS calculada para $C_{14}H_{17}O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 265,1. Observada: 265,2.

Etapa 2: ácido 7,7-dimetil-2,5-dioxo-1-(piridin-3-il)-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxílico



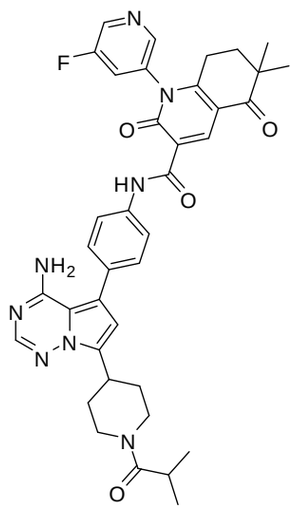
Una mezcla de 7,7-dimetil-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-cromeno-3-carboxilato de etilo (244 mg, 0,92 mmol) y piridin-3-amina (87 mg, 0,92 mmol) en EtOH (3 mL) se agitó a 60 ℃ durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se recogió el sólido resultante mediante filtración y se secó para obtener el producto (170 mg, 59 %). LCMS calculada para $C_{17}H_{17}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 313,1. Observada: 313,2.

Etapa 3: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-7,7-dimetil-2,5-dioxo-1-(piridin-3-il)-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxamida

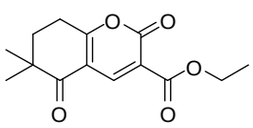
Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la de la etapa 5 del ejemplo 83 con ácido 7,7-dimetil-2,5-dioxo-1-(piridin-3-il)-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxílico en lugar de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{38}H_{41}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 673,3. Observada: 673,4. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,44 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,80 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (dt, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,59 – 4,49 (m, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 1H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 4H), 2,11 –

1,96 (m, 2H), 1,69 – 1,46 (m, 2H), 1,10 – 0,89 (m, 12H).

Ejemplo 115. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-(5-fluoropiridin-3-il)-6,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxamida

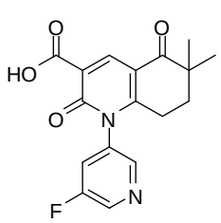


Etapa 1: 6,6-dimetil-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-2H-cromeno-3-carboxilato de etilo



Se agregó *t*-BuOK 1 M en THF (12,8 mL, 12,8 mmol) a 0 ℃ a una mezcla de 4,4-dimetilciclohexano-1,3-diona (1,8 g, 12,8 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, se le agregó (*E*)-2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo (2,17 g, 12,8 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción con una solución de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (0 % a 100 % EtOAc en hexanos) para obtener el producto (2,7 g, 80%). LCMS calculada para $C_{14}H_{17}O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 265,1. Observada: 265,2.

Etapa 2: ácido 1-(5-fluoropiridin-3-il)-6,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxílico

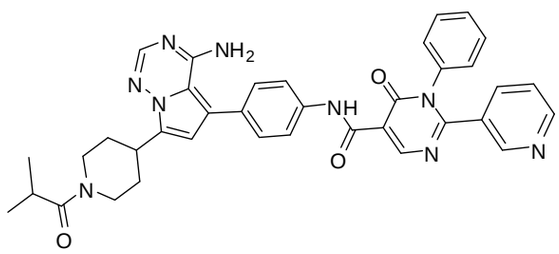


Se agitó una mezcla de 6,6-dioxo-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-2*H*-cromeno-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,76 mmol) y 5-fluoropiridin-3-amina (85 mg, 0,76 mmol) en EtOH (3 mL) a 60 ℃ durante la noche, se e nfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto (75 mg, 30 %). LCMS calculada para $C_{17}H_{16}FN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 331,1. Observada: 331,2.

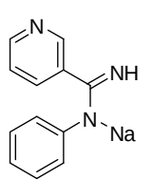
Etapa 3: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-(5-fluoropiridin-3-il)-6,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la de la etapa 5 del ejemplo 83 con ácido 1-(5-fluoropiridin-3-il)-6,6-dimetil-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-carboxílico en lugar de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{38}H_{40}FN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 691,3. Observada: 691,4.

Ejemplo 116. *N*-{4-[4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-6-oxo-1-fenil-2-piridin-3-il-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida



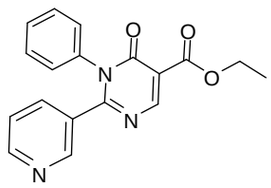
Etapa 1: [imino(piridin-3-il)metil](fenil)azanida de sodio



Se agregó anilina (931 mg, 10,0 mmol) a hexametildisilazano de sodio 1,0 M en THF (10 mL, 10,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante

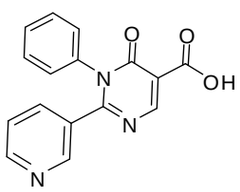
10 minutos, se le agregó 3-piridinacarbonitrilo (1,04 g, 10,0 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. Se trató el residuo con éter y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó para obtener el producto (2,10 g, 100 %), el que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{12}H_{12}N_3$ $(M+2H-Na)^+$: m/z = 198,1. Observada: 198,1.

Etapa 2: 6-oxo-1-fenil-2-piridin-3-il-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo



Se agregó cloruro de amonio (0,054 g, 1,00 mmol) a una solución de [imino(piridin-3-il)metil](fenil)azanida de sodio (0,219 g, 1,00 mmol) en MeCN (5 mL), seguido de éter dietílico de ácido (etoximetileno)propanodioico (0,20 mL, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ℃ durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó en MgSO4, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 50 % EtOAc en hexanos) para obtener el producto (0,167 g, 52 %). LCMS calculada para $C_{18}H_{16}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 322,1. Observada: 322,2.

Etapa 3: ácido 6-oxo-1-fenil-2-piridin-3-il-1,6-dihidropirimidin-5-carboxílico

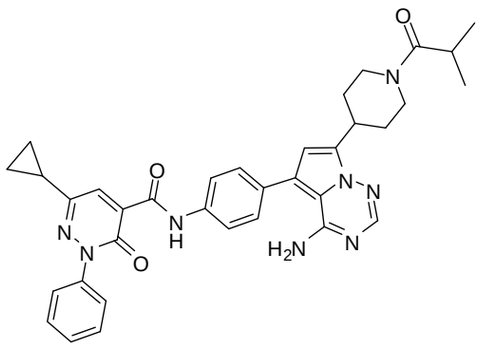


Se agitó una mezcla de 6-oxo-1-fenil-2-piridin-3-il-1,6-dihidropirimidin-5-carboxilato de etilo (133 mg, 0,41 mmol) y yoduro de litio (138 mg, 1,03 mmol) en piridina (2,5 mL) a 115 ℃ durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en agua (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3 mL x 2). Se acidificó la capa acuosa lentamente a pH ~4 con HCl 1 N y se extrajo con MeOH al 5 % en CH_2Cl_2 (3 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron para obtener el producto (0,103 g, 85 %), el que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculada para $C_{16}H_{12}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 294,1. Observada: 294,1.

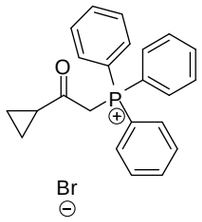
Etapa 4: N-{4-[4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-6-oxo-1-fenil-2-piridin-3-il-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la de la etapa 5 del ejemplo 83 con ácido 6-oxo-1-fenil-2-piridin-3-il-1,6-dihidropiridin-5-carboxílico en lugar de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{37}H_{36}N_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 654,3. Observada: 654,3.

Ejemplo 117. *N*-{4-[4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-6-ciclopropil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida

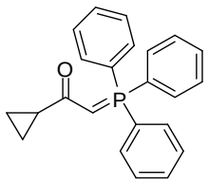


Etapa 1. bromuro de (2-ciclopropil-2-oxoetil)(trifenil)fosfonio



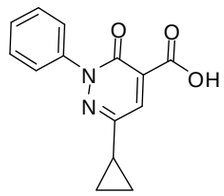
Se agitó una solución de 2-bromo-1-ciclopropiletanona (2,44 g, 15,0 mmol) y PPh_3 (3,93 g, 15,0 mmol) en THF (60 mL) a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió mediante filtración y lavó con éter para obtener el producto (3,91 g, 61 %), el que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_{23}H_{22}OP$ $(M-Br)^+$: m/z = 345,1. Observada: 345,2.

Etapa 2: 1-ciclopropil-2-(trifenilfosforanilideno)etanona



Se agitó una mezcla de bromuro de (2-ciclopropil-2-oxoetil)(trifenil)fosfonio (3,91 g, de la etapa anterior) en una solución de NaOH 1 N (40 mL) durante la noche y se extrajo con CH_2Cl_2. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron para obtener el producto (2,60 g, 50 %). LCMS calculada para $C_{23}H_{22}OP$ $(M+H)^+$: m/z = 345,1. Observada: 345,2.

Etapa 3: ácido 6-ciclopropil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxílico

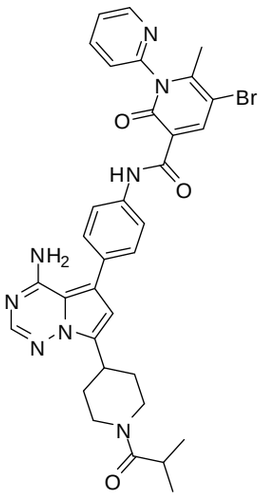


Se agregó 2-oxomalonato dietílico (1,3 g, 7,5 mmol) a una solución de 1-ciclopropil-2-(trifenilfosforanilideno)etanona (1,72 g, 5,0 mmol) en THF (25 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se concentró, y se agregó el residuo a clorhidrato de fenilhidrazina (1,08 g, 7,50 mmol) en EtOH/H_2O (1:1, 50 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante la noche. Luego de enfriamiento a temperatura ambiente, se evaporaron los solventes orgánicos y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (30 mL) y se extrajo con una solución de NaOH 1 N (5 mL x 3). Se ajustaron las capas acuosas combinadas a pH ~4 con HCl 6 N y se extrajeron con EtOAc (5 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron para obtener el producto (0,562 g, 44 %), el que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculada para $C_{14}H_{13}N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 257,1. Observada: 257,1.

