

COMPUESTOS DE IMIDAZOPIRIDAZINA E IMIDAZOPIRIDINA COMO INHIBIDORES DE QUINASA-2 DE TIPO RECEPTOR DE ACTIVINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La descripción proporciona compuestos así como sus composiciones y métodos de uso. Los compuestos modulan la actividad de quinasa-2 de tipo receptor de activina (ALK2) y son útiles en el tratamiento de varias enfermedades que incluyen cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

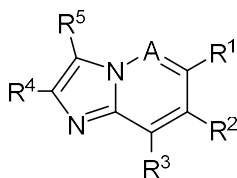
La señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP) pertenece a la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y los ligandos de señalización de TGF- β incluyen más de 25 ligandos diferentes: factores de crecimiento y diferenciación de TGF- β , BMP y activinas. La unión de los ligandos BMP lleva al ensamblaje de complejos de receptores tetraméricos compuestos por dos serina/treonina quinasas del receptor tipo II constitutivamente activas (BMPRII, ACTRIIA o ACTRIIB) y activa dos serina/treonina quinasas del receptor tipo I (ALK1, ALK2, ALK3 o ALK6). Además, los receptores tipo I activados fosforilan las proteínas SMAD sensibles al receptor BMP 1/5/8 y la SMAD1/5/8 activada asociada con co-SMAD4 se transloca al núcleo para regular la transcripción génica. (Ross, S.L., et al. Cell Metabolism 2012, 15, 905-917; Blobe, G.C., et al. New England Journal of Medicine 2000, 342, 1350-1358).

El receptor de activina A, tipo I BMPR quinasa (ACVR1) también se llama receptor de activina tipo quinasa-2 (ALK2). Se compone de un dominio extracelular de unión a ligando y un dominio citoplasmático con especificidad de serina/treonina. Se ha informado que ALK2 media en múltiples enfermedades humanas (Massague, J., et al. Cell 2000, 103, 295-309; Taylor, K.R., et al. Cancer Research 2014, 74, 4565-4570). Se ha demostrado que ALK2 y ALK3 cumplen un papel esencial en la regulación de los niveles de hepcidina y afectan la anemia de las enfermedades

crónicas ((Andriopoulos, B., et al. Nature Genetics 2009 41, 482-487; Steinbicker, A.U., et al. Blood 2011, 118, 4224-4230; Steinbicker, A.U., et al. Blood 2011, 117, 4915-4923). La hepcidina es una pequeña hormona peptídica sintetizada principalmente en hepatocitos que reduce tanto la absorción de hierro duodenal como la exportación de hierro de monocitos/macrófagos mediante la unión e inducción de la internalización y degradación del exportador de hierro ferroportina (FPN1) (Theurl, I. et al. Haematologica 2011, 96, 1761-1769; Zhao, N., et al. Journal of Clinical Investigation 2013, 123, 2337-2343). Los niveles elevados de hepcidina en suero aumentan el almacenamiento de hierro dentro del sistema reticuloendotelial y producen una disponibilidad reducida de hierro y eritropoyesis restringida por hierro. La expresión de hepcidina aumentada de forma inapropiada causa anemia funcional grave por deficiencia de hierro en seres humanos y es central para la fisiopatología de la anemia por enfermedad crónica (ACD) (Weiss, G. et al. New England Journal of Medicine 2005, 352, 1011-1023). En consecuencia, existe la necesidad de nuevos compuestos que modulan la actividad de ALK2.

COMPENDIO

La presente descripción proporciona, *inter alia*, un compuesto de Fórmula I:



I

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

La presente descripción además proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la descripción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción además proporciona métodos de inhibición de la actividad de ALK2, que comprende administrar al paciente un compuesto de la descripción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

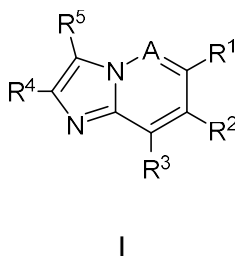
La presente descripción además proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la descripción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente descripción además proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para usar en cualquiera de los métodos descriptos en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos

La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula I:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹ se selecciona de Cy¹, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NOR^a)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

Cy¹ se selecciona de cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo de heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-14 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

R² se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²⁰;

o dos sustituyentes adyacentes R²⁰ en R², tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, o un anillo cicloalquilo C₃₋₇ fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C₃₋₇ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²¹;

R^3 se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C_{1-6} , OR^{a7} y $NR^{c7}R^{d7}$; en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

R^4 se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C_{1-6} , OR^{a8} y $NR^{c8}R^{d8}$; en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

R^5 se selecciona de arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{50} ;

o dos sustituyentes adyacentes R^{50} en R^5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, o un anillo cicloalquilo C_{3-7} fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C_{3-7} fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

A es N o CR^A ;

R^A se selecciona de H, D, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a12} , SR^{a12} , $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$, $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}S(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)R^{b12}$, $S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)_2R^{b12}$ y $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} ,

alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R¹⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, 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}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NOR^{a1})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}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹¹;

o dos sustituyentes R¹⁰ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros, o un anillo cicloalquilo C₃₋₆ espiro; en donde cada anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2 o 3, heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros y anillo cicloalquilo C₃₋₆ espiro están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹¹;

cada R¹¹ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, halo, D, 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},

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{12} ;

cada R^{12} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , halo, D, CN, $\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{SR}^{\text{a}5}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , halo, D, CN, NO_2 , $\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{SR}^{\text{a}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a}2})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$; en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos

C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²¹;

cada R²¹ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃, halo, D, CN, 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 donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²²;

cada R²² se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R⁵⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃,

heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(=NR^{e9})R^{b9}, C(=NOR^{a9})R^{b9}, C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, y S(O)₂NR^{c9}R^{d9}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵¹;

cada R⁵¹ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a10}, SR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{c10}R^{d10}, NR^{c10}C(O)R^{b10}, NR^{c10}C(O)OR^{a10}, NR^{c10}S(O)R^{b10}, NR^{c10}S(O)₂R^{b10}, NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}, S(O)R^{b10}, S(O)NR^{c10}R^{d10}, S(O)₂R^{b10}, y S(O)₂NR^{c10}R^{d10}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵²;

cada R⁵² se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a11}, SR^{a11}, C(O)R^{b11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(O)OR^{a11}, NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(O)R^{b11}, NR^{c11}C(O)OR^{a11}, NR^{c11}S(O)R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, S(O)R^{b11}, S(O)NR^{c11}R^{d11}, S(O)₂R^{b11}, y S(O)₂NR^{c11}R^{d11}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-

alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g;

cada R^a, R^c, y R^d se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

o cualquier R^c y R^d unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

cada R^b se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

cada R^e se selecciona de modo independiente de H, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆ carbonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo, carbamilo, alquil C₁₋₆ carbamilo, di(alquil C₁₋₆)carbamilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo y di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo;

cada R^{a1} , R^{c1} y R^{d1} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

o cualquier R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

cada R^{b1} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

cada R^{e1} se selecciona de modo independiente de H, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} tio, alquil C_{1-6} sulfonilo, alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-6} carbamilo, di(alquil C_{1-6})carbamilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo;

cada R^{a2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo

C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²¹;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²¹;

cada R^{b2} se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²¹;

cada R^{e2} se selecciona de modo independiente de H, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆ carbonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo, carbamilo, alquil C₁₋₆ carbamilo, di(alquil C₁₋₆)carbamilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo y di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo;

cada R^{a3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹²;

o cualquier R^{c3} y R^{d3} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{12} ;

cada R^{b3} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{12} ;

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

cada R^{b4} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo

C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²²;

cada R^{a5}, R^{c5} y R^{d5} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

o cualquier R^{c5} y R^{d5} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R^{b5} se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R^{a6}, R^{c6} y R^{d6} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

o cualquier R^{c6} y R^{d6} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R^{b6} se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R^{a7}, R^{c7} y R^{d7} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R^{a8} , R^{c8} y R^{d8} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

cada R^{a9} , R^{c9} y R^{d9} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

o cualquier R^{c9} y R^{d9} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{b9} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{e9} se selecciona de modo independiente de H, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} tio, alquil C_{1-6} sulfonilo, alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-6} carbamilo, di(alquil C_{1-6})carbamilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo;

cada R^{a10} , R^{c10} y R^{d10} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

o cualquier R^{c10} y R^{d10} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

cada R^{b10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

cada R^{a11} , R^{c11} y R^{d11} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

o cualquier R^{c11} y R^{d11} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

cada R^{b11} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{a12} , R^{c12} , y R^{d12} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

o cualquier R^{c12} y R^{d12} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{b12} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ; y

cada R^g se selecciona de modo independiente de OH, NO_2 , CN, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilenos C_{1-2} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{1-3} , HO-alcoxi C_{1-3} , HO-alquilo C_{1-3} , ciano-alquilo C_{1-3} , H_2N -alquilo C_{1-3} , amino, alquil C_{1-6} amino, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquil C_{1-6} tio, alquilo C_{1-6} sulfinilo, alquil C_{1-6}

6sulfonilo, carbamilo, alquil C₁₋₆ carbamilo, di(alquil C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquil C₁₋₆ carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, alquil C₁₋₆ carbonilamino, alquil C₁₋₆sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil C₁₋₆ aminosulfonilamino, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil C₁₋₆aminocarbonilamino, y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilamino;

con la condición de que:

- 1) cuando Cy¹ es arilo C₆₋₁₀, entonces R¹⁰ es diferente de ciclobutilo sustituido; y
- 2) un compuesto de Fórmula I es diferente de 3-(2-benzofuranil)-6-cloro-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazina y 3-(2-benzofuranil)-6-[3-(metilsulfonil)propoxi]-7-fenilimidazo[1,2-b]piridazina.

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto en donde:

R¹ se selecciona de Cy¹, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NOR^a)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

Cy¹ se selecciona de cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde cada uno del heterocicloalquilo de 4-14 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo de heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-14 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

R² se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de

anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²⁰;

o dos sustituyentes adyacentes R²⁰ en R², tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, o un anillo cicloalquilo C₃₋₇ fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C₃₋₇ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²¹;

R³ se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C₁₋₆, OR^{a7} y NR^{c7}R^{d7}; en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

R⁴ se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C₁₋₆, OR^{a8} y NR^{c8}R^{d8}; en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

R⁵ se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵⁰;

o dos sustituyentes adyacentes R^{50} en R^5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, o un anillo cicloalquilo C_{3-7} fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C_{3-7} fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

A es N o CR^A ;

R^A se selecciona de H, D, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, NO_2 , OR^{a12} , SR^{a12} , $C(O)R^{b12}$, $C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $C(O)OR^{a12}$, $OC(O)R^{b12}$, $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}C(O)R^{b12}$, $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$, $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$, $NR^{c12}S(O)R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$, $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)R^{b12}$, $S(O)NR^{c12}R^{d12}$, $S(O)_2R^{b12}$ y $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

cada R^{10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , halo, D, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NOR^{a1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente

sustituídos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

o dos R^{10} sustituyentes tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros, o un anillo cicloalquilo C_{3-6} espiro; en donde cada anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2 o 3, heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros y anillo cicloalquilo C_{3-6} espiro están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

cada R^{11} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenilo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenilo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenilo C_{1-3} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenilo C_{1-3} , halo, D, 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 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenilo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenilo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenilo C_{1-3} y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenilo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{12} ;

cada R^{12} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquilenilo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenilo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenilo C_{1-3} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenilo C_{1-3} , halo, D, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, y

$S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , halo, D, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOR^{a2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , halo, D, CN, 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 donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-

alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃ y heteroarilos de 5-10 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²²;

cada R²² se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, NR^{c6}S(O)R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R⁵⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, OR^{a9}, SR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, OC(O)R^{b9}, OC(O)NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(O)R^{b9}, NR^{c9}C(O)OR^{a9}, NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(=NR^{e9})R^{b9}, C(=NOR^{a9})R^{b9}, C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}, NR^{c9}S(O)R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂R^{b9}, NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}, S(O)R^{b9}, S(O)NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, y S(O)₂NR^{c9}R^{d9}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵¹;

cada R⁵¹ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃,

heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a10}, SR^{a10}, C(O)R^{b10}, C(O)NR^{c10}R^{d10}, C(O)OR^{a10}, NR^{c10}R^{d10}, NR^{c10}C(O)R^{b10}, NR^{c10}C(O)OR^{a10}, NR^{c10}S(O)R^{b10}, NR^{c10}S(O)₂R^{b10}, NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}, S(O)R^{b10}, S(O)NR^{c10}R^{d10}, S(O)₂R^{b10}, y S(O)₂NR^{c10}R^{d10}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵²;

cada R⁵² se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a11}, SR^{a11}, C(O)R^{b11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(O)OR^{a11}, NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(O)R^{b11}, NR^{c11}C(O)OR^{a11}, NR^{c11}S(O)R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, S(O)R^{b11}, S(O)NR^{c11}R^{d11}, S(O)₂R^{b11}, y S(O)₂NR^{c11}R^{d11}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R^a, R^c, y R^d se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

o cualquier R^c y R^d unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

cada R^b se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alqueno C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alqueno C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alqueno C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alqueno C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alqueno C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alqueno C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alqueno C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alqueno C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

cada R^e se selecciona de modo independiente de H, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆ carbonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo, carbamilo, alquil C₁₋₆ carbamilo, di(alquil C₁₋₆)carbamilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo y di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo;

cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alqueno C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alqueno C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alqueno C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alqueno C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alqueno C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alqueno C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alqueno C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alqueno C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹¹;

o cualquier R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹¹;

cada R^{b1} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

cada R^{e1} se selecciona de modo independiente de H, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} tio, alquil C_{1-6} sulfonilo, alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-6} carbamilo, di(alquil C_{1-6})carbamilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo;

cada R^{a2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{b2} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo

C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²¹;

cada R^{e2} se selecciona de modo independiente de H, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆ carbonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo, carbamilo, alquil C₁₋₆ carbamilo, di(alquil C₁₋₆)carbamilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo y di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo;

cada R^{a3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆ alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹²;

o cualquier R^{c3} y R^{d3} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹²;

cada R^{b3} se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆ alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹²;