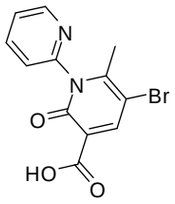
Etapa 4: N-{4-[4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il]fenil}-6-ciclopropil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la de la etapa 5 del ejemplo 83 con ácido 6-(ciclopropil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-carboxílico en lugar de ácido 1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{35}H_{37}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 617,3. Observada: 617,3.

Ejemplo 118. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida



Etapa 1: ácido 5-bromo-6-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridini]-3-carboxílico



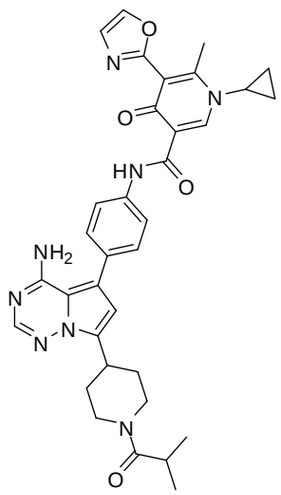
Se trató una mezcla de 5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxilato de etilo (800 mg, 2,37 mmol) (de Affinity Research Chemicals) en THF (7,9 mL)/MeOH (5,3 mL)/agua (2,6 mL) hidróxido de litio monohidratado (0,33 mL, 11,9 mmol) a 0 ℃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, se concentró y se le agregó agua. La mezcla resultante se neutralizó con solución de HCl 12 M a pH 6~7 y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto como un polvo amarillo claro (784 mg, 100 %). LCMS calculada para $C_{12}H_{10}BrN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 309,0. Observada: 309,0.

Etapa 2: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida

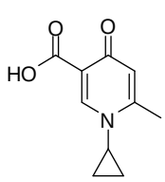
A una mezcla de ácido 5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxílico (9,0 mg, 0,03 mmol) y 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (10 mg, 0,03 mmol) (del ejemplo 83, etapa 2) en DMF (528 µl) se le agregó Et_3N (11 µl, 0,08 mmol), seguido por HATU (20 mg, 0,053 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos, se filtró y se purificó el producto bruto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{33}H_{34}BrN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 669,2. Observada: 669,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 8,75 – 8,67 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,17 (td, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (d,

J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 1H), 2,91 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,78 – 2,61 (m, 2H), 2,16 (s, 2H), 2,12 – 1,95 (m, 2H), 1,58 (dd, *J* = 59,5, 11,1 Hz, 2H), 1,02 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 119. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-ciclopropil-6-metil-5-(oxazol-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

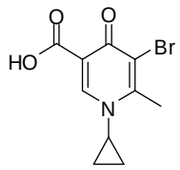


Etapa 1: ácido 1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridini-3-carboxílico



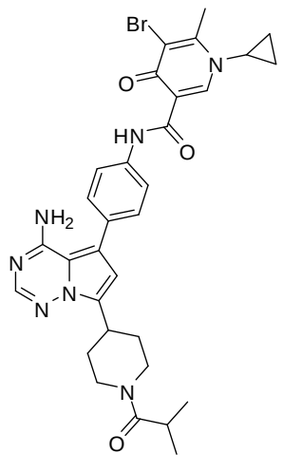
Se colocaron (*E*/*Z*)-3-((dimetilamino)metileno)-6-metil-2*H*-piran-2,4(3*H*)-diona (1,92 g, 7,95 mmol) (del ejemplo 97, etapa 1), ciclopropanamina (0,83 mL, 11,92 mmol) y *t*-BuONa (1,13 g, 11,76 mmol) en EtOH (5,0 mL) en un frasco para microondas. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se dividió entre agua y CH_2Cl_2. Se acidificó la capa acuosa con HCl 4 N y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto (1,1 g, 42 %). LCMS calculada para $C_{10}H_{12}NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 194,1. Observada: 194,1.

Etapa 2: ácido 5-bromo-1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



Se trató una suspensión de ácido 1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (0,83 g, 4,30 mmol) en ácido acético helado (6,0 mL) con Br_2 (0,29 mL, 5,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se agregó Br_2 (100 µL) adicional y la mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto como un sólido beige (1,0 g, 86 %). LCMS calculada para $C_{10}H_{11}BrNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 272,0. Observada: 272,0.

Etapa 3: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



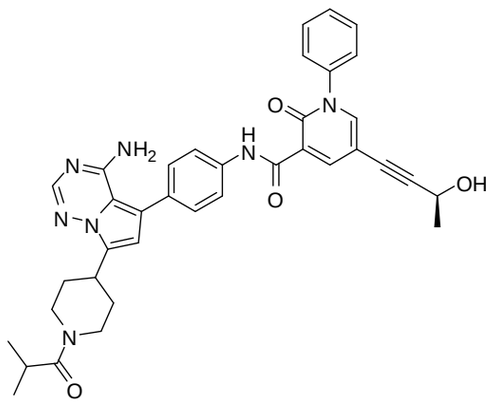
Se agitó una mezcla de 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (278 mg, 0,74 mmol) (del ejemplo 83, etapa 2), ácido 5-bromo-1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (200 mg, 0,74 mmol), HATU (335 mg, 0,88 mmol) y Et_3N (0,21 mL, 1,47 mmol) en DMF (5,0 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas y luego, se purificó directamente mediante cromatografía en columna para obtener el producto (252 mg, 54 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{35}BrN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 632,2. Observada: 632,1.

Etapa 4: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-ciclopropil-6-metil-5-(oxazol-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

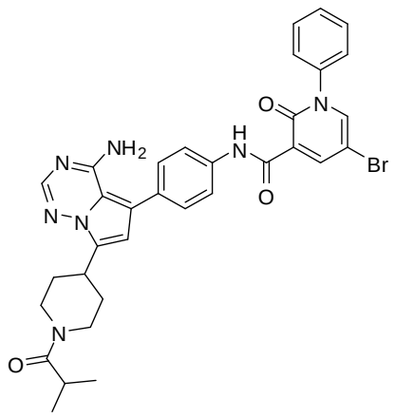
A una solución de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-

5-il)fenil)-5-bromo-1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (20 mg, 0,032 mmol) y 2-(tributilestannil)oxazol (11 mg, 0,032 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 mL) se le agregó $Pd(Ph_3P)_4$ (7,3 mg, 6,3 µmol). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla resultante se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{34}H_{37}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 621,3. Observada: 621,3.

Ejemplo 120. (*S*)-*N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-(3-hidroxibut-1-in-1-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



Etapa 1: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



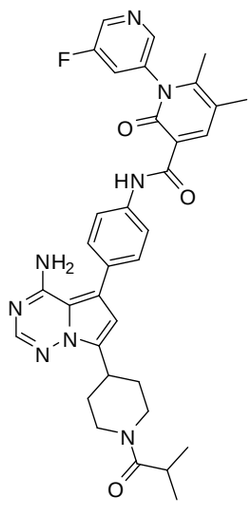
Se agitó una mezcla de 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (257 mg, 0,68 mmol) (del ejemplo 83, etapa 2), ácido 5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (200 mg, 0,68 mmol), HATU (310 mg, 0,82 mmol) y Et_3N (0,19 mL, 1,36 mmol) en DMF (5,0 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se purificó la mezcla de reacción

mediante cromatografía en columna para obtener el producto (310 mg, 70%). LCMS calculada para $C_{33}H_{33}BrN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 654,2. Observada: 654,3.

Etapa 2: (S)-N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-(3-hidroxibut-1-in-1-il)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridine-3-carboxamida (20 mg, 0,031 mmol) se disolvió en MeCN (10 mL), seguido de la adición de (*S*)-but-3-in-2-ol (4,7 mg, 0,067 mmol), tris(terc-butil)fosfina (1,0 mL), $Pd(Ph_3P)_4$ (3,5 mg, 3,1 µmol), yoduro de cobre (I) (0,36 mg, 1,9 µmol) y Et_3N (0,019 mL, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 70 ℃ durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{37}H_{38}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 644,3. Observada: 644,5.

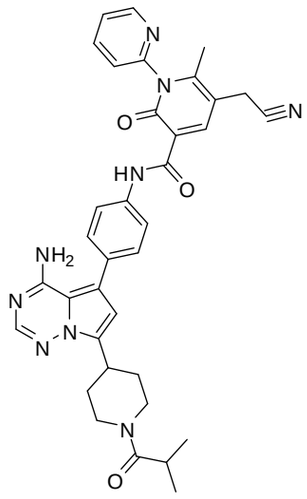
Ejemplo 121. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5'-fluoro-5,6-dimetil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida



Se selló una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-5'-fluoro-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida (8,0 mg, 0,012 mmol) (ejemplo 101, etapa 2) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1,0 mg, 1,2 µmol) en 1,4-dioxano (0,50 mL) en un frasco para microondas, se vació y se rellenó con N_2 varias veces, seguido por la adición de dimetilcinc 2,0 M en tolueno (0,023 mL, 0,047 mmol). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 90 ℃ durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua helada. Se diluyó el material en bruto con DMF y se purificó mediante LC/MS preparativa a

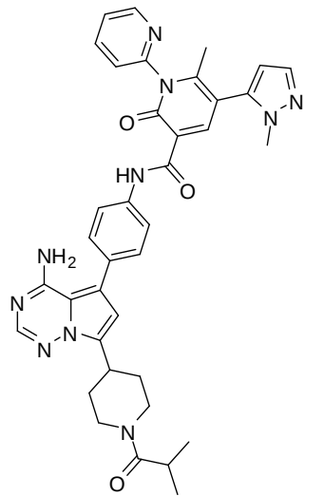
pH 10 (MeCN/agua con NH_4OH) para obtener el producto deseado como un sólido blanco. LCMS calculada para $C_{34}H_{36}FN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 623,3. Observada: 623,3.

Ejemplo 122. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-(cianometil)-6-metil-2-oxo-1-(piridin-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



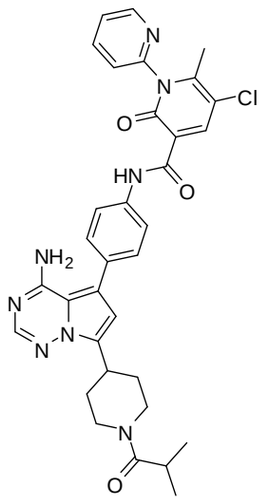
En un tubo sellado, se agitó una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida (10 mg, 0,02 mmol) (ejemplo 118, etapa 2), ácido isoxazol-4-ilborónico (2,5 mg, 0,02 mmol) en 1,4-dioxano (0,30 mL), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (7,7 µL, 0,05 mmol) y agua (60 µL) antes de agregar $Pd(tBu_3)_2$ (3,8 mg, 7,5 µmol). Se selló la mezcla de reacción y luego se calentó y se agitó a 110 ℃ durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 10 (MeCN/agua con NH_4OH) para obtener el producto deseado como un sólido blanco. LCMS calculada para $C_{35}H_{36}N_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 630,3. Observada: 630,3.

Ejemplo 123. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida



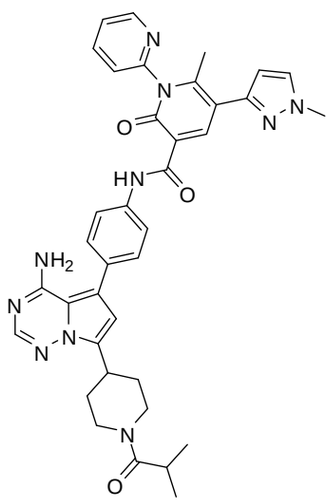
En un tubo sellado, se agitó una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida (8,0 mg, 0,012 mmol) (ejemplo 118, etapa 2), ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borónico (2,3 mg, 0,02 mmol) y DIPEA (4,6 mg, 0,036 mmol) en 1,4-dioxano (200 µL) y agua (40 µL) antes de agregar Pd(*t*Bu$_3$)$_2$ (3,1 mg, 6 µmol). Se selló la mezcla de reacción y luego se calentó y se agitó a 110 ℃ durante 50 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMF y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 10 (MeCN/agua con NH_4OH) para obtener el producto deseado como un sólido blanco. LCMS calculada para $C_{37}H_{39}N_{10}O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 671,3. Observada: 671,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,74 (s, 1H), 8,74 (dd, *J* = 4,9, 1,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (td, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (s, 1H), 3,40 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 2,91 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,75 – 2,60 (m, 1H), 2,16 – 1,97 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,81 – 1,73 (m, 1H), 1,51 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 1,02 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 124. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-cloro-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida



Se agregaron *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida (8,0 mg, 0,01 mmol) (ejemplo 118, etapa 2) y cloruro de níquel (II) (1,4 mg, 0,02 mmol) en DMF (0,40 mL). Se selló el frasco y la mezcla de reacción se agitó a 180 °C en condiciones de microondas durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 10 (MeCN/agua con NH_4OH) para obtener el producto deseado como un sólido blanco. LCMS calculada para $C_{33}H_{34}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 625,2. Observada: 625,2.

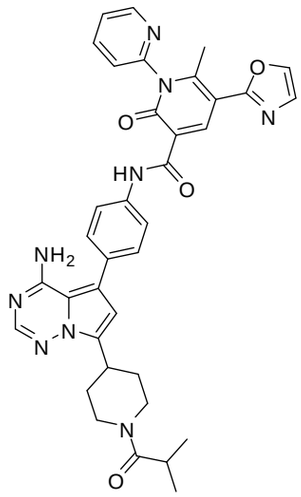
Ejemplo 125. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la del ejemplo 123 con 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en lugar de ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borónico. Se purificó este compuesto

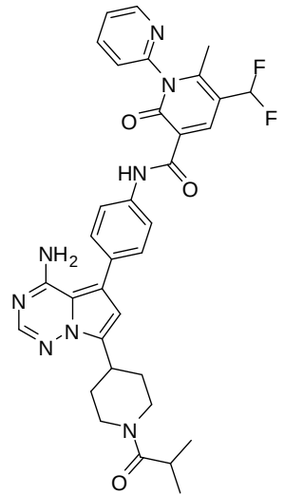
mediante LC/MS preparativa a pH 10 (MeCN/agua con NH_4OH) para obtener el producto deseado como un sólido blanco. LCMS calculada para $C_{37}H_{39}N_{10}O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 671,3. Observada: 671,3.

Ejemplo 126. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-5-(oxazol-2-il)-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida

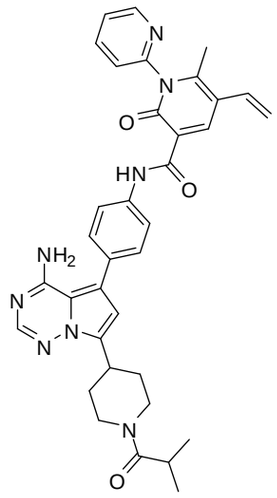


A una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida (10 mg, 0,02 mmol) (ejemplo 118, etapa 2) y $Pd(Ph_3P)_4$ (3,5 mg, 3,0 µmol) en tolueno (0,30 mL) se agregó 2-(tributilestannil)oxazol (10,7 mg, 0,03 mmol). Se selló la mezcla de reacción en un frasco para microondas, se llevó al vacío y se rellenó con N_2 varias veces, y luego se calentó y se agitó a 120 ℃ durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{36}H_{36}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 658,3. Observada: 658,3.

Ejemplo 127. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-(difluorometil)-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida

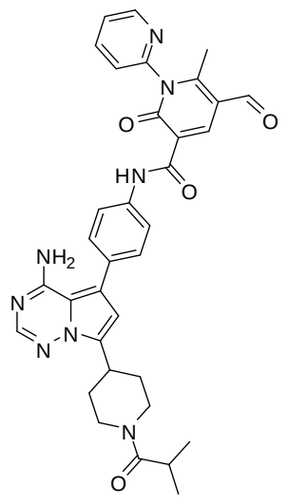


Etapa 1: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-2-oxo-5-vinil-2H-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida



Una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida (40 mg, 0,06 mmol) (ejemplo 118, etapa 2), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (13,8 mg, 0,09 mmol), Na_2CO_3 (20,9 mg, 0,20 mmol) y [1,1′-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (4,5 mg, 6,0 µmol) en alcohol terc-butílico (0,19 mL) y agua (0,07 mL) se desgasificó con nitrógeno, y luego se agitó y se calentó a 115 ℃ durante 2 horas. La mezcla resu ltante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada, agua y salmuera, se secó en Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 15 % MeOH en EtOAc) para obtener el producto deseado como un sólido blancuzco (27,9 mg, 76 %). LCMS calculada para $C_{35}H_{37}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 617,3. Observada: 617,3.

Etapa 2: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-formil-6-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida

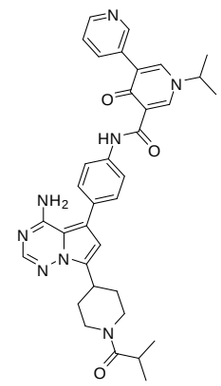


A una solución de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-2-oxo-5-vinil-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida (20,0 mg, 0,032 mmol) en THF (0,37 mL) se agregó OsO_4 en agua (4 % en peso) (0,06 mL, 9,7 µmol) y periodato de sodio (32,6 mg, 0,15 mmol) en agua (0,03 mL). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un tapón de Celite, se enjuagó con THF, se concentró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 10 (MeCN/agua con NH_4OH) para obtener el producto deseado como un sólido amarillo claro (6,5 mg, 31 %). LCMS calculada para $C_{34}H_{35}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 619,3. Observada: 619,3.

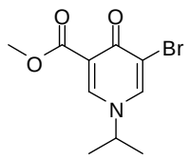
Etapa 3: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-(difluorometil)-6-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida

A una solución de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-formil-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-3-carboxamida (8,0 mg, 0,01 mmol) en THF (0,16 mL) a 0 °C se agregó lentamente trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,034 mL, 0,259 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas, se diluyó con DMF y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{34}H_{35}F_2N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z =641,3. Observada: 641,3.

Ejemplo 128. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-4-oxo-5-(piridin-3-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

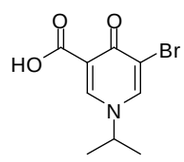


Etapa 1: 5-bromo-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo



Se agitó una mezcla de 5-bromo-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (151 mg, 0,65 mmol) y Cs_2CO_3 (420 mg, 1,3 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se agregó yoduro de isopropilo (0,16 mL, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 11 días, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite concentrado y se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 100 % EtOAc en hexanos y luego 0 % a 10 % metanol en CH_2Cl_2) para obtener el producto como un sólido blancuzco (103 mg, 58 %). LCMS calculada para $C_{10}H_{13}BrNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 274,0. Observada: 274,1.

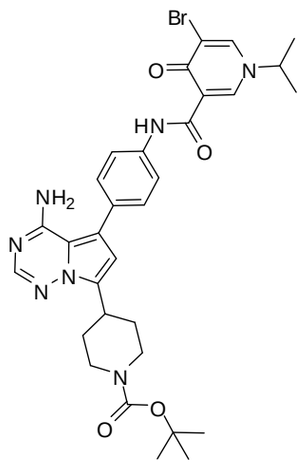
Etapa 2: ácido 5-bromo-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridini-3-carboxílico



Se agregó NaOH 3 M (0,2 mL) a una solución de 5-bromo-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (103 mg, 0,376 mmol) en MeOH (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se acidificó con HCl 1 N, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto en bruto como un sólido blancuzco, el que se utilizó directamente en la etapa siguiente (97 mg, 99 %). LCMS calculada para $C_9H_{11}BrNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 260,0. Observada:

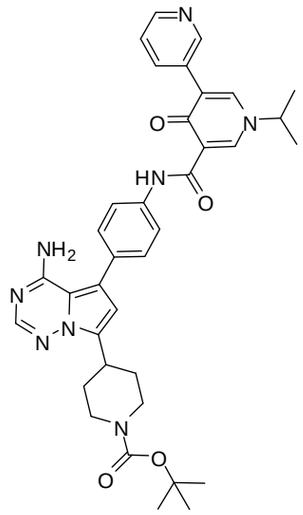
260,0.