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

cada R^{b4} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alqueno C_{1-3} , fenil-alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alqueno C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

cada R^{a5} , R^{c5} y R^{d5} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

o cualquier R^{c5} y R^{d5} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

cada R^{b5} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{a6} , R^{c6} y R^{d6} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

o cualquier R^{c6} y R^{d6} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{b6} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{a7} , R^{c7} y R^{d7} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{a8} , R^{c8} y R^{d8} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{a9} , R^{c9} y R^{d9} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alqueno C_{1-3} , aril C_{6-10} -alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alqueno C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alqueno C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alqueno C_{1-3} , aril C_{6-10} -alqueno C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10

miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

o cualquier R^{c9} y R^{d9} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{b9} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{e9} se selecciona de modo independiente de H, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} tio, alquil C_{1-6} sulfonilo, alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-6} carbamilo, di(alquil C_{1-6})carbamilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo;

cada R^{a10} , R^{c10} y R^{d10} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C_{1-3} , fenil-alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C_{1-3} , fenil-alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

o cualquier R^{c10} y R^{d10} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros

opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵²;

cada R^{b10} se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵²;

cada R^{a11}, R^{c11} y R^{d11} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

o cualquier R^{c11} y R^{d11} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R^{b11} se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R^{a12}, R^{c12}, y R^{d12} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10

miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

o cualquier R^{c12} y R^{d12} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{b12} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ; y

cada R^g se selecciona de modo independiente de OH, NO_2 , CN, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquileo C_{1-2} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{1-3} , HO-alcoxi C_{1-3} , HO-alquilo C_{1-3} , ciano-alquilo C_{1-3} , H_2N -alquilo C_{1-3} , amino, alquil C_{1-6} amino, di(alquil C_{1-6})amino, tio, alquil C_{1-6} tio, alquilo C_{1-6} sulfinilo, alquil C_{1-6} sulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-6} carbamilo, di(alquil C_{1-6})carbamilo, carboxi, alquil C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} carbonilamino, alquil C_{1-6} sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil C_{1-6} aminosulfonilamino, di(alquil C_{1-6})aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil C_{1-6} aminocarbonilamino, y di(alquil C_{1-6})aminocarbonilamino.

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto en donde:

R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NOR^a)R^b$, y $C(=NR^e)NR^cR^d$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} están cada uno

opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{20} ;

o dos sustituyentes adyacentes R^{20} en R^2 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, o un anillo cicloalquilo C_{3-7} fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C_{3-7} fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

R^3 se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C_{1-6} , OR^{a7} y $NR^{c7}R^{d7}$; en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

R^4 se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C_{1-6} , OR^{a8} y $NR^{c8}R^{d8}$; en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

R^5 se selecciona de arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros

está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵⁰;

o dos sustituyentes adyacentes R⁵⁰ en R⁵, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, o un anillo cicloalquilo C₃₋₇ fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C₃₋₇ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵¹;

A es N o CR^A;

R^A se selecciona de H, D, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, NO₂, OR^{a12}, SR^{a12}, C(O)R^{b12}, C(O)NR^{c12}R^{d12}, C(O)OR^{a12}, OC(O)R^{b12}, OC(O)NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}C(O)R^{b12}, NR^{c12}C(O)OR^{a12}, NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}, NR^{c12}S(O)R^{b12}, NR^{c12}S(O)₂R^{b12}, NR^{c12}S(O)₂NR^{c12}R^{d12}, S(O)R^{b12}, S(O)NR^{c12}R^{d12}, S(O)₂R^{b12} y S(O)₂NR^{c12}R^{d12}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R¹⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alqueno C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alqueno C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alqueno C₁₋₃, heteroarilo de 5-10 miembros-alqueno C₁₋₃, halo, D, CN, NO₂, 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}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NOR^{a1})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}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10

miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹¹;

o dos R¹⁰ sustituyentes tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros, o un anillo cicloalquilo C₃₋₆ espiro; en donde cada anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2 o 3, heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros y anillo cicloalquilo C₃₋₆ espiro están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹¹;

cada R¹¹ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃, halo, D, 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}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃ y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹²;

cada R¹² se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃,

heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} , halo, D, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} , halo, D, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NOR^{a2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} , halo, D, CN, 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 donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

cada R^{22} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C_{1-3} , fenil-alquilenos C_{1-3} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C_{1-3} , halo, D, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $NR^{c6}S(O)R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C_{1-3} , fenil-alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

cada R^{50} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , halo, D, CN, NO_2 , OR^{a9} , SR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $OC(O)R^{b9}$, $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(O)R^{b9}$, $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(=NR^{e9})R^{b9}$, $C(=NOR^{a9})R^{b9}$, $C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$, $NR^{c9}S(O)R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$, $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)R^{b9}$, $S(O)NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, y $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{51} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , halo, D, CN, OR^{a10} , SR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $NR^{c10}C(O)R^{b10}$, $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}S(O)R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$, $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)R^{b10}$, $S(O)NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, y $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

cada R^{52} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C_{1-3} , fenil-alquilenos C_{1-3} , heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C_{1-3} , halo, D, CN, OR^{a11} , SR^{a11} , $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, y $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C_{1-3} , fenil-alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^a , R^c , y R^d se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo

de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

o cualquier R^c y R^d unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

cada R^b se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

cada R^e se selecciona de modo independiente de H, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} tio, alquil C_{1-6} sulfonilo, alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-6} carbamilo, di(alquil C_{1-6})carbamilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo;

cada R^{a1} , R^{c1} y R^{d1} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

o cualquier R^{c1} y R^{d1} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente

sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

cada R^{b1} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

cada R^{e1} se selecciona de modo independiente de H, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} tio, alquil C_{1-6} sulfonilo, alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-6} carbamilo, di(alquil C_{1-6})carbamilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo;

cada R^{a2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{b2} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} ,

heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²¹;

cada R^{e2} se selecciona de modo independiente de H, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆tio, alquil C₁₋₆sulfonilo, alquil C₁₋₆ carbonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo, carbamilo, alquil C₁₋₆ carbamilo, di(alquil C₁₋₆)carbamilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo y di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo;

cada R^{a3}, R^{c3} y R^{d3} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆ alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹²;

o cualquier R^{c3} y R^{d3} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹²;

cada R^{b3} se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆ alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno

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

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C_{1-3} , fenil-alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C_{1-3} , fenil-alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

cada R^{b4} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C_{1-3} , fenil-alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C_{1-3} , fenil-alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

cada R^{a5} , R^{c5} y R^{d5} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

o cualquier R^{c5} y R^{d5} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros

opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{b5} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{a6} , R^{c6} y R^{d6} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

o cualquier R^{c6} y R^{d6} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{b6} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{a7} , R^{c7} y R^{d7} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{a8} , R^{c8} y R^{d8} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} y haloalquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g ;

cada R^{a9} , R^{c9} y R^{d9} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquilenos C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquilenos C_{1-3} , heterocicloalquilo

de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

o cualquier R^{c9} y R^{d9} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{b9} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C_{3-10} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , aril C_{6-10} -alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{e9} se selecciona de modo independiente de H, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} tio, alquil C_{1-6} sulfonilo, alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo, carbamilo, alquil C_{1-6} carbamilo, di(alquil C_{1-6})carbamilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-6} aminosulfonilo y di(alquil C_{1-6})aminosulfonilo;

cada R^{a10} , R^{c10} y R^{d10} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C_{1-3} , fenil-alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C_{1-3} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C_{3-6} -alquileo C_{1-3} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquileo C_{1-3} , fenil-alquileo C_{1-3} , y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

o cualquier R^{c10} y R^{d10} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros

opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵²;

cada R^{b10} se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-7 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵²;

cada R^{a11}, R^{c11} y R^{d11} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

o cualquier R^{c11} y R^{d11} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R^{b11} se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁹;

cada R^{a12}, R^{c12}, y R^{d12} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquilenos C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10

miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g;

o cualquier R^{c12} y R^{d12} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g;

cada R^{b12} se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g; y

cada R^g se selecciona de modo independiente de OH, NO₂, CN, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃, HO-alcoxi C₁₋₃, HO-alquilo C₁₋₃, ciano-alquilo C₁₋₃, H₂N-alquilo C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₆amino, di(alquil C₁₋₆)amino, tio, alquil C₁₋₆tio, alquilo C₁₋₆sulfinilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, carbamilo, alquil C₁₋₆ carbamilo, di(alquil C₁₋₆)carbamilo, carboxi, alquil C₁₋₆ carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, alquil C₁₋₆ carbonilamino, alquil C₁₋₆sulfonilamino, aminosulfonilo, alquil C₁₋₆ aminosulfonilo, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilamino, alquil C₁₋₆ aminosulfonilamino, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilamino, aminocarbonilamino, alquil C₁₋₆aminocarbonilamino, y di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilamino.

En algunas formas de realización, R¹ se selecciona de Cy¹, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d; en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆

están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} .

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de Cy^1 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, y $NR^cC(O)OR^a$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} .

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de Cy^1 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, OR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, NR^cR^d , y $NR^cC(O)R^b$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} .

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NOR^a)R^b$, y $C(=NR^e)NR^cR^d$, en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} .

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de Cy^1 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, OR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, y $C(O)OR^a$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} .

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, y $C(O)OR^a$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} .

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} , CN, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)R^b$, y $C(O)OR^a$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} .

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} , CN, $C(O)NR^cR^d$, y $C(O)OR^a$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} .

En algunas formas de realización, R^1 es alquilo C_{1-6} . En algunas formas de realización, R^1 es metilo.

En algunas formas de realización, R^1 es $C(O)OR^a$.

En algunas formas de realización, R^1 es $C(O)R^b$.

En algunas formas de realización, R^1 es $C(O)NR^cR^d$.

En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de metilo, metoxycarbonilo, carbamoilo, ciano, hidroximatilo, metoximatilo, N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamoilo (por ejemplo, N-((1R,4R)-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)carbamoilo), y 4-etoxycarbonil-piperazin-1-ilcarbonilo.

En algunas formas de realización, cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} .

En algunas formas de realización, cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a1} , $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} .

En algunas formas de realización, cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} .

En algunas formas de realización, cada R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , OR^{a1} , y $C(O)OR^{a1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} .

En algunas formas de realización, cada R^{10} es alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} .

En algunas formas de realización, cada R^{10} se selecciona de $C(O)R^{b1}$, y $C(O)OR^{a1}$.

En algunas formas de realización, cada R^{10} es OR^{a1} . En algunas formas de realización, cada R^{10} es $C(O)OR^{a1}$.

En algunas formas de realización, cada R^{10} se selecciona de metilo, OH, metoxi, y etoxicarbonilo.

En algunas formas de realización, dos de los sustituyentes R^{10} tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros; en donde cada anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2 o 3, heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde un anillo heterocicloalquilo espiro de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} .

En algunas formas de realización, dos de los sustituyentes R^{10} tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} espiro; en donde el anillo cicloalquilo C_{3-6} espiro está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} .

En algunas formas de realización, cada R^{11} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, y $NR^{c3}C(O)R^{b3}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{12} .

En algunas formas de realización, cada R^{11} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a3} , y $NR^{c3}R^{d3}$; en donde dicho alquilo

C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹².

En algunas formas de realización, cada R¹¹ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆.

En algunas formas de realización, R¹ es Cy¹.

En algunas formas de realización, Cy¹ es cicloalquilo C₃₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁵.

En algunas formas de realización, Cy¹ es heterocicloalquilo de 4-14 miembros que tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo de heterocicloalquilo de 4-14 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el heterocicloalquilo de 4-14 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁵.

En algunas formas de realización, Cy¹ es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁵.

En algunas formas de realización, Cy¹ es heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo de heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰.

En algunas formas de realización, R² es arilo C₆₋₁₀, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²⁰.

En algunas formas de realización, R² es heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros

está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{20} .

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el heteroarilo de 5-6 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{20} .

En algunas formas de realización, R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el heteroarilo de 5-6 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{20} .

En algunas formas de realización, R^2 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{20} .

En algunas formas de realización, R^2 es fenilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{20} .

En algunas formas de realización, R^2 es fenilo, sustituido en la posición para con R^{20} .

En algunas formas de realización, R^2 es fenilo, sustituido en la posición meta con R^{20} .

En algunas formas de realización, R^2 es fenilo, sustituido en la posición orto con R^{20} .

En algunas formas de realización, R^2 es pirazol, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{20} .

En algunas formas de realización, R^2 es pirazol, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{20} .

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de fenilo y pirazolilo; en donde el fenilo y pirazolilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{20} .

En algunas formas de realización, cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN,, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} .

En algunas formas de realización, cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} .

En algunas formas de realización, cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, $NR^{c2}R^{d2}$, y $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} .

En algunas formas de realización, cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10

miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquil C₃₋₁₀-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, aril C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²¹.

En algunas formas de realización, cada R²⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃, halo, NR^{c2}R^{d2}, y C(O)NR^{c2}R^{d2}, en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²¹.

En algunas formas de realización, cada R²⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquileo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileo C₁₋₃, fenil-alquileo C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquileo C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²¹.

En algunas formas de realización, cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileo C_{1-3} , halo, $NR^{c2}R^{d2}$, y $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} .

En algunas formas de realización, R^{20} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} .

En algunas formas de realización, R^{20} es cicloalquilo C_{3-10} , opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} .

En algunas formas de realización, R^{20} es cicloalquilo C_{3-6} , opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} .

En algunas formas de realización, R^{20} es heterocicloalquilo de 4-10 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} , y en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo.

En algunas formas de realización, R^{20} es heterocicloalquilo de 4-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} , y en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo.

En algunas formas de realización, R^{20} es heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} , y en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo.

En algunas formas de realización, R^{20} es heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileo C_{1-3} , opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} , y en donde un átomo de carbono formador de anillo

de el heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileo C_{1-3} está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo.

En algunas formas de realización, R^{20} es halo.

En algunas formas de realización, R^{20} es $NR^{c2}R^{d2}$.

En algunas formas de realización, R^{20} es $C(O)NR^{c2}R^{d2}$.