Etapa 3: 4-(4-amino-5-(4-(5-bromo-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



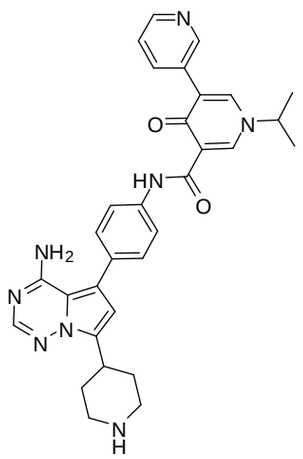
Se trató una solución de ácido 5-bromo-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (83 mg, 0,319 mmol) y HATU (146 mg, 0,383 mmol) en DMF (2 mL) con DIPEA (0,11 mL, 0,638 mmol). Entonces, se agregó esta mezcla a través de una cánula a una solución de 4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,319 mmol) (ejemplo 107, etapa 4) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (0 % a 100 % EtOAc en hexanos y luego, 0 % a 10 % MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el producto como un sólido amarillo (208 mg, 100 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{37}BrN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 650,2. Observada: 650,2.

Etapa 4: 4-(4-amino-5-(4-(1-isopropil-4-oxo-5-(piridin-3-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de 4-(4-amino-5-(4-(5-bromo-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropyridin-3-carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (76 mg, 0,117 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (17,2 mg, 0,140 mmol), XPhos-Pd-G2 (9,2 mg, 0,012 mmol) y fosfato de potasio tribásico (62 mg, 0,292 mmol) en 1,4-dioxano/agua (5:1, 2,4 mL) se desgasificó con nitrógeno y luego se calentó y se agitó a 90 ℃ durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se secó en Na_2SO_4, se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 100 % EtOAc en hexanos y luego, 0 % a 10 % MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el producto como un sólido blancuzco (60 mg, 79 %). LCMS calculada para $C_{36}H_{41}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 649,3. Observada: 649,3.

Etapa 5: N-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-4-oxo-5-(piridin-3-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



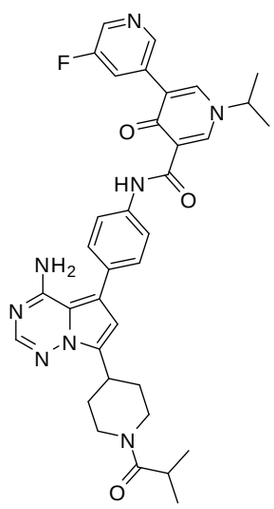
Se trató una suspensión de 4-(4-amino-5-(4-(1-isopropil-4-oxo-5-(piridin-3-il)-1,4-

dihidropiridin-3-carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,092 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) con HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró para producir un sólido amarillo claro que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculada para $C_{31}H_{33}N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 549,3. Observada: 549,3.

Etapa 6: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-4-oxo-5-(piridin-3-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Se trató una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-4-oxo-5-(piridin-3-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (20 mg, 0,036 mmol) y Et_3N (0,030 ml, 0,215 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) gota a gota con 60 µL de una solución al 10 % (v/v) de cloruro isobutirílico en CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ saturada y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como un sólido blancuzco (15 mg como sal de TFA). LCMS calculada para $C_{35}H_{39}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 619,3. Observada: 619,3.

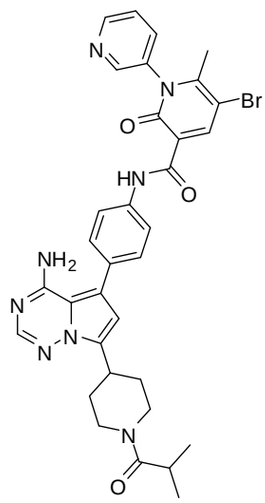
Ejemplo 129. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



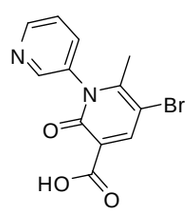
Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la del ejemplo 128 con 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en

lugar de ácido piridin-3-ilborónico en la etapa 4. Dicho compuesto se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{35}H_{38}FN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 637,3. Observada: 637,3.

Ejemplo 130. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida



Etapa 1: ácido 5-bromo-6-metil-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridini]-3-carboxílico



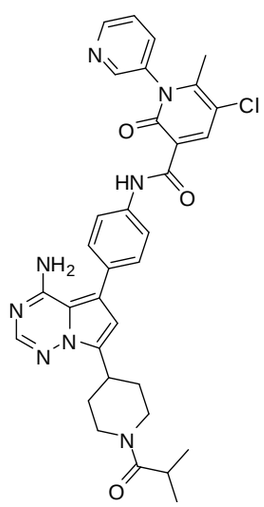
Se agitó una mezcla de 5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxilato de etilo (570 mg, 1,69 mmol) (de Affinity Research Chemicals) y LiOH monohidratado (355 mg, 8,45 mmol) en MeOH (12 mL) y agua (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó MeOH. Se agregó agua al residuo y se acidificó ligeramente la mezcla resultante mediante la adición de HCl 1 N, lo que provocó la formación de un sólido. Se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener el producto como un sólido rosado (333 mg, 64 %). LCMS calculada para $C_{12}H_{10}BrN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 309,0. Observada: 309,0.

Etapa 2: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-

5-bromo-6-metil-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida

A una mezcla de 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (150 mg, 0,396 mmol) (Ejemplo 83, etapa 2) y ácido 5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxílico (123 mg, 0,396 mmol) en DMF (3,0 mL) se le agregó Et_3N (0,083 mL, 0,594 mmol), seguido de HATU (181 mg, 0,476 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas, se le agregó agua y se agitó durante otros 15 minutos. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto (250 mg, 94 %). Se purificó adicionalmente una parte de este material mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{33}H_{34}BrN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 669,2. Observada: 669,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 8,75 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (ddd, *J* = 8,1, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,68 (dd, *J* = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,49 – 3,32 (m, 1H), 3,19 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,98 – 2,79 (m, 1H), 2,68 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,11 – 1,93 (m, 2H), 1,56 (dd, *J* = 59,6, 10,9 Hz, 2H), 1,00 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H).

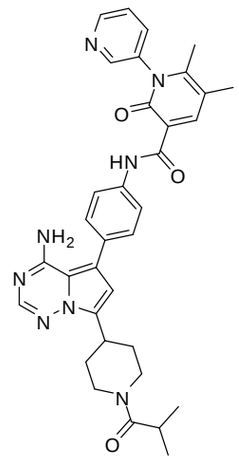
Ejemplo 131. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-cloro-6-metil-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida



Se calentó una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida (30 mg, 0,045 mmol) (ejemplo 130, etapa 2) y cloruro de cobre (I) (13,3 mg, 0,134 mmol) en DMF (0,5 mL) y se agitó a 170 ℃ en condiciones de microondas durante 12 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para

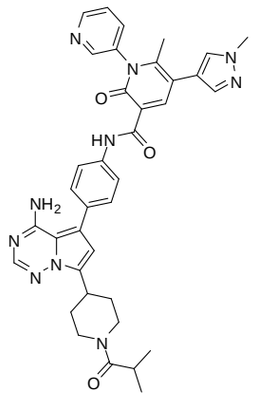
obtener el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{33}H_{34}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 625,2. Observada: 625,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (ddd, *J* = 8,1, 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (dd, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 3,41 (tt, *J* = 11,8, 3,5 Hz, 1H), 3,20 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,89 (hept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,01 (dd, *J* = 29,4, 12,3 Hz, 2H), 1,57 (dd, *J* = 73,5, 9,4 Hz, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 132. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5,6-dimetil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida



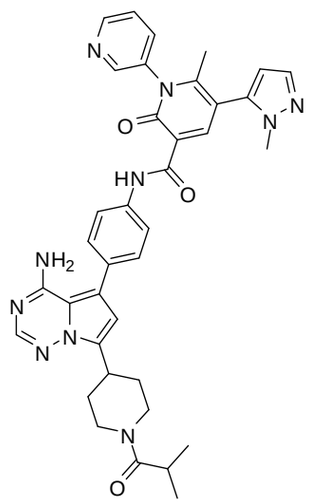
Se agregó dimetilcinc 2,0 M en tolueno (0,086 mL, 0,172 mmol) a una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida (30 mg, 0,045 mmol) (ejemplo 130, etapa 2) y aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,9 mg, 1,1 µmol) en 1,4-dioxano (0,50 mL) gota a gota en una atmósfera de N_2. Se agitó la mezcla resultante a 90 ℃ durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{34}H_{37}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 605,3. Observada: 605,3.

Ejemplo 133. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida



En un frasco sellado, se agitó una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-metil-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida (20 mg, 0,030 mmol) (ejemplo 130, etapa 2), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (12,4 mg, 0,060 mmol), XPhos Pd G2 (2,4 mg, 3,0 µmol) y fosfato de potasio tribásico (19,0 mg, 0,090 mmol) en 1,4-dioxano (0,40 mL)/agua (0,07 mL) a 90 °C en N_2 durante la noche. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{37}H_{39}N_{10}O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 671,3. Observada: 671,4.

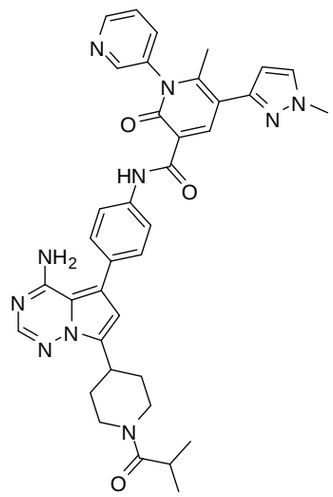
Ejemplo 134. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la

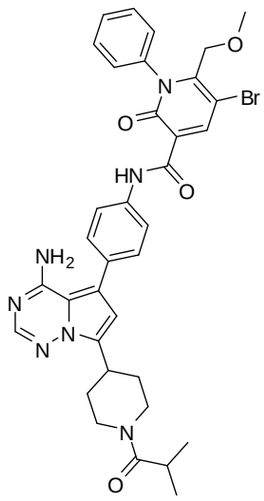
del ejemplo 133 con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{37}H_{39}N_{10}O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 671,3. Observada: 671,4.