En algunas formas de realización, R^{20} se selecciona de fluoro, piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-metil-2-oxopiperazin-1-ilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, (2-metilpirrolidin-1-il)metilo (por ejemplo, (2-(R)-metilpirrolidin-1-il)metilo), tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 4-hidroxiciclohexilo, y piperidin-4-ilmetilo.

En algunas formas de realización, R^{20} se selecciona de fluoro, piperazinilo, (2-hidroxietil)piperazinilo, metiloxopiperazinilo, metilpiperazinilo, piperazincarbonilo, metilpiperazincarbonilo, (metilpirrolidinil)metilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, hidroxiciclohexilo, piperidinilmetilo, hidroxipiperidinilmetilo, azetidinilmetilo, difluoroazetidinilmetilo, metilo, etilo, isopropilo, dimetilcarbamoílo, morfolinometilo, metilmorfolinometilo, hidroximatilmorfolinometilo, pirrolidinilmetilo, hidroximatilpirrolidinilmetilo, y (dimetilamino)metilo.

En algunas formas de realización, R^{20} se selecciona de fluoro, piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-metil-2-oxopiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, (2-metilpirrolidin-1-il)metilo (por ejemplo, (2-(R)-metilpirrolidin-1-il)metilo), piperidin-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 4-hidroxiciclohexilo, piperidin-4-ilmetilo, (4-hidroxipiperidin-1-il)metilo, azetidin-1-ilmetilo, (3,3-difluoroazetidin-1-il)metilo, metilo, etilo, isopropilo, dimetilcarbamoílo, morfolinometilo, (2-metilmorfolino)metilo (por ejemplo (S)-(2-metilmorfolino)metilo), (2-(hidroximatil)morfolino)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, (3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metilo (por ejemplo, (S)-(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metilo)), y (dimetilamino)metilo.

En algunas formas de realización, R^{20} se selecciona de fluoro, piperazinilo, (2-hidroxietil)piperazinilo, metiloxopiperazinilo, metilpiperazinilo, piperazinecarbonilo, metilpiperazincarbonilo, (metilpirrolidinil)metilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, hidroxiciclohexilo, piperidinilmetilo, hidroxipiperidinilmetilo, hidroximatilpiperidinilmetilo, hidroximatilazetidinilmetilo, metilpiperazinilmetilo, azetidinilmetilo, difluoroazetidinilmetilo, metilo, etilo, isopropilo, dimetilcarbamoílo,

morfolinometilo, metilmorfolinometilo, hidroximatilmorfolinometilo, pirrolidinilmetilo, hidroximatilpirrolidinilmetilo, y (dimetilamino)metilo.

En algunas formas de realización, R^{20} se selecciona de fluoro, piperazin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, 4-metil-2-oxopiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, (2-metilpirrolidin-1-il)metilo (por ejemplo, (2-(R)-metilpirrolidin-1-il)metilo), piperidin-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 4-hidroxiciclohexilo, piperidin-4-ilmetilo, (4-hidroxipiperidin-1-il)metilo, (4-hidroximetil-4-metilpiperidin-1-il)metilo, (3-hidroximetil-3-metilazetidin-1-il)metilo, (4-metilpiperazin-1-il)metilo, azetidin-1-ilmetilo, (3,3-difluoroazetidin-1-il)metilo, metilo, etilo, isopropilo, dimetilcarbamoilo, morfolinometilo, (2-metilmorfolino)metilo (por ejemplo (S)-(2-metilmorfolino)metilo), (2-(hidroximatil)morfolino)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, (3-hidroximetil-3-metilpirrolidin-1-il)metilo (por ejemplo, (S)-(3-hidroximetil-3-metilpirrolidin-1-il)metilo)), y (dimetilamino)metilo.

En algunas formas de realización, cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a4} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ y $NR^{c4}R^{d4}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} .

En algunas formas de realización, cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halo, D, CN, OR^{a4} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ y $NR^{c4}R^{d4}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} .

En algunas formas de realización, cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, OR^{a4} , y $NR^{c4}R^{d4}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} .

En algunas formas de realización, cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halo, OR^{a4} , y $NR^{c4}R^{d4}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , y heterocicloalquilo de 4-6

miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} .

En algunas formas de realización, cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y OR^{a4} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} .

En algunas formas de realización, R^{21} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} .

En algunas formas de realización, R^{21} es cicloalquilo C_{3-6} , opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} .

En algunas formas de realización, R^{21} es ciclohexilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} .

En algunas formas de realización, R^{21} es heterocicloalquilo de 4-10 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} .

En algunas formas de realización, R^{21} es heterocicloalquilo de 4-6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} .

En algunas formas de realización, R^{21} es OR^{a4} .

En algunas formas de realización, R^{21} es $NR^{c4}R^{d4}$.

En algunas formas de realización, R^{21} es halo.

En algunas formas de realización, R^{21} se selecciona de metilo, OH, 2-hidroxi etilo, piperazin-1-ilo, piperidin-4-ilo, y 2-metilpirrolidin-1-ilo (por ejemplo, 2-(R)-metilpirrolidin-1-ilo).

En algunas formas de realización, R^{21} se selecciona de metilo, F, OH, dimetilamino, hidroxi-etilo, piperazinilo, piperidinilo, metilpirrolidinilo, azetidinilo, morfolino, hidroxipiperidinilo, difluoroazetidinilo, metilmorfolino, hidroximatilmorfolino, hidroximatilpirrolidinilo, y pirrolidinilo.

En algunas formas de realización, R^{21} se selecciona de metilo, F, OH, dimetilamino, 2-hidroxi etilo, piperazin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo (por ejemplo, 2-(R)-metilpirrolidin-1-ilo), azetidinilo, morfolino, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 3,3-

difluoroazetidin-1-ilo, 2-metilmorfolino, 2-(hidroximatil)morfolino, 3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-ilo, y pirrolidin-1-ilo.

En algunas formas de realización, R^{21} se selecciona de metilo, F, OH, dimetilamino, hidroxi-etilo, piperazinilo, piperidinilo, metilpirrolidinilo, azetidinilo, morfolino, hidroxipiperidinilo, hidroximatilpiperidinilo, hidroximatilazetidinilo, metilpiperazinilo, difluoroazetidinilo, metilmorfolino, hidroximatilmorfolino, hidroximatilpirrolidinilo, y pirrolidinilo.

En algunas formas de realización, R^{21} se selecciona de metilo, F, OH, dimetilamino, 2-hidroxi etilo, piperazin-1-ilo, piperidin-4-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo (por ejemplo, 2-(R)-metilpirrolidin-1-ilo), azetidinilo, morfolino, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-ilo, 3-hidroxi-3-metilazetidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 3,3-difluoroazetidin-1-ilo, 2-metilmorfolino, 2-(hidroximatil)morfolino, 3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-ilo, y pirrolidin-1-ilo.

En algunas formas de realización, cada R^{22} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a6} , y $NR^{c6}R^{d6}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g .

En algunas formas de realización, cada R^{22} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y OR^{a6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g .

En algunas formas de realización, cada R^{22} se selecciona de modo independiente de halo, alquilo C_{1-6} , y OR^{a6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g .

En algunas formas de realización, R^{22} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^g . En algunas formas de realización, R^{22} es OR^{a6} .

En algunas formas de realización, R^{22} es OH o metilo.

En algunas formas de realización, R^{22} es F, OH o metilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de 4-(piperazin-1-il)fenilo, 4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilo, 4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenilo, 4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenilo, 3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenilo (por ejemplo 3-fluoro-4-

((2R-metilpirrolidin-1-il)metil)fenilo), 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-ilo, y (piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de 4-(piperazin-1-il)fenilo, 4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilo, 4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenilo, 4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenilo, 3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenilo (por ejemplo 3-fluoro-4-((2R-metilpirrolidin-1-il)metil)fenilo), 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilo, (piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilo, (piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-ilo (por ejemplo 1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-ilo), 4-(azetidin-1-ilmetil)fenilo, 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-isopropil-1H-pirazol-4-ilo, 4-(dimetilcarbamoilo)fenilo, 4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilo, 4-(morfolinometil)fenilo, 4-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)fenilo, 4-((2-metilmorfolino)metil)fenilo, 4-((2-(hidroximatil)morfolino)metil)fenilo, 4-((3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenilo, 4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)fenilo y 4-((dimetilamino)metil)fenilo.

En algunas formas de realización, R^2 se selecciona de 4-(piperazin-1-il)fenilo, 4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilo, 4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, 4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenilo, 4-(piperazin-1-ilcarbonil)fenilo, 3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenilo (por ejemplo 3-fluoro-4-((2R-metilpirrolidin-1-il)metil)fenilo), 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ilo, (piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilo, (piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-ilo (por ejemplo 1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-ilo), 4-(azetidin-1-ilmetil)fenilo, 1-etil-1H-pirazol-4-ilo, 1-isopropil-1H-pirazol-4-ilo, 4-(dimetilcarbamoilo)fenilo, 4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilo, 4-(morfolinometil)fenilo, 4-((3,3-difluoroazetidin-1-il)metil)fenilo, 4-((2-metilmorfolino)metil)fenilo, 4-((2-(hidroximatil)morfolino)metil)fenilo, 4-((3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metil)fenilo, 4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)fenilo, 4-((4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenilo, 4-((3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metil)fenilo, 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilo, 4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)fenilo y 4-((dimetilamino)metil)fenilo.

En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C_{1-6} , OR^{a7} y $NR^{c7}R^{d7}$.

En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de H, D, halo, CN, y alquilo C₁₋₆.

En algunas formas de realización, R^3 se selecciona de H, y D.

En algunas formas de realización, R^3 es H.

En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de H, D, halo, CN, alquilo C₁₋₆, OR^{a7} y NR^{c7}R^{d7}.

En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de H, D, halo, CN, y alquilo C₁₋₆.

En algunas formas de realización, R^4 se selecciona de H, y D.

En algunas formas de realización, R^4 es H.

En algunas formas de realización, R^3 y R^4 son H.

En algunas formas de realización, R^5 es arilo C₆₋₁₀, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵⁰.

En algunas formas de realización, R^5 es un heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵⁰.

En algunas formas de realización, R^5 se selecciona de quinolinilo, naftiridinilo, piridinilo, y fenilo, en donde el quinolinilo, naftiridinilo, piridinilo, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵⁰.

En algunas formas de realización, R^5 se selecciona de 1,8-naftiridin-4-ilo, quinolin-4-ilo, 7-(hidroximatil)quinolin-4-ilo, 7-(piridin-4-il)quinolin-4-ilo, 7-(2-(hidroximatil)piridin-4-il)quinolin-4-ilo, 7-morfolinoquinolin-4-ilo, 7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinolin-4-ilo, 7-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)quinolin-4-ilo, 7-(metilcarbamoil)quinolin-4-ilo, 7-(piridin-3-ilamino)quinolin-4-ilo, 7-((3,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)quinolin-4-ilo, 7-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolin-4-ilo, 7-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)quinolin-4-ilo, 7-(morfolinometil)quinolin-4-ilo, 7-((2-hidroxietil)carbamoil)quinolin-4-ilo, 7-cianoquinolin-4-ilo, 7-(6-

oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)quinolin-4-ilo, 7-(5-acetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)quinolin-4-ilo (por ejemplo 7-((1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)quinolin-4-ilo), 8-cianoquinolin-5-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-ilo, 1-isonicotinoil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo, y 4-carbamoil-3-fluorofenilo.

En algunas formas de realización, R⁵ se selecciona de 1,8-naftiridin-4-ilo, quinolin-4-ilo, 7-(hidroximatil)quinolin-4-ilo, 7-(piridin-4-il)quinolin-4-ilo, 7-(2-(hidroximatil)piridin-4-il)quinolin-4-ilo, 7-morfolinoquinolin-4-ilo, 7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinolin-4-ilo, 7-(6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)quinolin-4-ilo, 7-(metilcarbamoil)quinolin-4-ilo, 7-(piridin-3-ilamino)quinolin-4-ilo, 7-((3,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)quinolin-4-ilo, 7-(4-acetilpiperazin-1-il)quinolin-4-ilo, 7-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)quinolin-4-ilo, 7-(morfolinometil)quinolin-4-ilo, 7-((2-hidroxietil)carbamoil)quinolin-4-ilo, 7-cianoquinolin-4-ilo, 7-(6-oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)quinolin-4-ilo, 7-(5-acetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)quinolin-4-ilo (por ejemplo 7-((1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)quinolin-4-ilo), 8-cianoquinolin-5-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-ilo, 1-isonicotinoil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo, 4-carbamoil-3-fluorofenilo, 7-(piridin-2-il)-1,8-naftiridin-4-ilo, 7-(pirimidin-2-il)-1,8-naftiridin-4-ilo, 7-(pirazin-2-il)-1,8-naftiridin-4-ilo, 7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridin-4-ilo, 7-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridin-4-ilo, 7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-ilo, 7-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-ilo, 7-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-ilo, y 7-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-ilo.

En algunas formas de realización, cada R⁵⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a9}, C(O)R^{b9}, C(O)NR^{c9}R^{d9}, C(O)OR^{a9}, NR^{c9}R^{d9}, S(O)₂R^{b9}, y S(O)₂NR^{c9}R^{d9}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵¹.

En algunas formas de realización, cada R⁵⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a9}, C(O)R^{b9},

$C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, y $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ; y en donde un átomo de carbono formador de anillo de dicho heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado para formar un grupo carbonilo.

En algunas formas de realización, cada R^{50} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halo, CN, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, y $NR^{c9}R^{d9}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} .

En algunas formas de realización, cada R^{50} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halo, CN, $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, y $NR^{c9}R^{d9}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ; y en donde un átomo de carbono formador de anillo de dicho heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado para formar un grupo carbonilo.

En algunas formas de realización, cada R^{50} es alquilo C_{1-6} , each opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} .

En algunas formas de realización, cada R^{50} es heterocicloalquilo de 4-10 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} .

En algunas formas de realización, cada R^{50} es heterocicloalquilo de 4-10 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} , en donde un átomo de carbono formador de anillo de dicho heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente oxidado para formar un grupo carbonilo.

En algunas formas de realización, cada R^{50} se selecciona de modo independiente de heteroarilo de 5-10 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} .

En algunas formas de realización, cada R^{50} se selecciona de halo, CN, OR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, y $NR^{c9}R^{d9}$.

En algunas formas de realización, cada R^{50} es halo.

En algunas formas de realización, cada R^{50} es CN.

En algunas formas de realización, cada R^{50} es $C(O)R^{b9}$.

En algunas formas de realización, cada R^{50} es $C(O)NR^{c9}R^{d9}$.

En algunas formas de realización, cada R^{50} es $NR^{c9}R^{d9}$.

En algunas formas de realización, cada R^{50} se selecciona de modo independiente de fluoro, hidroxietilo, ciano, carbamoílo, metilcarbamoílo, piridinilo, morfolino, morfolinometilo, pirazolilo, 6-oxaspiro[3,4]octanilo, piridinilamino, bencilo, piperazinilo, piperazin-1-ilcarbonilo, pirimidinilo, pirazinilo, (2-hidroxietil)carbamoílo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanilo, triazolilo, imidazolilo, y pirazinilo, en donde el metilcarbamoílo, piridinilo, morfolino, morfolinometilo, pirazolilo, 6-oxaspiro[3,4]octanilo, piridinilamino, bencilo, piperazinilo, piperazin-1-ilcarbonilo, pirimidinilo, pirazinilo, (2-hidroxietil)carbamoílo, hexahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanilo, triazolilo, imidazolilo, y pirazinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} .

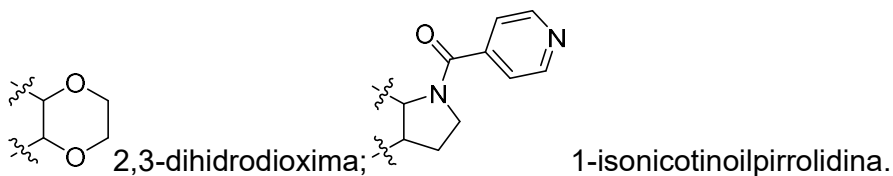
En algunas formas de realización, R^{50} se selecciona de fluoro, hidroxietilo, ciano, carbamoílo, metilcarbamoílo, piridin-4-ilo, 3-hidroximatilpiridin-4-ilo, 4-morfolino, 4-morfolinometilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-oxaspiro[3,4]octan-2-ilo, piridin-3-ilamino, (3,5-difluorofenil)(hidroxil)metilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, (2-hidroxietil)carbamoílo, 6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, y 5-acetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-ilo (por ejemplo (1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-ilo).

En algunas formas de realización, R^{50} se selecciona de modo independiente de fluoro, hidroxietilo, ciano, carbamoílo, metilcarbamoílo, piridin-4-ilo, 3-hidroximatilpiridin-4-ilo, 4-morfolino, 4-morfolinometilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-oxaspiro[3,4]octan-2-ilo, piridin-3-ilamino, (3,5-difluorofenil)(hidroxil)metilo, 4-

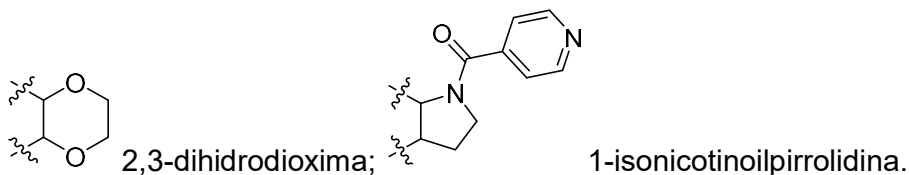
acetilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, (2-hidroxietil)carbamoilo, 6-oxohexahidropirrololo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 5-acetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-ilo (por ejemplo (1S,4S)-5-acetil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-ilo), piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1-etil-1H-imidazol-4-ilo, y 4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-ilo.

En algunas formas de realización, R^5 está sustituido con al menos dos sustituyentes adyacentes R^{50} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} .

En algunas formas de realización, R^5 está sustituido con al menos dos sustituyentes adyacentes R^{50} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocicloalquilo fusionado seleccionado de 2,3-dihidrodioxina; y 1-isonicotinoilpirrolidina:



En algunas formas de realización, R^5 se selecciona de piridinilo y fenilo, en donde el piridinilo y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{50} ; y al menos dos sustituyentes adyacentes R^{50} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, para formar un anillo heterocicloalquilo fusionado seleccionado de 2,3-dihidrodioxina; y 1-isonicotinoilpirrolidina:



En algunas formas de realización, cada R^{51} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, y $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} .

En algunas formas de realización, cada R^{51} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , OR^{a10} , y $C(O)R^{b10}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} .

En algunas formas de realización, cada R^{51} es alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} .

En algunas formas de realización, cada R^{51} es heterocicloalquilo de 4-10 miembros; en donde dicho heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} .

En algunas formas de realización, cada R^{51} es arilo C_{6-10} ; en donde dicho arilo C_{6-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} . En algunas formas de realización, cada R^{51} es OR^{a10} .

En algunas formas de realización, cada R^{51} es $C(O)R^{b10}$.

En algunas formas de realización, cada R^{51} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , OH, y $C(O)R^{b10}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y arilo C_{6-10} , están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} .

En algunas formas de realización, cada R^{51} se selecciona de metilo, OH, hidroximatilo, hidroxietilo, acetilo, 4-morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, 3,5-difluorofenilo, y piridin-4-il-carbonilo.

En algunas formas de realización, cada R^{52} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a11} , y $NR^{c11}R^{d11}$.

En algunas formas de realización, cada R^{52} se selecciona de modo independiente de halo, y OR^{a11} .

En algunas formas de realización, cada R^{52} se selecciona de modo independiente de halo, y OH.

En algunas formas de realización, cada R^{52} se selecciona de fluoro, y OH.

En algunas formas de realización, A es N.

En algunas formas de realización, A es CR^A y en donde R^A se selecciona de H, D y alquilo C_{1-6} .

En algunas formas de realización, A es CH.

En algunas formas de realización, cada R^a , R^c , y R^d se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} y heteroalquilo de 4-10 miembros, en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , y heteroalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} .

En algunas formas de realización, cada R^a , R^c , y R^d se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-10} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-10} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} .

En algunas formas de realización, cada R^a se selecciona de modo independiente de H y metilo.

En algunas formas de realización, R^a es metilo.

En alguna forma de realización, R^c y R^d son H o C_{5-6} cicloalquilo.

En alguna forma de realización, R^c es H.

En algunas formas de realización, R^d es H o ciclohexilo. En algunas formas de realización, cualquier R^c y R^d unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} . En algunas formas de realización, R^c y R^d unidos al mismo

átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

En algunas formas de realización, R^c y R^d unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un piperazinilo.

En algunas formas de realización, cada R^b se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas formas de realización, cada R^b se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros.

En algunas formas de realización, cada R^{a1} , R^{c1} y R^{d1} se selecciona de modo independiente de H, y alquilo C_{1-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} .

En algunas formas de realización, R^{a1} es H o alquilo C_{1-6} .

En algunas formas de realización, R^{a1} es H o metilo.

En algunas formas de realización, cada R^{b1} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas formas de realización, cada R^{a2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas formas de realización, cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} .

En algunas formas de realización, R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

En algunas formas de realización, R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un piperazinilo.

En algunas formas de realización, cada R^{b2} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas formas de realización, cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} .

En algunas formas de realización, cada R^{b4} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} .

En algunas formas de realización, cada R^{a6} , R^{c6} y R^{d6} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} .

En algunas formas de realización, cada R^{a6} , R^{c6} y R^{d6} es H.

En algunas formas de realización, cada R^{a9} , R^{c9} y R^{d9} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} .

En algunas formas de realización, cada R^{a9} , R^{c9} y R^{d9} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} .

En algunas formas de realización, cualquier R^{c9} y R^{d9} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} .

En algunas formas de realización, cada R^{b9} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} .

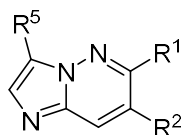
En algunas formas de realización, cada R^{a10} , R^{c10} y R^{d10} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} .

En algunas formas de realización, cada R^{b10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} .

En algunas formas de realización, cada R^{a11} , R^{c11} y R^{d11} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} .

En algunas formas de realización, cada R^9 se selecciona de modo independiente de OH, CN, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino y di(alquil C_{1-6})amino.

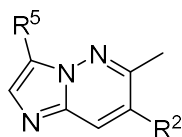
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula II:



II

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula III:

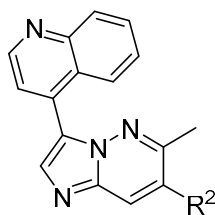


III

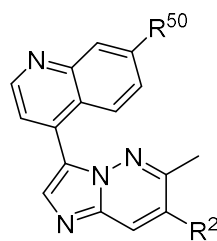
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula IVa

Fórmula IVb:



IVa

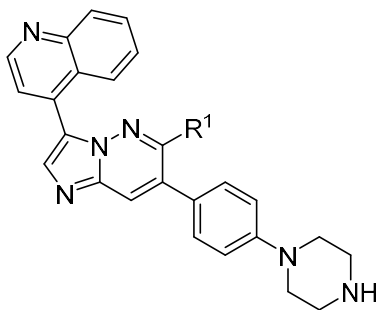


IVb

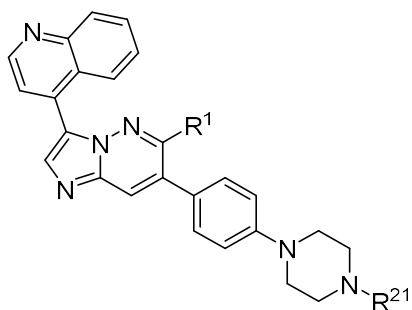
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula Va,

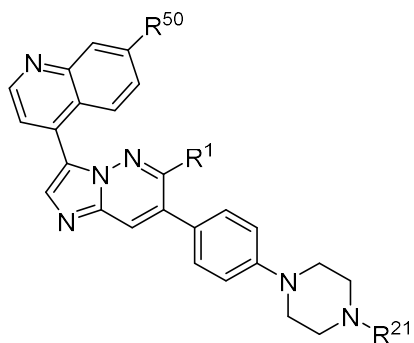
Fórmula Vb o Fórmula Vc:



Va



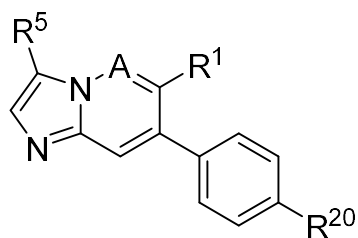
Vb



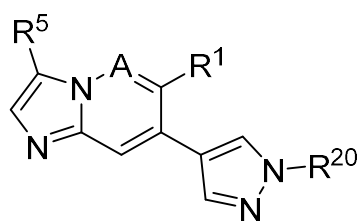
Vc

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula VIa o Fórmula VIb:



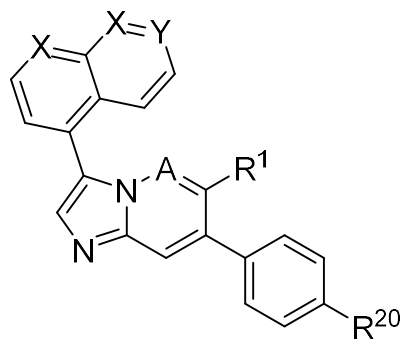
VIa



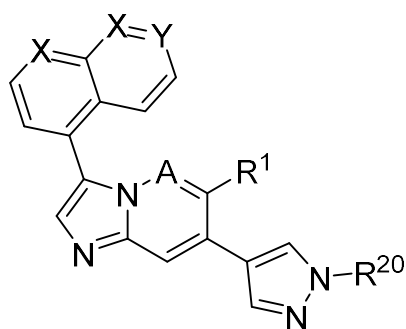
VIb

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

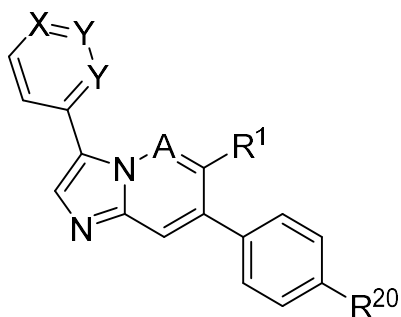
En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula VIIa, Fórmula VIIb, Fórmula VIIc o Fórmula VIId:



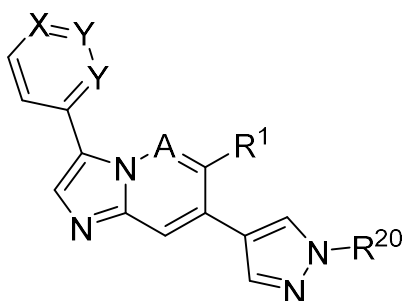
VIIa



VIIb



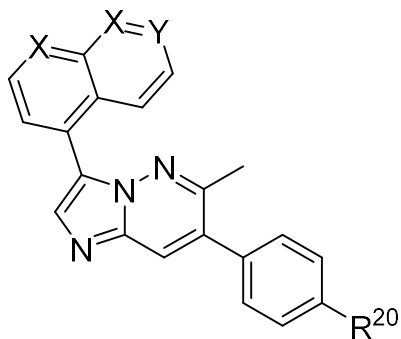
VIIc



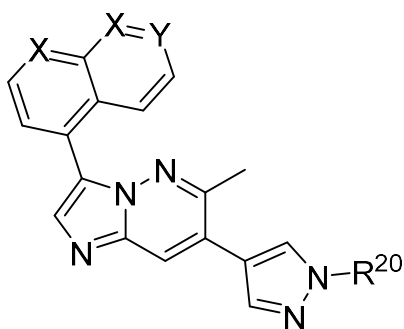
VIId

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada X se selecciona de modo independiente de CH, N y CR⁵⁰; y cada Y se selecciona de modo independiente de CH y CR⁵⁰.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula VIIIa o Fórmula VIIIb:



VIIIa



VIIIb

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada X se selecciona de modo independiente de CH, N y CR⁵⁰; y cada Y se selecciona de modo independiente de CH y CR⁵⁰.