Ejemplo 135. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-6-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-oxo-2*H*-[1,3'-bipiridin]-3-carboxamida

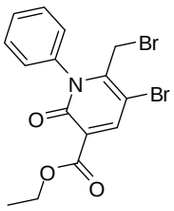


Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la del ejemplo 133 con 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en lugar de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{37}H_{39}N_{10}O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 671,3. Observada: 671,4.

Ejemplo 136. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

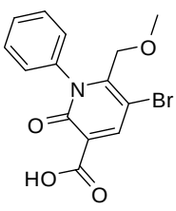


Etapa 1: 5-bromo-6-(bromometil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



Se agregó 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (15,1 mg, 0,092 mmol) a una mezcla de 5-bromo-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (310 mg, 0,92 mmol) (de Affinity Research Chemicals) y NBS (197 mg, 1,11 mmol) en tetracloruro de carbono (6,0 mL)/cloroformo (2,5 mL). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se purificó el material resultante mediante cromatografía en columna (20 % a 70 % EtOAc en hexanos) para obtener el producto como un sólido amarillo (234 mg, 61 %). LCMS calculada para $C_{15}H_{14}Br_2NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 413,9. Observada: 414,0.

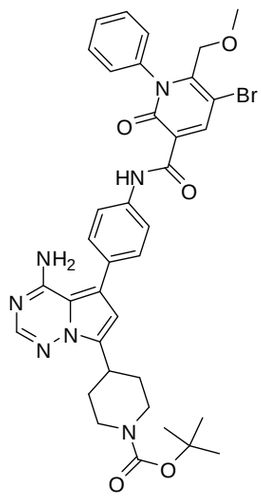
Etapa 2: ácido 5-bromo-6-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



Se agitó una mezcla de 5-bromo-6-(bromometil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,24 mmol) y LiOH monohidratado (50,5 mg, 1,21

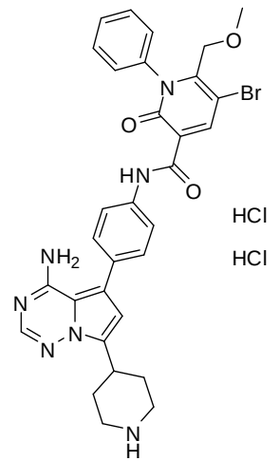
mmol) en MeOH (4 mL) y agua (0.7 mL) a temperatura ambiente durante 1 horas y se evaporó MeOH. Se agregó agua al residuo y se acidificó ligeramente la mezcla resultante mediante la adición de HCl 1 N, lo que provocó la formación de un sólido. Se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener el producto como un sólido amarillo (79 mg, 97 %). LCMS calculada para $C_{14}H_{13}BrNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 338,0. Observada: 338,0.

Etapa 3: 4-(4-amino-5-(4-(5-bromo-6-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenil)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se agregó HATU (106 mg, 0,28 mmol) a una solución de 4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (95,0 mg, 0,23 mmol) (ejemplo 107, etapa 4), ácido 5-bromo-6-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (79 mg, 0,23 mmol) y Et_3N (0,049 mL, 0,349 mmol) en DMF (1,2 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, se le agregó agua y se agitó durante otros 10 minutos. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto como un sólido amarillo claro (156 mg, 92 %). LCMS calculada para $C_{36}H_{39}BrN_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 728,2. Observada: 728,4.

Etapa 4: diclorhidrato de N-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

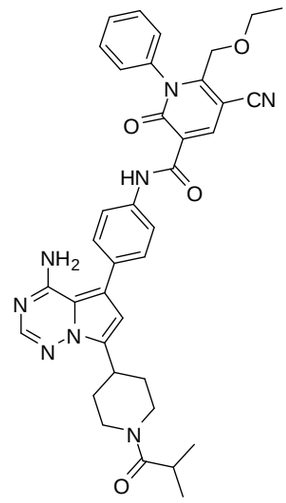


Se agregó HCl 4 N en 1,4-dioxano (148 µL, 0,59 mmol) a una solución de 4-(4-amino-5-(4-(5-bromo-6-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)fenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (54 mg, 0,074 mmol) en CH_2Cl_2 (400 µL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró y se secó para obtener el producto, el que se utilizó directamente en la etapa siguiente (50 mg, 96 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{31}BrN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 628,2. Observada: 628,3.

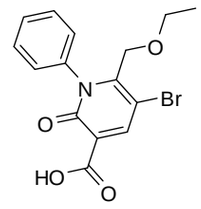
Etapa 5: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Se agregó cloruro isobutirílico (3,1 µL, 0,030 mmol) a una mezcla de diclorhidrato de *N*-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (20,0 mg, 0,029 mmol) y Et_3N (0,020 mL, 0,14 mmol) en CH_2Cl_2 (0,40 mL). Se agitó la mezcla resultante durante la noche, se concentró y se purificó directamente mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{35}H_{37}BrN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 698,2. Observada: 698,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,63 – 7,53 (m, 3H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,53 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,05 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,40 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,94 – 2,81 (m, 1H), 2,68 (t, *J* = 12,7 Hz, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,56 (dd, *J* = 60,6, 9,7 Hz, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 137. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-ciano-6-(etoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

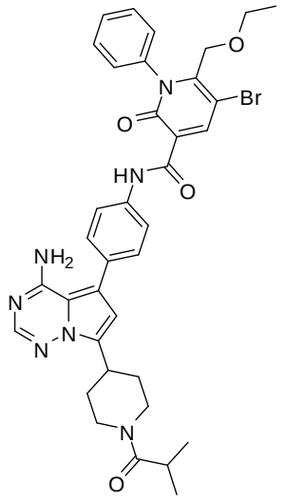


Etapa 1: ácido 5-bromo-6-(etoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



Se agitó una mezcla de 5-bromo-6-(bromometil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (40 mg, 0,10 mmol) (ejemplo 136, etapa 1) y LiOH monohidratado (22 mg, 0,52 mmol) en EtOH (1,2 mL) y agua (0.2 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó EtOH. Se agregó agua al residuo y se acidificó ligeramente la mezcla resultante mediante la adición de HCl 1 N, lo que provocó la formación de un sólido. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto como un sólido amarillo (25 mg, 69 %). LCMS calculada para $C_{15}H_{15}BrNO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 352,0. Observada: 352,0.

Etapa 2: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-(etoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

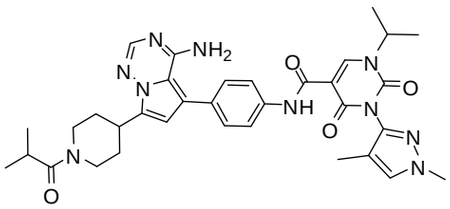


A una mezcla de 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (26 mg, 0,069 mmol) (ejemplo 83, etapa 2) y ácido 5-bromo-6-(etoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropridin-3-carboxílico (24 mg, 0,069 mmol) en DMF (0,40 mL) se agregó Et_3N (0,014 mL, 0,10 mmol), seguido de HATU (31 mg, 0,082 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 90 minutos, se le agregó agua y se agitó durante otros 10 minutos. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto como un sólido amarillo claro (47 mg, 96 %). LCMS calculada para $C_{36}H_{39}BrN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 712,2. Observada: 712,2.

Etapa 3: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-ciano-6-(etoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

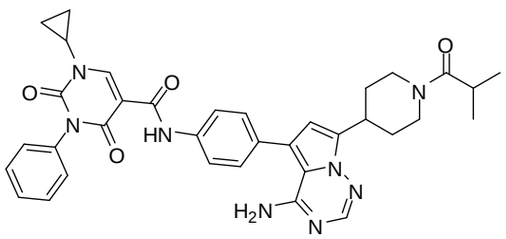
Una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-6-(etoximetil)-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (18,0 mg, 0,025 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,23 mg, 1,0 µmol), XantPhos (1,2 mg, 2,02 µmol), cianuro de cinc (3,0 mg, 0,025 mmol) y TMEDA (1,1 µL, 7,6 µmol) en DMF (0,50 mL) se desgasificó con N_2, y luego se calentó y se agitó a 160 ℃ durante 10 minutos en condiciones de microondas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{37}H_{39}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 659,3. Observada: 659,3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,40 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,68 – 7,52 (m, 3H), 7,50 – 7,38 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,40 (t, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,31 – 3,12 (m, 3H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,65 (d, *J* = 26,7 Hz, 1H), 2,12 – 1,94 (m, 2H), 1,76 – 1,38 (m, 2H), 1,13 – 0,88 (m, 9H).

Ejemplo 138. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

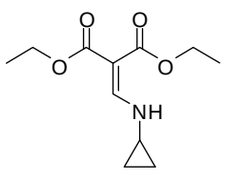


Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la del ejemplo 87 con 1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-amina en lugar de 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{34}H_{41}N_{10}O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 653,3. Observada: 653,5.

Ejemplo 139. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-ciclopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

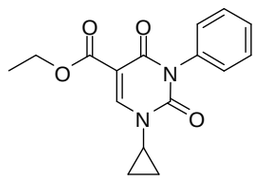


Etapa 1: 2-((ciclopropilamino)metilen)malonato dietílico



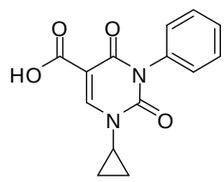
Se agregó ciclopropilamina (0,70 mL, 10,1 mmol) a una solución de 2-(etoximetilen)malonato dietílico (2,16 g, 10,0 mmol) en MeCN (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego, a 80 ℃ durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para obtener el producto en bruto, el que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculada para $C_{11}H_{18}NO_4$ $(M+H)^+$: m/z = 228,1. Observada: 228,1.

Etapa 2: 1-ciclopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo



Se calentó y se agitó una mezcla de 2-((ciclopropilamino)metilen)malonato dietílico (0,45 g, 2,00 mmol) e isocianatobenceno (0,476 g, 4,00 mmol) en piridina (0,97 mL) a 170 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna (0 % a 10 % MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el producto (0,336 g, 56 %). LCMS calculada para $C_{16}H_{17}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 301,1. Observada: 301,2.