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto en donde:

R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, CN, OR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, NR^cR^d, S(O)₂R^b, y S(O)₂NR^cR^d; en donde dicho alquilo C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

R² se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo

independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²⁰;

R³ se selecciona de H, D, halo, CN, y alquilo C₁₋₆;

R⁴ se selecciona de H, D, halo, CN, y alquilo C₁₋₆;

R⁵ se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵⁰;

o dos sustituyentes adyacentes R⁵⁰ en R⁵, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, o un anillo cicloalquilo C₃₋₇ fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C₃₋₇ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵¹;

A es N o CR^A;

R^A se selecciona de H, D y alquilo C₁₋₆;

cada R¹⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, D, CN, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en

donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a4} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ y $NR^{c4}R^{d4}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

cada R^{22} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a6} , y $NR^{c6}R^{d6}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

cada R^{50} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, y $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{51} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, y $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

cada R^{52} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a11} , y $NR^{c11}R^{d11}$;

cada R^a , R^c , y R^d se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

o cualquier R^c y R^d unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

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

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

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

cada R^{a2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{b2} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{b4} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^{a6} , R^{c6} y R^{d6} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{a9} , R^{c9} y R^{d9} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

o cualquier R^{c9} y R^{d9} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{b9} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;
 cada R^{a10} , R^{c10} y R^{d10} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} ;
 cada R^{b10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ; y

cada R^{a11} , R^{c11} y R^{d11} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} ; y

cada R^9 se selecciona de modo independiente de OH, CN, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} amino y di(alquil C_{1-6})amino.

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto en donde:

R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , CN, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, y $C(O)OR^a$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

R^2 se selecciona de arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{20} ;

R^3 se selecciona de H, D, halo, CN, y alquilo C_{1-6} ;

R^4 se selecciona de H, D, halo, CN, y alquilo C_{1-6} ;

R^5 se selecciona de arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros

está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵⁰;

o dos sustituyentes adyacentes R⁵⁰ en R⁵, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, o un anillo cicloalquilo C₃₋₇ fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C₃₋₇ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵¹;

A es N o CR^A;

R^A se selecciona de H, D y alquilo C₁₋₆;

cada R¹⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, D, CN, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, y S(O)₂NR^{c1}R^{d1}; en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹¹;

cada R²⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃, halo, D, CN, OR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2}, y S(O)₂NR^{c2}R^{d2}; en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquil C₃₋₆-alquilenos C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilenos C₁₋₃, fenil-alquilenos C₁₋₃, y heteroarilo de 5-6 miembros-alquilenos C₁₋₃ están cada uno opcionalmente

sustituídos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halo, D, CN, OR^{a4} , $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ y $NR^{c4}R^{d4}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

cada R^{22} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a6} , y $NR^{c6}R^{d6}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^9 ;

cada R^{50} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a9} , $C(O)R^{b9}$, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, $C(O)OR^{a9}$, $NR^{c9}R^{d9}$, $S(O)_2R^{b9}$, y $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{51} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, halo, D, CN, OR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$, $S(O)_2R^{b10}$, y $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

cada R^{52} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, D, CN, OR^{a11} , y $NR^{c11}R^{d11}$;

cada R^a , R^c , y R^d se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

o cualquier R^c y R^d unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

cada R^b se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

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

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

cada R^{a2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{b2} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{b4} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^{a6} , R^{c6} y R^{d6} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{a9} , R^{c9} y R^{d9} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

o cualquier R^{c9} y R^{d9} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{b9} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

cada R^{a10} , R^{c10} y R^{d10} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{b10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros; en donde dicho

alquilo C₁₋₆ heteroarilo de 5-6 miembros, y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵²; y

cada R^{a11}, R^{c11} y R^{d11} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C₁₋₆; y

cada R^g se selecciona de modo independiente de OH, CN, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆amino y di(alquil C₁₋₆)amino.

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto en donde:

R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₆, CN, C(O)NR^cR^d, y C(O)OR^a; en donde dicho alquilo C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

R² se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²⁰;

R³ es H;

R⁴ es H;

R⁵ se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵⁰;

o dos sustituyentes adyacentes R^{50} en R^5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C_{3-7} fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

A es N o CH;

cada R^{10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , OR^{a1} , y $C(O)OR^{a1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, y $C(O)NR^{c2}R^{d2}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y OH; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

cada R^{22} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y OH;

cada R^{50} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halo, CN, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, y $NR^{c9}R^{d9}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{51} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , OH, y $C(O)R^{b10}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y arilo C_{6-10} , están cada uno opcionalmente

sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

cada R^{52} se selecciona de modo independiente de halo, y OH;

cada R^a , R^c , y R^d se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-10} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-10} , están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

o cualquier R^c y R^d unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

cada R^{a1} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{a2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{c9} y R^{d9} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

o cualquier R^{c9} y R^{d9} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{b10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-6 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} .

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto en donde:

R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₆, CN, C(O)NR^cR^d, C(O)R^b y C(O)OR^a; en donde dicho alquilo C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

R² se selecciona de fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde el heteroarilo de 5-6 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²⁰;

R³ es H;

R⁴ es H;

R⁵ se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde el heteroarilo de 5-10 miembros tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde el N y el S están opcionalmente oxidados; en donde un átomo de carbono formador de anillo del heteroarilo de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵⁰;

o dos sustituyentes adyacentes R⁵⁰ en R⁵, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C₃₋₇ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R⁵¹;

A es N o CH;

cada R^{10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , OR^{a1} , y $C(O)OR^{a1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileo C_{1-3} , halo, $NR^{c2}R^{d2}$, y $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21}

cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halo, OR^{a4} , y $NR^{c4}R^{d4}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

cada R^{22} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , halo y OH;

cada R^{50} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halo, CN, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, y $NR^{c9}R^{d9}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{51} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , OH, y $C(O)R^{b10}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y arilo C_{6-10} , están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

cada R^{52} se selecciona de modo independiente de halo, y OH;

cada R^a , R^c , y R^d se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-10} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-10} , están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

o cualquier R^c y R^d unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

cada R^b se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

cada R^{a1} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{a2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{c9} y R^{d9} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

o cualquier R^{c9} y R^{d9} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{b10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-6 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} .

En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto en donde:

R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} , CN, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)R^b$ y $C(O)OR^a$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

R^2 se selecciona de fenilo y pirazolilo; en donde el fenilo y pirazolilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{20} ;

R^3 es H;

R^4 es H;

R^5 se selecciona de quinolinilo, naftiridinilo, piridinilo, y fenilo, en donde el quinolinilo, naftiridinilo, piridinilo, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{50} ;

o dos sustituyentes adyacentes R^{50} en R^5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C_{3-7} fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

A es N o CH;

cada R^{10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , OR^{a1} , y $C(O)OR^{a1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquilenos C_{1-3} , halo, $NR^{c2}R^{d2}$, y $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} ,

heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquilenos C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halo, OR^{a4} , y $NR^{c4}R^{d4}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

cada R^{22} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , halo y OH;

cada R^{50} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halo, CN, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, y $NR^{c9}R^{d9}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{51} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , OH, y $C(O)R^{b10}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y arilo C_{6-10} , están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

cada R^{52} se selecciona de modo independiente de halo, y OH;

cada R^a , R^c , y R^d se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-10} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-10} , están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

o cualquier R^c y R^d unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

cada R^b se selecciona de modo independiente de heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

cada R^{a1} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{a2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

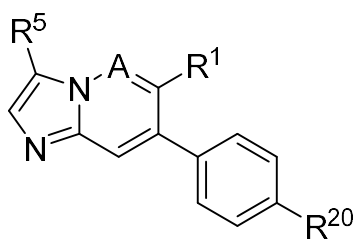
o cualquier R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{c9} y R^{d9} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

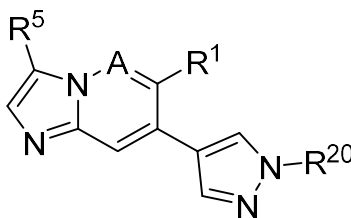
o cualquier R^{c9} y R^{d9} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{b10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-6 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} .

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula VIa o Fórmula VIb:



VIa



VIb

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en donde

R^1 se selecciona de alquilo C_{1-6} , CN, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)R^b$ y $C(O)OR^a$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

R^5 se selecciona de quinolinilo, naftiridinilo, piridinilo, y fenilo, en donde el quinolinilo, naftiridinilo, piridinilo, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{50} ;

o dos sustituyentes adyacentes R^{50} en R^5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C_{3-7} fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

A es N o CH;

cada R^{10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , OR^{a1} , y $C(O)OR^{a1}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{11} ;

cada R^{20} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileo C_{1-3} , halo, $NR^{c2}R^{d2}$, y $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros-alquileo C_{1-3} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{21} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, halo, OR^{a4} , y $NR^{c4}R^{d4}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , y heterocicloalquilo de 4-6 miembros, están cada uno

opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{22} ;

cada R^{22} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , halo, y OH;

cada R^{50} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halo, CN, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, y $NR^{c9}R^{d9}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{51} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , OH, y $C(O)R^{b10}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y arilo C_{6-10} , están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

cada R^{52} se selecciona de modo independiente de halo, y OH;

cada R^a , R^c , y R^d se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-10} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-10} , están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

o cualquier R^c y R^d unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

cada R^b se selecciona de modo independiente de heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

cada R^{a1} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{a2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

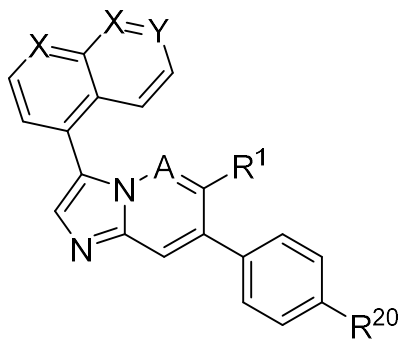
o cualquier R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{c9} y R^{d9} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

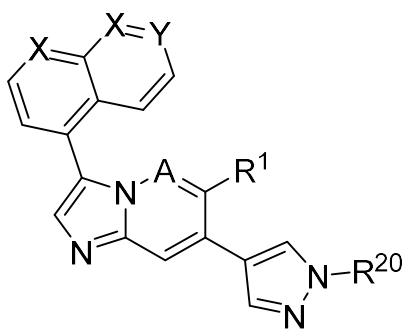
o cualquier R^{c9} y R^{d9} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{b10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-6 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} .

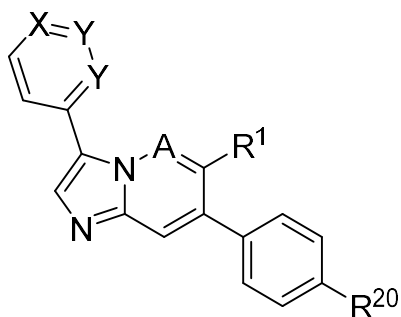
En algunas formas de realización, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula VIIa, Fórmula VIIb, Fórmula VIIc o Fórmula VIId:



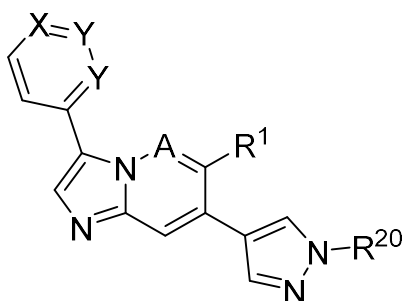
VIIa



VIIb



VIIc



VIId

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada X se selecciona de modo independiente de CH, N y CR⁵⁰;

cada Y se selecciona de modo independiente de CH y CR⁵⁰;

R¹ se selecciona de alquilo C₁₋₆, CN, C(O)NR^cR^d, C(O)R^b y C(O)OR^a; en donde dicho alquilo C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹⁰;

A es N o CH;

cada R¹⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, OR^{a1}, y C(O)OR^{a1}; en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R¹¹;

cada R²⁰ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileno C₁₋₃, halo, NR^{c2}R^{d2}, y C(O)NR^{c2}R^{d2}, en donde un átomo de carbono formador de anillo de el heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-alquileno C₁₋₃ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²¹;

cada R²¹ se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, halo, OR^{a4}, y NR^{c4}R^{d4}; en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R²²;

cada R²² se selecciona de modo independiente de alquilo C₁₋₆, halo, y OH;

cada R^{50} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, halo, CN, $C(O)NR^{c9}R^{d9}$, y $NR^{c9}R^{d9}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

o dos sustituyentes adyacentes R^{50} en R^5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado; en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de modo independiente de N, O, y S; en donde un átomo de carbono formador de anillo de cada anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; y en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y anillo cicloalquilo C_{3-7} fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{51} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , OH, y $C(O)R^{b10}$; en donde dicho alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, y arilo C_{6-10} , están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} ;

cada R^{52} se selecciona de modo independiente de halo, y OH;

cada R^a , R^c , y R^d se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-10} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-10} , están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

o cualquier R^c y R^d unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

cada R^b se selecciona de modo independiente de heterocicloalquilo de 4-6 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 4-6 miembros está opcionalmente

sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{10} ;

cada R^{a1} se selecciona de modo independiente de H y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{a2} , R^{c2} y R^{d2} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

o cualquier R^{c2} y R^{d2} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{a4} , R^{c4} y R^{d4} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{21} ;

cada R^{c9} y R^{d9} se selecciona de modo independiente de H, alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-10 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-10 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

o cualquier R^{c9} y R^{d9} unidos al mismo átomo de N, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{51} ;

cada R^{b10} se selecciona de modo independiente de alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde dicho alquilo C_{1-6} , y heteroarilo de 5-6 miembros, están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados de modo independiente de R^{52} .

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula VIIa.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula VIIb.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula VIIc.

En algunas formas de realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula VIId.

La presente descripción además proporciona a composición farmacéutica que comprende un compuesto de la descripción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción además proporciona métodos de inhibición de la actividad de ALK2, en donde dicho método comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la descripción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente descripción además proporciona métodos de tratar una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de la interacción de ALK2, en donde dicho método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la descripción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente descripción además proporciona métodos de tratamiento de un cáncer en un paciente, en donde dicho método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la descripción, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente descripción además proporciona métodos de tratamiento de las enfermedades mieloproliferativas en un paciente, en donde dicho método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y ruxolitinib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se aprecia además que ciertas características de la presente descripción, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de formas de realización separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una realización única (mientras que las formas de realización están destinadas a combinarse como si estuvieran escritas en forma múltiple dependiente) A la inversa, varias características de la presente descripción, que, por brevedad, se describen en el contexto de una realización única, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Por lo tanto, se contempla que las características descritas como formas de realización de los compuestos de Fórmula (I) se puedan combinar en cualquier combinación adecuada.

En diversos lugares de la presente memoria descriptiva, se describen ciertas características de los compuestos en grupos o en rangos. Se considera específicamente que dicha descripción incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" se considera específicamente para describir individualmente (sin limitación) metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

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

En varios lugares en la presente memoria descriptiva se pueden describir variables que definen grupos de enlace divalentes. Se considera específicamente que cada sustituyente de unión incluye tanto las formas hacia adelante como hacia atrás del sustituyente de enlace. Por ejemplo, -NR(CR'R")_n- incluye tanto NR(CR'R")_n- como -(CR'R")_nNR- y está destinado a describir cada una de las formas individualmente. Cuando la estructura requiere un grupo de enlace, se entiende que las variables de Markush enumeradas para ese grupo son grupos de enlace. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de enlace y la definición del grupo Markush para esa variable enumera "alquilo" o "arilo", entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquilenos o grupo arileno de enlace, respectivamente.

El término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos reemplaza formalmente al hidrógeno como un "sustituyente" unido a otro grupo. El término "sustituido", a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier nivel de sustitución, *por ejemplo*, mono, di, tri, tetra o penta- sustitución, donde tal sustitución está permitida. Los sustituyentes se seleccionan independientemente, y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. Se debe entender que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia. Se debe

entender que la sustitución en un átomo dado produce una molécula químicamente estable. La frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza con un sustituyente. Un sustituyente divalente único, por ejemplo, oxo, puede reemplazar dos átomos de hidrógeno.

El término " C_{n-m} " indica un rango que incluye los puntos finales, en donde n y m son números enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C_{1-4} , C_{1-6} y similares.

El término "alquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada. El término "alquilo C_{n-m} " se refiere a un grupo alquilo que tiene n a m átomos de carbono. Un grupo alquilo corresponde formalmente a un alcano con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. En algunas formas de realización, 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. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero sin limitación, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos superiores tales como 2-metil-1-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares.

El término "alquenilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que corresponde a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Un grupo alquenilo corresponde formalmente a un alqueno con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquenilo al resto del compuesto. El término "alquenilo C_{n-m} " se refiere a un grupo alquenilo que tiene n a m carbonos. En algunas formas de realización, el resto alquenilo contiene 2 a 6, 2 a 4, o 2 a 3 átomos de carbono. Los grupos alquenilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, sec-butenilo y similares.

El término "alquinilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que corresponde a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Un grupo

alquinilo corresponde formalmente a un alquino con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. El término "alquinilo C_{n-m} " se refiere a un grupo alquinilo que tiene n a m carbonos. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas formas de realización, el resto alquinilo contiene 2 a 6, 2 a 4 o 2 a 3 átomos de carbono.

El término "alquilenio", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de enlace de alquilo divalente. Un grupo alquilenio corresponde formalmente a un alcano con dos enlaces C-H reemplazados por puntos de unión del grupo alquilenio al resto del compuesto. El término "alquilenio C_{n-m} " se refiere a un grupo alquilenio que tiene n a m átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilenio incluyen, pero no se limitan a, etan-1,2-diílo, etan-1,1-diílo, propan-1,3-diílo, propan-1,2-diílo, propan-1,1-diílo, butan-1,4-diílo, butan-1,3-diílo, butan-1,2-diílo, 2-metil-propan-1,3-diílo y similares.

El término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es como se definió anteriormente. El término "alcoxi C_{n-m} " se refiere a un grupo alcoxi, cuyo grupo alquilo tiene n a m carbonos. Los ejemplos grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4 o 1 a 3 átomos de carbono.

El término "alcoxileno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de enlace alcoxi divalente. Un grupo alcoxileno corresponde formalmente a un grupo de fórmula -O-alquilo, en el que un enlace C-H se reemplaza por un punto de unión del grupo alcoxileno al resto del compuesto. El término "alcoxileno C_{n-m} " se refiere a un grupo alcoxileno que tiene n a m átomos de carbono.

El término "amino" se refiere a un grupo de fórmula $-NH_2$.

El término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo $-C(=O)-$, que también se puede escribir como $C(O)$.

Como se usa en la presente, el términos "carbamoílo" y "carbamilo" de modo indistinto se refieren a un grupo de fórmula -C(O)NH_2 .

Como se usa en la presente, el término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)OH .

El término "ciano" o "nitrilo" se refiere a un grupo de fórmula $\text{-C}\equiv\text{N}$, que también se puede escribir como -CN .

Como se usa en la presente, el término "alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo de fórmula $\text{-(alquilen } \text{C}_{1-3}\text{)-(alcoxi } \text{C}_{1-3}\text{)}$.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{1-3} " se refiere a un grupo de fórmula $\text{-(C}_{1-3}\text{ alcoxilene)-(alcoxi } \text{C}_{1-3}\text{)}$.

Como se usa en la presente, el término "HO-alcoxi C_{1-3} " se refiere a un grupo de fórmula $\text{-(alcoxileno } \text{C}_{1-3}\text{)-OH}$.

Como se usa en la presente, el término "HO-alquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo de fórmula $\text{-(alquilen } \text{C}_{1-3}\text{)-OH}$.

Como se usa en la presente, el término "ciano-alquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo de fórmula $\text{-(alquilen } \text{C}_{1-3}\text{)-CN}$.

Como se usa en la presente, el término " H_2N -alquilo C_{1-3} " se refiere a un grupo de fórmula $\text{-(alquilen } \text{C}_{1-3}\text{)-NH}_2$. El términos "halo" o "halógeno", usado solo o en combinación con otros términos, se refiere a fluoro, cloro, bromo y iodo. En algunas formas de realización, "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, o Br. En algunas formas de realización, los grupos halo son F.

El término "haloalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han reemplazado con un átomo de halógeno. El término "haloalquilo C_{n-m} " se refiere a un grupo alquilo C_{n-m} que tiene n a m átomos de carbono y de al menos uno hasta $\{2(n \text{ a } m)+1\}$ átomos de halógeno, que pueden ser los mismos o diferentes. En algunas formas de realización, los átomos de halógeno son átomos de fluoro. En algunas formas de realización, el grupo haloalquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos

de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 y similares. En algunas formas de realización, el grupo haloalquilo es un grupo fluoroalquilo.

El término "haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo, en donde el grupo haloalquilo es como se definió anteriormente. El término "haloalcoxi C_{n-m} " se refiere a un grupo haloalcoxi, cuyo grupo haloalquilo tiene n a m carbonos. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen trifluorometoxi y similares. En algunas formas de realización, el grupo haloalcoxi tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno como un sustituyente divalente, que forman un grupo carbonilo cuando se une al carbono, o se une a un heteroátomo que forma un grupo sulfóxido o sulfona o un grupo *N*-óxido. En algunas formas de realización, los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes oxo ($=\text{O}$).

El término "sulfido" se refiere a un átomo de azufre como un sustituyente divalente, que forma un grupo tiocarbonilo ($\text{C}=\text{S}$) cuando se une al carbono.

Como se usa en la presente, el término "alquil C_{n-m} amino" se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "alcoxi C_{n-m} carbonilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)O-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "alquil C_{n-m} carbonilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(O)-alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alquil C_{n-m} carbonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHC(O)$ -alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alquil C_{n-m} sulfonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2$ -alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “aminosulfonilo” se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2NH_2$.

Como se usa en la presente, el término “alquil C_{n-m} aminosulfonilo” se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2NH$ (alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “di(alquil C_{n-m})aminosulfonilo” se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2N$ (alquilo)₂, en donde cada grupo alquilo tiene de modo independiente n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH_2$.

Como se usa en la presente, el término “ C_{n-m} alquilaminosulfonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2NH$ (alquilo), en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “di(alquil C_{n-m})aminosulfonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $-NHS(O)_2N$ (alquil)₂, en donde cada grupo alquilo tiene de modo independiente n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “aminocarbonilamino”, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NHC(O)NH_2 .

Como se usa en la presente, el término “alquil C_{n-m} aminocarbonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $\text{-NHC(O)NH(alquilo)}$, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “di(alquil C_{n-m})aminocarbonilamino” se refiere a un grupo de fórmula $\text{-NHC(O)N(alquilo)}_2$, en donde cada grupo alquilo tiene de modo independiente n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene, de modo independiente, 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alquil C_{n-m} carbamilo” se refiere a un grupo de fórmula -C(O)-NH(alquilo) , en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “di(alquil C_{n-m})carbamilo” se refiere a un grupo de fórmula -C(O)N(alquilo)_2 , en donde los dos grupos alquilo cada uno tiene, de modo independiente, n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, cada grupo alquilo tiene de modo independiente 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “tio” se refiere a un grupo de fórmula -SH .

Como se usa en la presente, el término “alquil C_{n-m} tio” se refiere a un grupo de fórmula -S-alquilo , en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término “alquil C_{n-m} sulfinilo” se refiere a un grupo de fórmula -S(O)-alquilo , en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

Como se usa en la presente, el término "alquil C_{n-m} sulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-S(O)_2$ -alquilo, en donde el grupo alquilo tiene n a m átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo alquilo tiene 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono.

El término "aromático" se refiere a un carbociclo o heterociclo que tiene uno o más anillos poliinsaturados que tienen carácter aromático (*es decir*, que tiene $(4n + 2)$ electrones π (pi) deslocalizados donde n es un número entero).

El término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático, que puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2 anillos fusionados). El término "arilo C_{n-m} " se refiere a un grupo arilo que tiene de n a m átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y similares. En algunas formas de realización, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. En algunas formas de realización, los grupos arilo tienen 6 átomos de carbono. En algunas formas de realización, los grupos arilo tienen 10 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo arilo es fenilo. En algunas formas de realización, el grupo arilo es naftilo.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico que tiene al menos un miembro anular de heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno, nitrógeno y fósforo. En algunas formas de realización, el anillo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros anulares de heteroátomo seleccionados de modo independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas formas de realización, cualquier anillo que forma N en un resto heteroarilo puede ser un N-óxido. En algunas formas de realización, el heteroarilo tiene 5-10 átomos anulares que incluyen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 miembros anulares de heteroátomo seleccionados de modo independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas formas de realización, el heteroarilo tiene 5-6 átomos anulares y 1 o 2 miembros anulares de heteroátomos seleccionados de modo independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un anillo de cinco miembros a seis miembros. En otras formas de realización, el heteroarilo es

un anillo heteroarilo bicíclico fusionado de ocho miembros, nueve miembros o diez miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo (piridilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, azolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo (que incluye 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- y 2,6-naftiridina), indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzisoxazolilo, imidazo[1,2-*b*]tiazolilo, purinilo, pirazolopirimidinil (que incluye pirazolo[1,5-*a*]pirimidine y pirazolo[4,3-*d*]pirimidinilo), imidazopirindinilo (es decir, imidazo[1,2-*a*]piridinilo) y similares. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo es piridona (por ejemplo, 2-piridona). Los ejemplos de anillos heteroarilo de cinco miembros incluyen 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-tiadiazolil y 1,3,4-oxadiazolilo. Los ejemplos de anillos heteroarilo de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, isoindolilo, y piridazinilo.

El término "cicloalquilo," empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado no aromático (monocíclico, bicíclico o policíclico), que incluye grupos alquilo y alqueno ciclados. El término "cicloalquilo C_{n-m}" se refiere a un cicloalquilo que tiene *n* a *m* átomos de carbono de miembros anulares. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono- o policíclicos (*por ejemplo*, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) y espirociclos. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos formadores del anillo (C₃₋₇). Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos formadores del anillo (C₃₋₁₀). En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 6 miembros anulares, 3 a 5 miembros anulares, o 3 a 4 miembros anulares. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ monocíclico. Los átomos de carbono formadores del anillo de un grupo cicloalquilo se puede oxidar opcionalmente para formar un grupo oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. En algunas formas de realización, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. También se

incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo de cicloalquilo, *por ejemplo*, derivados de benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado se puede unir a través de cualquier átomo formador del anillo del anillo aromático fusionado. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, biciclo[1,1,1]pentanilo, biciclo[2,1,1]hexanilo, y similares. En algunas formas de realización, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

El término "heterocicloalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema anular no aromático o anular, que opcionalmente pueden contener uno o más grupos alquilenilo como parte de la estructura anular, que tiene al menos un miembro anular de heteroátomo seleccionado de modo independiente de nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo, y que tiene 4-10 miembros anulares, 4-7 miembros anulares, o 4-6 miembros anulares. Se incluyen dentro del término "heterocicloalquilo" los grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 4, 5, 6 y 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas mono o bicíclicos (por ejemplo, que tienen dos anillos fusionados o con puente) o sistemas de anillos espirocíclicos. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de modo independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los átomos de carbono formadores de anillo y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo se pueden oxidar opcionalmente para formar un grupo oxo o sulfido u otro enlace oxidado (*por ejemplo*, C (O), S (O), C (S) o S (O)₂, N-óxido, etc.) o un átomo de nitrógeno se puede cuaternizar. El grupo heterocicloalquilo se puede unir a a través de un átomo de carbono formador de anillo o un heteroátomo formador de anillo. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 3 dobles enlaces. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene 0 a 2 dobles enlaces. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo de heterocicloalquilo, *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 formador de anillo que incluye un átomo formador de anillo del anillo aromático fusionado. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidino, azepano, dihidrobenzofurano, dihidrofurano, dihidropirano, morfolino, 3-oxa-9-azaspiro[5,5]undecano, 1-oxa-8-azaspiro[4,5]decano, 2,5λ²-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 6-oxa-2-azaspiro[3,4]octan-2-ilo, piperidino, piperazino, oxopiperazino, pirano, pirrolidino, quinuclidino, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, isoindolino, tropano, y tiomorfolino.