Etapa 3: ácido 1-ciclopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico



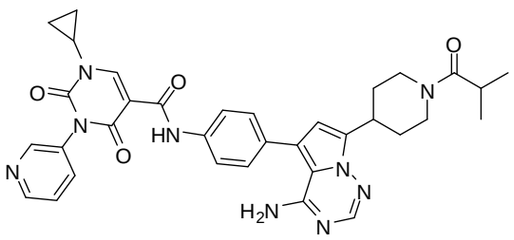
Se agitó una mezcla de 1-ciclopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato de etilo (0,336 g, 1,12 mmol) en HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (2,24 mL, 8,95 mmol) y agua (0,56 mL) a 80 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para obtener el producto en bruto, el que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS calculada para $C_{14}H_{13}N_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 273,1. Observada: 273,1.

Etapa 4: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-ciclopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

A una mezcla de ácido 1-ciclopropil-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (0,014 g, 0,050 mmol) y HATU (0,021 g, 0,055 mmol) en DMF (1 mL) se agregó 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (0,019 g, 0,050 mmol) (ejemplo 83, etapa 2) y Et_3N (0,021 mL, 0,150 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con MeOH, se ajustó con TFA a pH 2 y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de

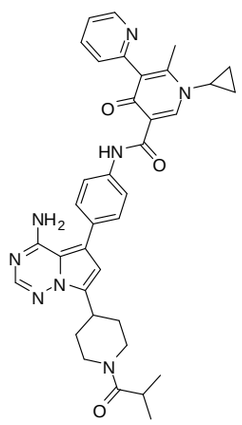
TFA. LCMS calculada para $C_{35}H_{37}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 633,3. Observada: 633,3.

Ejemplo 140. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-ciclopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

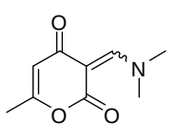


Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la del ejemplo 139 con 3-isocianatopiridina en lugar de isocianatobenceno en la etapa 2. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{34}H_{36}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 634,3. Observada: 634,3.

Ejemplo 141. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1'-ciclopropil-2'-metil-4'-oxo-1',4'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxamida



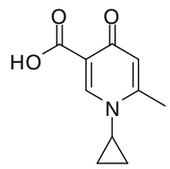
Etapa 1: 3-((dimetilamino)metileno)-6-metil-2H-piran-2,4(3H)-diona



A una solución de 6-metil-2*H*-piran-2,4(3*H*)-diona (11,5 g, 91 mmol) en tolueno (30 mL) se agregó acetal dimetílico de *N*,*N*-dimetilformamida (13,1 mL, 98 mmol). Se filtró la mezcla de reacción, luego se agitó durante la noche y se concentró para dar

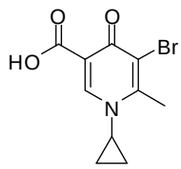
el producto bruto, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculada para $C_9H_{12}NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 182,1. Observada: 182,3.

Etapa 2: ácido 1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridini-3-carboxílico



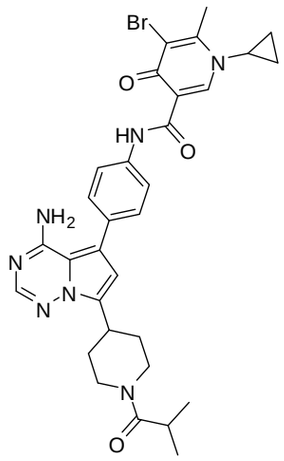
Se calentó y se agitó una mezcla de 3-((dimetilamino)metileno)-6-metil-2*H*-piran-2,4(3*H*)-diona (1,92 g, 7,95 mmol), ciclopropanamina (0,83 mL, 11,9 mmol) y terc-butóxido de sodio (1,13 g, 11,8 mmol) en EtOH (5,0 mL) a 90 ℃ durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se trató con agua y CH_2Cl_2. Se acidificó la solución acuosa con HCl 4 N y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el compuesto deseado (1,1 g, 42 %). LCMS calculada para $C_{10}H_{12}NO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 194,1. Observada: 194,3.

Etapa 3: ácido 5-bromo-1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



Se trató una suspensión de ácido 1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (0,83 g, 4,30 mmol) en ácido acético helado (6,0 mL) con Br_2 (0,29 mL, 5,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, se le agregó Br_2 (100 µL) y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto como un sólido beige (1,0 g, 86 % de rendimiento). LCMS calculada para $C_{10}H_{11}BrNO_3$ $(M+H)^+$: m/z = 272,0. Observada: 272,2.

Etapa 4: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

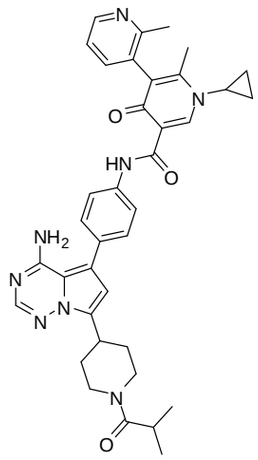


Se agitó una mezcla de 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (278 mg, 0,735 mmol) (ejemplo 83, etapa 2), ácido 5-bromo-1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (200 mg, 0,735 mmol), HATU (335 mg, 0,882 mmol) y Et_3N (0,21 mL, 1,47 mmol) en DMF (5,0 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas y luego, se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el producto (252 mg, 54 %). LCMS calculada para $C_{31}H_{35}BrN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 632,2. Observada: 632,3.

Etapa 5: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1'-ciclopropil-2'-metil-4'-oxo-1',4'-dihidro-[2,3'-bipiridin]-5'-carboxamida

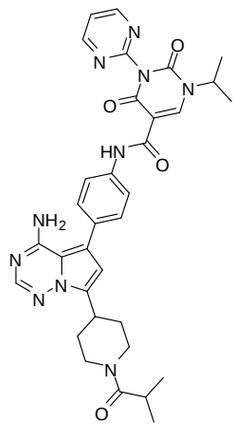
A una solución de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (20,0 mg, 0,032 mmol) y 2-(tributilestannil)piridina (11,3 mg, 0,032 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 mL) se le agregó $Pd(Ph_3P)_4$ (7,3 mg, 6,3 µmol). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{36}H_{39}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 631,3. Observada: 631,1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,0-11,8 (m, 1H); 8,95 (m, 1H); 8,71 (s, 1H); 8,45 (m, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,95-7,80 (m, 4H); 7,50 (m, 2H); 6,85 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 2,85 (m, 1H); 2,65 (m, 1H); 2,41 (s, 3H); 2,1-1,9 (m, 2H); 1,7-1,4 (m, 2H); 1,3-1,1 (m, 4H); 1,0 (m, 6H).

Ejemplo 142. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-ciclopropil-2,2'-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



A una solución de ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico (4,3 mg, 0,032 mmol) y *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (20,0 mg, 0,032 mmol) (ejemplo 141, etapa 4) en 1,4-dioxano (2,0 mL) y agua (0,2 mL) se agregaron K_2CO_3 (26,0 mg, 0,188 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (10,1 mg, 8,7 µmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{37}H_{41}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 645,3. Observada: 645,1.

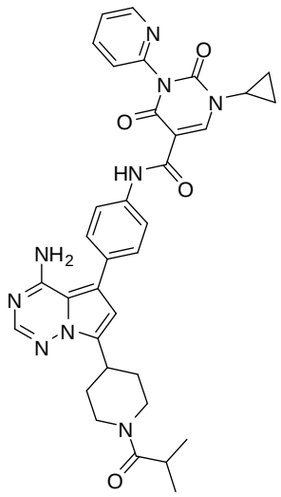
Ejemplo 143. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la del ejemplo 87 con pirimidin-2-amina en lugar de 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina en la etapa 1. Se purificó este compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2

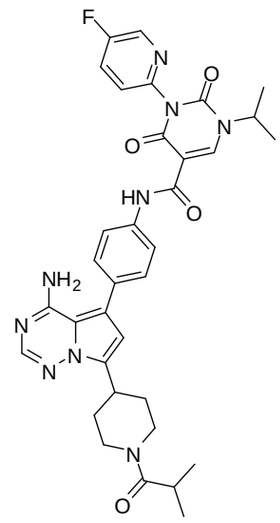
(MeCN/agua con TFA) para obtener el compuesto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{33}H_{37}N_{10}O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 637,3. Observada: 637,3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,68 (s, 1H), 9,08 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 – 7,72 (m, 3H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,76 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,59 – 4,49 (m, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 1H), 3,49 – 3,34 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 1H), 2,90 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,76 – 2,61 (m, 1H), 2,11 – 1,94 (m, 2H), 1,72 – 1,49 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,01 (s, 6H).

Ejemplo 144. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-ciclopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



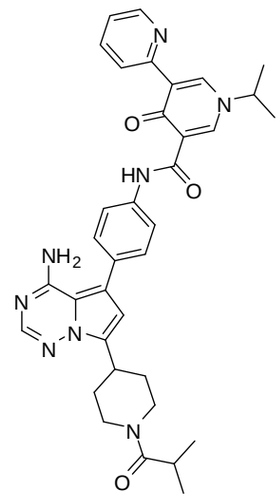
Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la del ejemplo 139 con 2-isocianatopiridina en lugar de isocianatobenceno en la etapa 2. Se purificó este compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el compuesto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{34}H_{36}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 634,3. Observada: 634,3. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 10,81 (s, 1H), 8,64 (ddd, *J* = 4,9, 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,13 – 8,00 (m, 2H), 7,83 – 7,74 (m, 2H), 7,56 (ddd, *J* = 7,5, 4,9, 1,0 Hz, 1H), 7,52 (dt, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,54 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,41 (tt, *J* = 11,8, 3,6 Hz, 1H), 3,34 – 3,28 (m, 1H), 3,20 (t, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,90 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,69 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,02 (dd, *J* = 30,8, 12,2 Hz, 2H), 1,67 – 1,47 (m, 2H), 1,17 – 0,84 (m, 10H).

Ejemplo 145. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

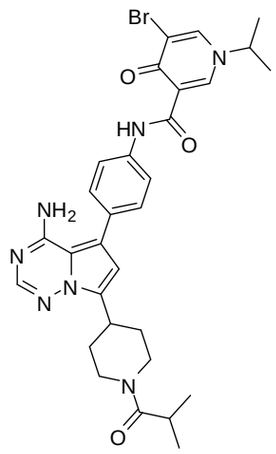


Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la del ejemplo 87 con 5-fluoropiridin-2-amina en lugar de 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina en la etapa 1. Se purificó este compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el compuesto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{34}H_{37}FN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 654,3. Observada: 654,3.