En ciertos lugares, las definiciones o formas de realización se refieren a anillos específicos (por ejemplo, un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos se pueden unir a cualquier miembro anular siempre que no se exceda la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo de azetidina puede estar unido en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo de azetidina-3-ilo está unido en la posición 3.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser asimétricos (*por ejemplo*, tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, están destinados a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C = N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

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

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

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente descripción tienen la configuración (R). En otras formas de realización, los compuestos tienen la configuración (S). En compuestos con más de un centro quiral, cada uno de los centros quirales en el compuesto puede ser independientemente (R) o (S), a menos que se indique lo contrario. Los compuestos con dos centros quirales, por ejemplo, pueden tener configuraciones (R,R), (R,S), (S,R) o (S,S).

Los compuestos de la presente descripción también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares enamina-imina y formas anulares

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

Los compuestos de la presente descripción también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos intermediarios 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 presente descripción se pueden reemplazar o sustituir con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas formas de realización, 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 formas de realización, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas formas de realización, el compuesto incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de deuterio. Los métodos sintéticos para incluir isótopos en compuestos orgánicos son conocidos en la técnica (Deuterium Labeling in Organic Chemistry por Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange por Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 7744-7765). Los compuestos marcados isotópicamente se pueden usar en diversos estudios, tales como espectroscopía de RMN, experimentos y/o ensayos de metabolismo.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada o requerimientos de dosis reducidos, y por lo tanto puede ser preferible en algunas circunstancias. (A. Kerekes et.al. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 201-210; R. Xu et.al. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, 58, 308-312).

El término "compuesto", como se usa en la presente, significa que incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las

estructuras representadas. El término también se refiere a los compuestos de las presentes descripciones, independientemente de cómo se preparen, por ejemplo, sintéticamente, a través de un proceso biológico (por ejemplo, el metabolismo o la conversión enzimática), o una combinación de estos.

Todos los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o se pueden aislar. Cuando está en estado sólido, los compuestos descritos en la presente y sus sales se pueden presentar en diversas formas y por ejemplo, pueden adoptar la forma de solvatos, que incluyen los hidratos. Los compuestos pueden estar en cualquier forma de estado sólido, tal como un polimorfo o solvato, por lo que, a menos que se indique claramente lo contrario, la referencia en la memoria descriptiva de compuestos y sales de los mismos se debe entenderse como que abarca cualquier forma de estado sólido del compuesto.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente descripción, o sus sales están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del ambiente en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la presente descripción. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente el 99% en peso de los compuestos de la presente descripción, o sus sales.

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

Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura ambiente", como se usan en la presente. se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica mediante la conversión de un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (MeCN). La lista de sales adecuadas se hallan en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(1), 1-19 y en Stahl *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002). En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente incluyen las formas de N-óxido.

Síntesis

Los compuestos de la presente descripción, que incluyen las sales de los mismos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y se pueden sintetizar de acuerdo con cualquiera de las numerosas vías de síntesis posibles, tales como las de los siguientes Esquemas.

Las reacciones para preparar los compuestos proporcionados en la presente se pueden llevar a cabo solventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermediarios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del solvente hasta 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, el experto en la materia puede seleccionar solventes adecuados para una etapa de reacción particular.

La preparación de los compuestos proporcionados en la presente puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

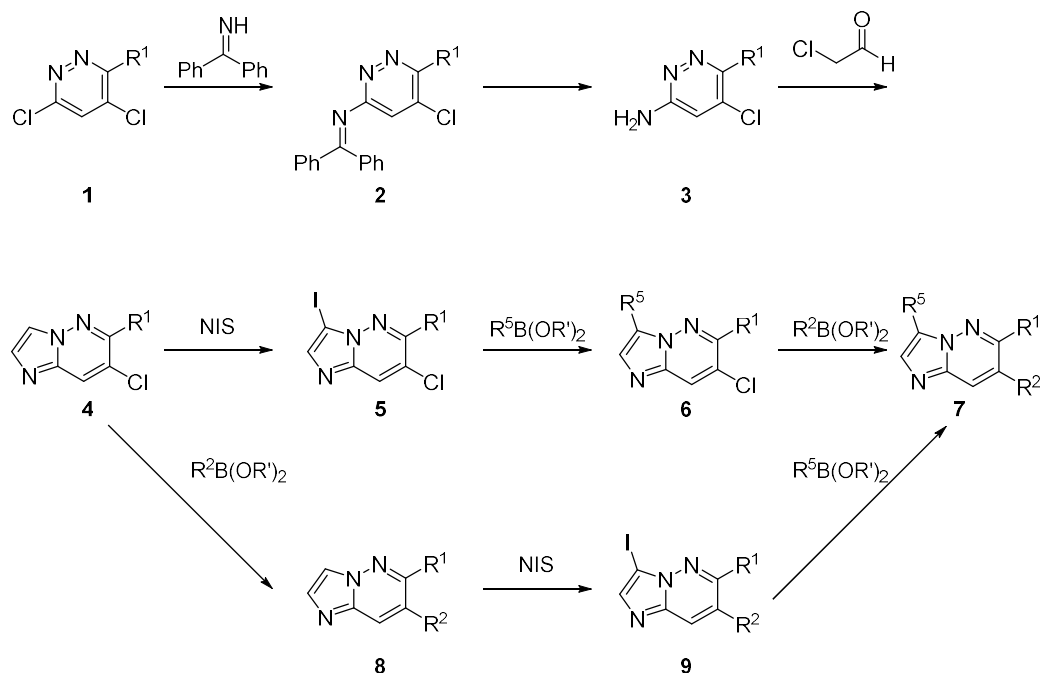
Las reacciones se pueden controlar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto se puede controlar por medios espectroscópicos, tales como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja,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

Las expresiones "temperatura ambiente", y "r.t.", como se usa en la presente, se entienden en la técnica y se refieren generalmente a una temperatura, *por ejemplo*, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C.

Un experto en la materia puede preparar los compuestos descritos en la presente de acuerdo con las vías de preparación conocidas en la bibliografía y de acuerdo con varias rutas sintéticas posibles. Se proporcionan ejemplos de métodos sintéticos para preparar compuestos de la presente solicitud en los siguientes Esquemas.

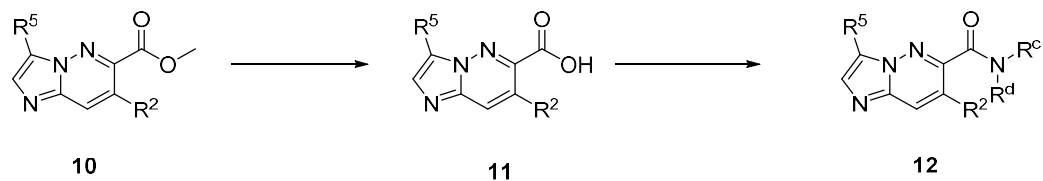
Una serie de derivados de imidazo[1,2-b]piridazina **7** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 1. La aminopiridazina **3** se puede obtener mediante la aminación catalítica con paladio (*Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6367-6370) de la dicloropiridazina **1** con difenilmetanimina seguido por hidrólisis en condiciones ácidas. La cicloadición de la aminopiridazina **3** con 2-cloroacetaldehído proporciona la imidazo[1,2-b]piridazina **4** que se puede convertir en el correspondiente yoduro de imidazo[1,2-b]piridazina **5** mediante el tratamiento con NIS. El acoplamiento de Suzuki (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14073-14075) con el ácido o éster borónico $R^5B(O')_2$ proporciona el compuesto **6** que se puede convertir en los derivados de imidazo[1,2-b]piridazina **7** deseados mediante el acoplamiento de Suzuki adicional con un ácido o éster borónico adecuado $R^2B(O')_2$. Alternativamente, el acoplamiento de Suzuki de imidazo[1,2-b]piridazina **4** con el ácido o éster borónico $R^2B(O')_2$ proporciona el compuesto **8** que se puede convertir en el compuesto **9** mediante el tratamiento con NIS. El yoduro de imidazo[1,2-b]piridazina **9** se puede convertir posteriormente en los derivados de imidazo[1,2-b]piridazina **7** deseados mediante el acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico adecuado $R^5B(O')_2$.

Esquema 1



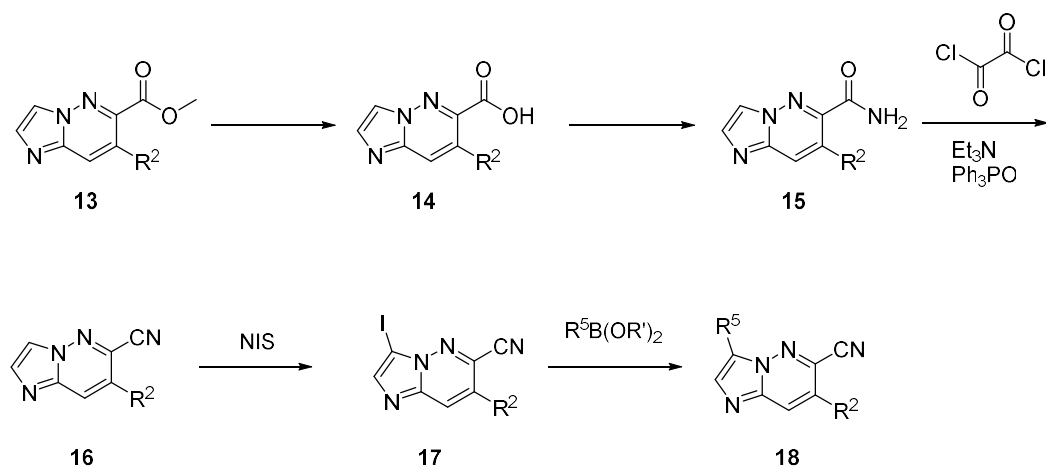
Una serie de derivados de imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxamida **12** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 2. Imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo **10** preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 1 se puede convertir en el correspondiente ácido **11** por hidrólisis. El ácido **11** se puede convertir posteriormente en los derivados de imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxamida **12** deseados mediante el acoplamiento con una amina apropiada usando un reactivo de acoplamiento de amidación tal como, pero sin limitación, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU), o hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (HBTU).

Esquema 2



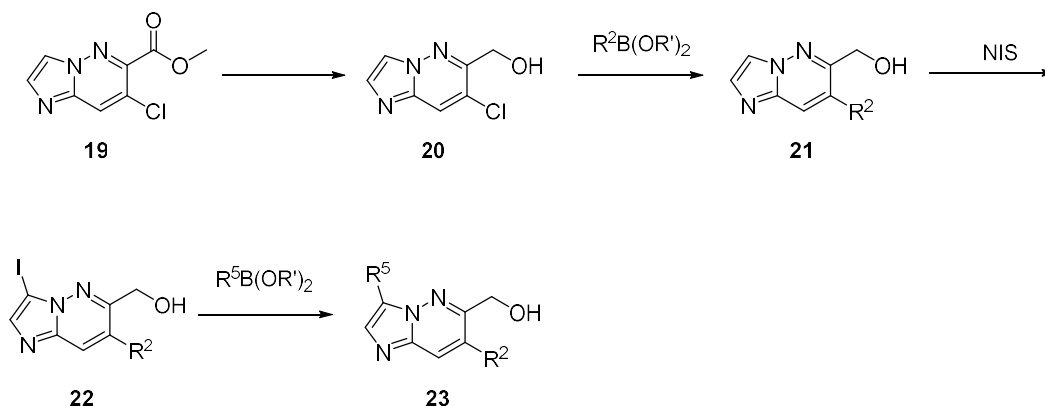
Una serie de derivados de imidazo[1,2-b]piridazina-6-carbonitrilo **18** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 3. El imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo **13**, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 1, se puede convertir en el correspondiente ácido **14** por hidrólisis. El ácido **14** se puede convertir posteriormente a imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxamida **15** mediante el acoplamiento con cloruro de amonio usando un reactivo de acoplamiento de amidación tal como HATU. El tratamiento del compuesto **15** con cloruro de oxalilo en presencia de trietilamina y óxido de trifenilfosfina puede proporcionar el compuesto **16** que luego se puede convertir en el correspondiente yoduro **17** mediante el tratamiento con NIS. El acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico adecuado $R^5B(O')_2$ proporciona los derivados deseados de imidazo[1,2-b]piridazina-6-carbonitrilo **18**.

Esquema 3



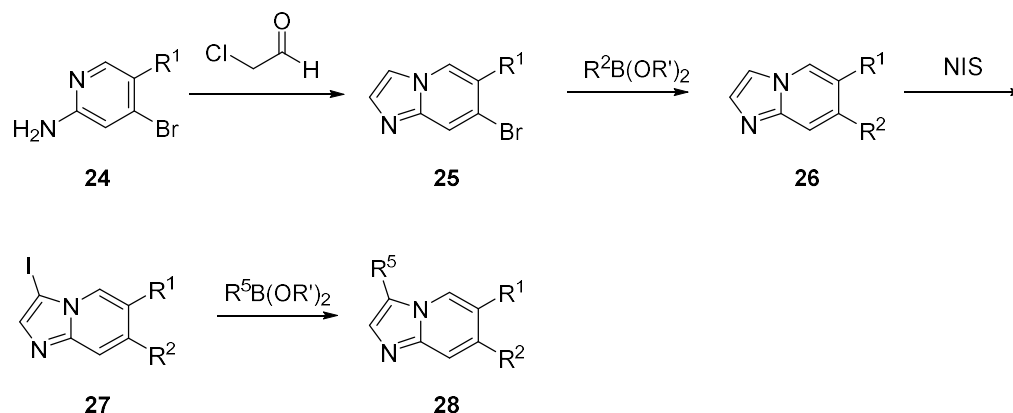
Una serie de derivados de imidazo[1,2-b]piridazina **23** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 4. El 7-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo **19** preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 1 se puede convertir en el correspondiente alcohol **20** por reducción. El alcohol **20** se puede convertir posteriormente en el compuesto **21** por medio del acoplamiento de Suzuki con el ácido o éster borónico $R^2B(O')_2$. El tratamiento del compuesto **21** con NIS proporciona el correspondiente yoduro **22** que se puede convertir en los derivados deseados de imidazo[1,2-b]piridazina **23** a través del acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico adecuado $R^5B(O')_2$.