Ejemplo 146. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-4-oxo-5-(piridin-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Etapa 1: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

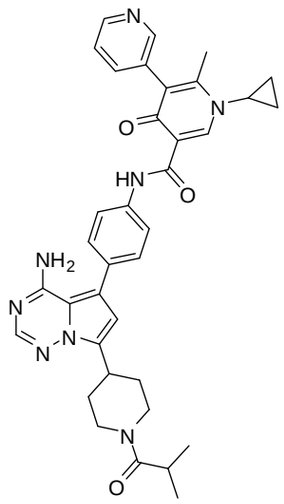


A una mezcla de 1-(4-(4-amino-5-(4-aminofenil)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona (200 mg, 0,53 mmol) (ejemplo 83, etapa 2) y ácido 5-bromo-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropridin-3-carboxílico (137 mg, 0,53 mmol) (ejemplo 128, etapa 2) en DMF (4,0 mL) se agregó Et_3N (0,11 mL, 0,79 mmol), seguido de HATU (241 mg, 0,63 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas, se le agregó agua y se agitó durante otros 15 minutos. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el producto. LCMS calculada para $C_{30}H_{35}BrN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 620,2. Observada: 620,2.

Etapa 2: N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-4-oxo-5-(piridin-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

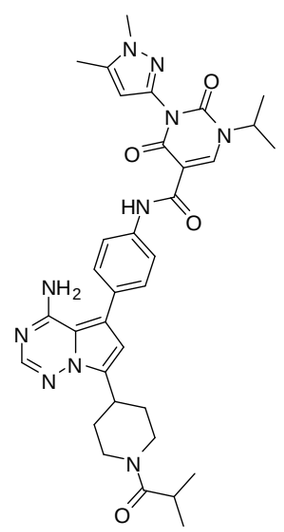
Se agregó 2-(tributilestannil)piridina (0,042 mL, 0,129 mmol) a una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (40,0 mg, 0,064 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (14,9 mg, 0,013 mmol) en tolueno (1,2 mL). La mezcla se purgó con N_2 y se calentó a 120 ℃ durante la noche. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{35}H_{39}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 619,3. Observada: 619,3.

Ejemplo 147. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-5-(piridin-3-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



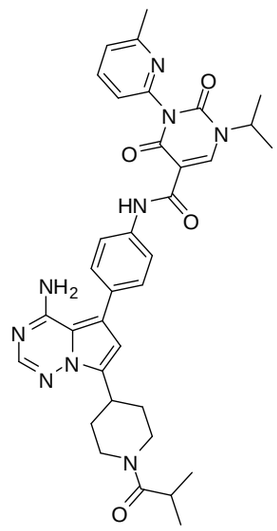
Una mezcla de *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-5-bromo-1-ciclopropil-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (12,0 mg, 0,019 mmol) (ejemplo 141, etapa 4), ácido piridin-3-ilborónico (2,8 mg, 0,023 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il) paladio (II) (Xphos Pd G2) (1,5 mg, 1,90 µmol) y fosfato de potasio tribásico (8,9 mg, 0,042 mmol) en 1,4-dioxano (0,50 mL) y agua (0,10 mL) se desgasificó con N_2, luego se calentó y se agitó a 80 ℃ durante 2 hor as. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como sal de TFA. LCMS calculada para $C_{36}H_{39}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 631,3. Observada: 631,3.

Ejemplo 148. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-3-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-1-isopropil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la del ejemplo 87 con 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amina en lugar de 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina en la etapa 1. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{34}H_{41}N_{10}O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 653,3. Observada: 653,3.

Ejemplo 149. *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-3-(6-metilpiridin-2-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



Este compuesto se preparó de acuerdo con una secuencia de síntesis análoga a la del ejemplo 87 con 6-metilpiridin-2-amina en lugar de 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina en la etapa 1. Se purificó dicho compuesto mediante LC/MS preparativa a pH 2 (MeCN/agua con TFA) para obtener el producto como una sal de TFA. LCMS calculada para $C_{35}H_{40}N_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 650,3. Observada: 650,3.

Ejemplo A

Ensayo de autofosforilación de Axl

La autofosforilación de Axl se llevó a cabo mediante la incubación de la proteína Axl recombinante (Life Technologies, PV4275) en solución amortiguadora con Tris 50 mM, pH 7,5, 0,2 mg/ml de Axl, ATP 5 mM, $MgCl_2$ 20 mM y DTT 2 mM a temperatura ambiente durante 1 hora.

Ensayo enzimático de TAM

El amortiguador de ensayo de cinasa contenía HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl2 10 mM, EGTA 1 mM, NP-40 al 0,01 % y DTT 2 mM. Se transfirió 0,1 ul de los compuestos de ensayo disueltos en DMSO de placas para compuestos comunes a placas de ensayo de 384 pocillos blancas (placas Greiner LUMITRAC). La concentración final de DMSO fue de 1,25 %. Las soluciones enzimáticas de Axl fosforilada 5,1 nM o c-Mer 0,0625 nM (Carna Biosciences, 08-108), o Tyro3 0,366 nM (Life Technologies, PR7480A) se prepararon en amortiguador de ensayo. Se diluyó una solución madre 1 mM de sustrato peptídico Biotin-EQEDEPEGDYFEWLE-amida de SEQ ID NO: 1 (Quality Controlled Biochemicals, MA) en DMSO a 1 uM en amortiguador de ensayo que contenía ATP 2000 uM. Se agregaron 4 ul de solución enzimática (o amortiguador de ensayo para el blanco de enzimas) a los pocillos adecuados en cada placa y luego se agregaron 4 ul/pocillo de solución de sustrato para iniciar la reacción. Se protegió a la placa de la luz y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se detuvo la reacción mediante la adición de 4 ul de solución de detección que contiene Tris-HCl 50 mM, pH 7,8, NaCl 150 mM, BSA al 0,05 %, EDTA 45 mM, SA-APC 180 nM (Perkin Elmer, CR130-100) y Eu-W1024 antifosfotirosina PY20 3 nM (Perkin Elmer, AD0067). Se incubó la placa durante 1 hora a temperatura ambiente y se midió la señal de HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) en un lector de placas PHERAstar FS (BMG labtech). Se calculó el porcentaje de inhibición para cada concentración y se generó el valor de IC50 a partir de ajuste de curvas con software GraphPad Prism.

Se observó que los compuestos provistos en la presente son inhibidores de TAM de acuerdo con el ensayo enzimático de TAM. Se evaluaron todos los compuestos tal como se describieron en la presente. Los compuestos indicados en la Tabla 1 que se encuentra más adelante exhiben un valor IC_{50} de menos de 1 µM contra al menos una cinasa seleccionada de Tyro3, Axl y Mer.

Se observó que los compuestos provistos en la presente son inhibidores de uno o más de AXL, MER y TYRO3. Se proporcionan los datos de IC_{50} a continuación en la Tabla 1. El símbolo «†» indica un $IC_{50} \leq 5$ nM, «††» indica un $IC_{50} > 5$ nM y ≤ 10 nM. «†††» indica un $IC_{50} > 10$ nM y ≤ 100 nM, «††††» indica un IC_{50} mayor de 100 nM y «na» indica que no se encontró disponible.

Tabla 1

Ejemplo	IC_{50} (nM) de Axl	IC_{50} (nM) de Mer	IC_{50} (nM) de Tyro3
1	†††	†††	††††
2	†††	†††	††††
3	††††	††††	††††
4	††††	††††	††††
5	††††	††††	††††
7 (isómero cis)	††	†	††††
7 (isómero trans)	†	†	†††
8	†††	†††	††††
9	†††	†††	†††
10	†††	†††	††††
11	†††	††	††††
12	†††	†	††††
13	††	††	††††
14	†	†	†††
15	†	†	†††
16	†	†	†††
17	†	†	†††
18	†	†	††
19	†	†	†
20	†††	††	††††
21	††	†	†††
22	†	†	†††
23	†	†	†††
24	†	†	†††
25	†	†	†††
26	†	†	†††
27	†	†	†††
28	†	†	††††

Ejemplo	IC_{50} (nM) de Axl	IC_{50} (nM) de Mer	IC_{50} (nM) de Tyro3
29	†	†	†††
30	†	†	†††
31	†	†	†††
32	†	†	†††
33	†	†	†††
34	†	†	†††
35	†	†	††
36	††	††	††††
37	†	†	†††
38	†	†	†††
39	†	†	†††
40	††	††	††††
41	†	†	†††
42	†	†	†††
43	†	†	†††
44	†	†	††††
45	†	†	†††
46	†	†	†††
47	†	†	†††
48	††	††	†††
49	†	†	†††
50	†	†	†††
51	†	†	††
52	†	†	†††
53	††	†	†††
54	†	†	†††
55	†	†	††
56	††	††	††††
57	†	††	††††
58	†	††	††††
59	†	†††	††††
60	†	††	†††
61	†	†	†††

Ejemplo	IC_{50} (nM) de Axl	IC_{50} (nM) de Mer	IC_{50} (nM) de Tyro3
62	†	†	†††
63	†	†	†††
64	†	†	†††
65	†	†	†††
66	†	††	†††
67	†	†	††††
68	†	†	††††
69	†	††	††††
70	†	†	†††
71	†	††	†††
72	†	††	††††
73	†	††	††††
74	†	†	†††
75	†	†	†††
76	†	††	††††
77	†	†††	††††
78	†	†	†††
79	†	†	†††
80	†	††	††††
81	†	†	†††
82	†	†	†††
83	†	†	†††
84	††	†††	††††
85	†	†††	††††
86	†††	†††	††††
87	†	†	††††
88	†	†	†††
89	na	na	na
90	††	†††	††††
91	†	†††	††††
92	na	na	na
93	†	†	†
94	†	††	††††

Ejemplo	IC_{50} (nM) de Axl	IC_{50} (nM) de Mer	IC_{50} (nM) de Tyro3
95	†	†††	††††
96	†	†	†††
97	†	††	†††
98	†	†	†††
99	†	†	†††
100	†††	†††	††††
101	†	†	††††
102	†	†	†††
103	†	†	†††
104	†	†	††
105	†	††	†††
106	†	†	††††
107	†	††	††††
108	†	†	†††
109	†	†	††
110	†	††	††††
111	†	†	††††
111a	††	†††	††††
112	†	†	†††
113	†	†	†††
114	†	†	†††
115	†	†††	††††
116	†	†	†††
117	†	††	††††
118	†	†	††††
119	†	†	††††
120	†	†	††††
121	†	†	††††
122	†	†	††††
123	†	††	††††
124	†	††	††††
125	†	†	††††
126	†	†	††††

Ejemplo	IC_{50} (nM) de Axl	IC_{50} (nM) de Mer	IC_{50} (nM) de Tyro3
127	†	†	††††
128	†	††	††††
129	†	††	††††
130	†	†	††††
131	†	†	††††
132	†	†	††††
133	†	††	††††
134	†	††	††††
135	†	†	††††
136	†	†	††††
137	†	††	††††
138	†	††	††††
139	†	†	††††
140	†	††	††††
141	†	†	††††
142	†	††	††††
143	†	††	††††
144	†	††	††††
145	na	na	na
146	na	na	na
147	†	†	††††
148	†	††	††††
149	†	††	††††

Ejemplo B. Generación de células de BAF3-AXL, BAF3-MER y BAF3-TYRO3 y ensayo de proliferación celular

Se clonó el dominio citoplasmático de AXL, MER o TYRO3 fusionado con secuencia de dimerización y etiqueta HA en el vector pMSCV con marcador de resistencia a la puromicina para generar tres construcciones (pMSCV-AXL, pMSCV-MER y pMSCV-TYRO3). Se transfectaron las células de BAF3 con las tres construcciones de forma individual mediante electroporación. Se seleccionaron y se caracterizaron los clones simples independientes de IL3 y resistentes a la puromicina. Se seleccionaron

células con expresión estable de AXL, MER o TYRO3 y se designaron como células BAF3-AXL, BAF3-MER y BAF3-TYRO3.

Se mantuvieron las líneas celulares BAF3, BAF3-AXL, BAF3-MER o BAF3-TYRO3 en RPMI1640 con FBS al 10 % (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de los compuestos de ensayo en la viabilidad celular, se colocaron 1000 células/pocillo en placas de cultivo de tejidos de 384 pocillos en medio de cultivo con una dilución serial del compuesto o DMSO solo durante 48 horas a 37 ℃ con CO_2 al 5 % y se midió la viabilidad celular mediante ensayo de ATP (ensayo CellTiter-Glo, Promega) de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Se convirtieron los datos a porcentaje de inhibición respecto al control de DMSO y se ajustaron las curvas de IC_{50} con software GraphPad Prism.

Ejemplo C. ELISA BaF3-AXL y ELISA BaF3-MER

Se mantuvieron células BaF3-AXL o BaF3-MER en medio de cultivo RPMI con FBS al 10 % y puromicina (1 µg/ml, Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de los compuestos de ensayo sobre AXL fosforilada o MER fosforilada, se colocaron las células en placas ($5x10^4$ células/pocillo) en una placa de polipropileno con fondo en V (Greiner bio-one) en presencia o ausencia de los compuestos de ensayo diluidos en medio de cultivo y se incubaron durante 1 hora a 37 ^oC con CO_2 al 5 %. Las células se cosecharon mediante centrifugado y se lisaron en 110 µl de amortiguador de lisis helado (Cell Signaling) con inhibidores de proteasa y fosfatasa (Halts PI, Thermo Fisher) durante 30 minutos en hielo. El lisado celular se almacenó a -80 ^oC para ELISA. Se prepararon las placas de ELISA mediante incubación de placas Costar con anticuerpo anti-HA (1 µg/ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavaron las placas y se bloquearon con PBS con BSA al 3 %. Se cargaron lisados celulares en la placa de ELISA y se incubaron a 4 ^oC durante la noche. Las placas se lavaron y se incubaron con anticuerpo anti-fosfo-tirosina LANCE Eu-W1024 (PY-20) (Perkin Elmer) en amortiguador de ensayo DELFIA (Perkin Elmer) durante 1 hora y se leyeron en el lector Pherastar (BMG Labtech). Se convirtieron los datos en porcentaje de inhibición respecto al control de DMSO y se determinó IC_{50} mediante el ajuste de la curva de porcentaje de inhibición en función de logaritmo de la concentración de inhibidor con GraphPad Prism.

Ejemplo D. ELISA de AXL fosforilada en H1299

Se mantuvieron células H1299 (ATCC), línea celular de carcinoma de pulmón de

células no pequeñas humanas con expresión de Axl, en medio de cultivo RPMI con FBS al 10 % (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de los compuestos de ensayo en AXL fosforilada, se colocaron las células en placas (30 000 células/pocillo) en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos (Costar) y se incubaron durante la noche a 37 ^{o}C con CO_2 al 5 %. Se agregaron los compuestos a una concentración adecuada y se incubaron durante 1 hora a 37 ^{o}C con CO_2 al 5 %. Se agregó rhGas6 (R&D Systems, 6 µg/ml) a cada pocillo. Se incubaron las placas a 37 ^{o}C con CO_2 al 5 % durante 15 minutos. Las células se cosecharon y se lisaron en 110 µL de amortiguador de lisis helado (Cell Signaling) con inhibidores de proteasa y fosfatasa (Halts PI, Thermo Fisher). El lisado se incubó durante 1 hora en hielo y se almacenó a -80 ^{o}C para ELISA. Se prepararon las placas de ELISA mediante incubación de placas Costar con anticuerpo anti-HA (1 µg/ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavaron las placas y se bloquearon con PBS con BSA al 3 %. Se cargó lisado celular en la placa de ELISA y se incubaron a 4 ^{o}C durante la noche. Las placas se lavaron y se incubaron con anticuerpo anti-fosfo-tirosina LANCE Eu-W1024 (PY-20) (Perkin Elmer) en amortiguador de ensayo DELFIA (Perkin Elmer) durante 1 hora y se leyeron en el lector Pherastar (BMG Labtech). Se convirtieron los datos en porcentaje de inhibición respecto al control de DMSO y se determinó IC_{50} mediante el ajuste de la curva de porcentaje de inhibición en función de logaritmo de la concentración de inhibidor con GraphPad Prism.

Ejemplo E. ELISA de AXL fosforilada en H1299 en sangre entera

Se mantienen células H1299 (ATCC) en medio de cultivo RPMI con FBS al 10 % (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de los compuestos de ensayo en AXL fosforilada en sangre entera, se colocan las células en placas (30 000 células/pocillo) en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos (Costar) y se incuban durante la noche a 37 ^{o}C con CO_2 al 5 %. Se mezcló la sangre obtenida de donantes normales con compuestos de ensayo durante 1 hora. Se extrajo el medio de cultivo de las células H1299 y se agregó sangre con el compuesto a cada pocillo. Luego de 1 hora de incubación a 37 ^{o}C con CO_2 al 5 %, se agregó rh-Gas6 (4 µg/ml, R&D Systems) a cada pocillo. Se incubó la placa a 37 ^{o}C con CO_2 al 5 % durante 15 minutos. Las células se lavaron con PBS y se lisaron en 110 uL de amortiguador de lisis helado (Cell Signaling) con inhibidores de proteasa y fosfatasa (Halts PI, Thermo Fisher) durante 1 hora en hielo. La placa se almacenó a -80 ^{o}C para ELISA. Se prepararon las placas de ELISA mediante incubación de placas Costar con anticuerpo anti-HA (1 µg/ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavaron las placas y se bloquearon con PBS con BSA al 3 %. Se cargaron lisados celulares en la

placa de ELISA y se incubaron a 4 ^{o}C durante la noche. Las placas se lavaron y se incubaron con anticuerpo anti-fosfo-tirosina LANCE Eu-W1024 (PY-20) (Perkin Elmer) en amortiguador de ensayo DELFIA (Perkin Elmer) durante 1 hora y se leyeron en el lector Pherastar (BMG Labtech). Se convirtieron los datos en porcentaje de inhibición respecto al control de DMSO y se determinó IC_{50} mediante el ajuste de la curva de porcentaje de inhibición en función de logaritmo de la concentración de inhibidor con GraphPad Prism.

Ejemplo F. ELISA Insight de células de Akt fosforiladas en G361

Se mantuvieron células G361 (ATCC), línea celular de melanoma maligno con expresión de Mer, en medio de cultivo RPMI con FBS al 10 % (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Para medir el efecto de los compuestos de ensayo en la vía de señalización de MER, se colocaron 2 x 10^4 células/pocillo en 100 µL en placas de superficie CellBind de 96 pocillos (Corning) y se incubaron durante la noche a 37 ^{o}C con CO_2 al 5 %. Se agregaron 20 µL de compuestos a concentraciones adecuadas a las células y se incubaron durante 1 hora. Se agregó rhGas6 (4 µg/ml, R&D Systems) a cada pocillo y se incubaron durante 20 minutos. Se fijaron las células mediante la adición de 50 uL de paraformaldehído al 4 % (Electron Microscopy Sciences) en PBS (Corning) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y se incubaron con 50 uL de Triton X-100 al 0,2 % (Sigma) en PBS durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y se incubaron con 100 uL de amortiguador de bloqueo (BSA al 0,1 % en PBS) durante 30 minutos. Las placas se lavaron y se incubaron con mAb de conejo Phospho-AKT (Ser473) (D9E) (Cell Signaling) diluido en BSA al 0,1 % (dilución 1:300) a 4 ^{o}C durante la noche. Las placas se lavaron y se incubaron con 50 uL de fragmento $F(ab')^2$ Alexaflour 488 de IgG de cabra anticonejo (H+L) (Molecular Probes, dilución 1:1000) y Hoechst 33342 (Thermo Fisher, dilución 1:2000) en PBS a temperatura ambiente durante 2 horas. Las placas se lavaron con PBS y se leyeron en Cell Insight CX5 (Thermo Fisher).

Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción que antecede. También se pretende que dichas modificaciones se encuentren comprendidas por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las referencias, incluidas todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en la presente solicitud se incorporan a este documento mediante referencia en su totalidad.