Esquema 4



Una serie de derivados de imidazo[1,2-a]piridina **28** se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 5. La cicloadición de la aminopiridina **24** con 2-cloroacetaldehído proporciona el compuesto **25** que se puede convertir en el compuesto **26** por medio del acoplamiento de Suzuki con el ácido o éster borónico $R^2B(O')_2$. El tratamiento del compuesto **26** con NIS proporciona el correspondiente yoduro **27** que se puede convertir en los derivados deseados de imidazo[1,2-a]piridina **28** a través del acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico adecuado $R^5B(O')_2$.

Esquema 5



La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para obtener esencialmente los mismos resultados. Los compuestos de los ejemplos se describieron de la siguiente manera.

Las purificaciones preparatorias por LC-MS de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masa de Waters. El montaje del equipo básico, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la bibliografía. Ver por ejemplo "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (**2002**); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (**2003**); y "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (**2004**). Los compuestos separados se sometieron típicamente a cromatografía líquida analítica de espectrometría de masas (LCMS) para control de pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent serie 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C₁₈ tamaño de partícula de 5 μm, 2,1 x 5,0 mm, Buffers: fase móvil A: 0,025% TFA en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente de 2% a 80% de B en 3 minutos con un caudal de flujo de 2,0 ml/minuto.

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

pH = 2 purificaciones: columna Waters Sunfire™ C₁₈ tamaño de partícula de 5 µm, 30 x 100 mm, elución con fase móvil A: TFA 0,1% (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal de flujo fue 60 ml/minutos, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la bibliografía [ver "Preparative LC/MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)].

pH = 10 purificaciones: Columna Waters XBridge C₁₈ tamaño de partícula de 5 µm, 30 x 100 mm, elución con fase móvil A: 0,15% NH₄OH en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal de flujo fue 60 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la bibliografía [Ver ""Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)].

Métodos de Uso

La presente descripción proporciona métodos para modular (por ejemplo, inhibir) la actividad de ALK2, dicho método comprende administrar a un paciente un compuesto proporcionado en la presente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente descripción se pueden usar solos, en combinación con otros agentes o terapias o como un adyuvante o neoadyuvante para el tratamiento de enfermedades o trastornos, que incluyen los cánceres. Para los usos descritos en la presente, se puede usar cualquiera de los compuestos de la descripción, que incluyen cualquiera de sus formas de realización.

En la mielofibrosis (MF), una proporción significativa de pacientes desarrolla anemia y se vuelve dependiente de las transfusiones frecuentes de eritrocitos (RBC) (Tefferi, A. et al. Mayo Clinic Proceedings 2012 87, 25-33). Se ha demostrado que los niveles elevados de hepcidina sérica en pacientes con MF se asocian con niveles de hemoglobina (Hb), aumento del requerimiento de transfusiones de RBC y reducción de la supervivencia (Pardanani, A. et al. American Journal of Hematology 2013, 88, 312-316). La señalización de BMP cumple un papel central en la conducción de la inducción transcripcional de hepcidina mediante la activación de la señalización SMAD. En el modelo de ratón con anemia, la eliminación específica del hígado de ALK2 o ALK3 puede bloquear la inducción de la producción de hepcidina y la sobrecarga de hierro (Steinbicker, A.U., et al. Blood 2011, 118, 4224-4230). Por lo tanto, la inhibición de ALK2 podría ser útil en combinación con ruxolitinib en el tratamiento de pacientes con MF ya que la internalización y degradación de FPN1 mediada por hepcidina puede no requerir la acción de JAK2 (Ross, SL, et al. Cell Metabolism 2012, 15, 905-917). La inhibición de ALK2 puede bloquear el efecto negativo de la hepcidina sobre el metabolismo del hierro y mejorar la anemia en pacientes con MF (Asshoff, M. et al. Blood 2017, 129, 1823-1830).

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) es una enfermedad ósea genética humana rara y los pacientes se caracterizaron por la formación de hueso extraesquelético a través de la osificación endocondral (Yu, PB, et al. Nature Medicine 2008, 14, 1363-1369; Fukuda, T. et al. Journal of Biological Chemistry 2009 284, 7149-7156). El 95% de los pacientes con FOP albergan mutaciones puntuales en ACVR1/ALK2 y la mutación sensible para FOP clásica es 617G> A (R206H) en el dominio intracelular rico en glicina y serina (GS) de ALK2 (Shen, Q. et al. Journal of Clinical Investigation 2009, 119, 3462-3472). También se han encontrado mutaciones de ALK2 en pacientes con FOP atípica en otros aminoácidos del dominio GS o dominio de proteína quinasa (Fukuda, T. et al. Biochemical and Biophysical Research Communications 2008, 377, 905-909). Se ha demostrado que las diferentes mutantes de ALK2 activan la señalización de BMP sin ligandos BMP exógenos en forma constitutiva y estas mutantes de ALK2 pueden transmitir una señalización de BMP mucho más fuerte tras la estimulación

del ligando (Van Dinther, M. et al. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010, 25, 1208- 1215).

Las mutaciones activadoras en ALK2 también se han identificado en gliomas intrapontinos difusos (DIPG), que son neoplasias gliales altamente agresivas de la protuberancia ventral en la población pediátrica. Se informó a ALK2 como uno de los genes mutados más recurrentemente en DIPG. Se encontró que ALK2 porta mutaciones somáticas heterocigotas no sinónimas en 46 de 195 casos (24%) en cinco residuos específicos. Los pacientes con mutaciones ALK2 eran predominantemente mujeres (aproximadamente 2: 1) y tenían una edad de inicio menor (aproximadamente 5 años) y un tiempo de supervivencia global más largo (aproximadamente 15 meses) en comparación con la IDPG de tipo salvaje. Estas mutantes de ALK2 son altamente específicos para DIPG y el inhibidor ALK2 LDN-19318917 produce una inhibición significativa de la viabilidad de las células DIPG mutantes ALK2 (Taylor, KR et al. *Nature Genetics* 2014, 46, 457-461; Buczkowicz, P. et al. *Nature Genetics* 2014, 46, 451-456).

Un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la inhibición de la actividad de ALK2 puede incluir administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es cáncer. Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, rectal cáncer, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, cáncer de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, leucemias crónicas o agudas que incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores

sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, que incluyen los inducidos por el asbesto, y combinaciones de dichos cánceres.

En algunas formas de realización, los cánceres tratables con compuestos de la presente descripción incluyen melanoma (por ejemplo, melanoma maligno metastásico), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de colon y cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas). Además, la descripción incluye neoplasias recurrentes o refractarias cuyo crecimiento se puede inhibir usando los compuestos de la descripción.

En algunas formas de realización, los cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, etc.), cánceres hematológicos (*por ejemplo*, linfoma, leucemia, tal como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (que incluye NHL recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple) y combinaciones de dichos cánceres.

En algunas formas de realización, las enfermedades e indicaciones que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, 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.

Los ejemplos de cánceres hematológicos incluyen linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (LMC), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (que incluye NHL recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET)) síndrome de mielodisplasia (MDS), linfoma linfoblástico agudo de células T (T-ALL), mieloma múltiple, linfoma cutáneo de células T, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma mielogénico crónico y linfoma de Burkitt.

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

Los ejemplos de cánceres de pulmón incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma. Los ejemplos de cánceres de pulmón también incluyen carcinoma pavicelular y no pavicelular, adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres gastrointestinales incluyen los cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (carcinoma pancreático exocrino, adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma) intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma,

fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma) y cáncer colorrectal. Los ejemplos de cánceres gastrointestinales también incluyen cáncer de vesícula biliar y cáncer anal.

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

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

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

Los ejemplos de cánceres del sistema nervioso incluyen cánceres de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma, glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como neuroblastoma y enfermedad de Lhermitte-Duclos. Los ejemplos de cánceres del sistema nervioso también incluyen tumores neuroectodérmicos y tumores pineales.

Los ejemplos de cánceres ginecológicos incluyen cánceres de útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma de ovario (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células-teca granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario) y trompas de Falopio (carcinoma). Los ejemplos de cánceres del sistema nervioso también incluyen tumores neuroectodérmicos y tumores pineales.

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, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides. En algunas formas de realización, las enfermedades e indicaciones que se pueden tratar usando los compuestos de la presente descripción incluyen, pero sin limitación, enfermedad de células falciformes (por ejemplo, anemia de células falciformes), cáncer de mama triple negativo (TNBC), síndromes mielodisplásicos, cáncer testicular, cáncer de vías biliares, cáncer de esófago y carcinoma urotelial.

Los ejemplos de cánceres de cabeza y cuello incluyen glioblastoma, melanoma, rabdosarcoma, linfosarcoma, osteosarcoma, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, cáncer oral, cáncer laríngeo, cáncer nasofaríngeo, cánceres nasales y paranasales, cánceres de tiroides y paratiroides. Los ejemplos de cánceres de cabeza y cuello también incluyen tumores del ojo, tumores de labios y boca y cáncer escamoso de cabeza y cuello.

Los compuestos de la presente descripción también pueden ser útiles en la inhibición de metástasis tumorales. En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente se pueden usar para tratar tumores que producen PGE₂ (por ejemplo, tumores que sobreexpresan Cox-2) y/o adenosina (tumores que sobreexpresan CD73 y CD39). La sobreexpresión de Cox-2 se ha detectado en varios tumores, tales como los cánceres colorrectal, de mama, de páncreas y de pulmón, donde se correlaciona con un mal pronóstico. Se ha

informado la sobreexpresión de COX-2 en modelos de cáncer hematológico tales como RAJI (linfoma de Burkitt) y U937 (leucemia promonocítica aguda), así como en células blásticas del paciente. El CD73 está regulado por aumento en varios carcinomas humanos, que incluyen los de colon, pulmón, páncreas y ovario. Es importante destacar que los niveles de expresión más altos de CD73 están asociados con la neovascularización, invasividad y metástasis tumoral y con un menor tiempo de supervivencia de la paciente en cáncer de mama.

Los términos "individuo" o "paciente", usados indistintamente, se refieren a cualquier animal, que incliyen mamíferos, con preferencia ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y con máxima preferencia los seres humanos.

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad; *por ejemplo*, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (*es decir*, revertir la patología y/o sintomatología) tal como la disminución de la gravedad de la enfermedad.

Como se usa en la presente, el término "contacto" se refiere a la unión de los compuestos indicados en un sistema in vitro o en un sistema in vivo de modo que estén en suficiente proximidad física para para interactuar.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente descripción son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades mencionadas en la presente; *por ejemplo*, prevenir o reducir el

riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

Terapias de Combinación

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales o métodos de tratamiento tales como, por ejemplo, agentes antivirales, quimioterapéuticos u otros agentes anticancerígenos, potenciadores inmunes, inmunosupresores, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, terapia con citoquinas (por ejemplo, IL2, GM-CSF, etc.), y/o inhibidores de tirosina quinasa se pueden usar en combinación con compuestos descritos en la presente para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con ALK2, o enfermedades o afecciones como se describen en la presente. Los agentes se pueden combinar con los presentes compuestos en una forma de dosis única, o los agentes se pueden administrar en forma simultánea o secuencial como formas de dosis separadas.

I. Terapias del punto de control inmunitario

En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores del punto de control inmunitario para el tratamiento del cáncer como se describe en la presente. Los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores del punto de control inmunitario. Los ejemplos de inhibidores de punto de control inmunitario incluyen inhibidores contra moléculas de punto de control inmunitario tales como CD20, CD28, CD39, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, CD137 (también conocido como 4 -1BB), ICOS, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, TIGIT, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas formas de realización, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimulante seleccionada entre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137.

En algunas formas de realización, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control inhibitoria seleccionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT y VISTA. En algunas formas de realización, los compuestos de la descripción proporcionada en la presente se pueden usar 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 beta TGFR.

En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente se pueden usar en combinación con uno o más agonistas de moléculas de punto de control inmunitario, por ejemplo, OX40, CD27, GITR, y CD137 (también conocido como 4-1BB).

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

En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-1 monoclonal. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-1 monoclonal es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), durvalumab (Imfinzi®), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122, o AMP-224. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-1 monoclonal es nivolumab o pembrolizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-1 monoclonal es MGA012. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-1 es SHR-1210. Otros agentes anti-cáncer incluyen agentes terapéuticos de anticuerpo tales como 4-1BB (por ejemplo urelumab, utomilumab). En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-1 monoclonal es ipilumimab.

En algunas formas de realización, los compuestos de la descripción se pueden usar en combinación con INCB086550.

En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de anticuerpo anti-PD1, molécula pequeña de

anticuerpo anti-PD-L1, o anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas formas de realización, el inhibidor PD-L1 de molécula pequeña tiene una IC_{50} menor de 1 μ M, menor de 100 nM, menor de 10 nM o menor de 1 nM en un ensayo de PD-L1 descrito en la Publicación de patente US Nros US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253, US 20180016260, US 20180057486, US 20180177784, US 20180177870, US 20180179179, US 20180179197, US 20180179201, y US 20180179202, cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad para todos los fines.

En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-L1 monoclonal. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 monoclonal es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446), o MSB0010718C. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-PD-L1 monoclonal es MPDL3280A o MEDI4736.

En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1 y PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1/PD-L1. En algunas formas de realización, el anti-PD-1/PD-L1 es MCLA-136.

En algunas formas de realización, el inhibidor es MCLA-145.

En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab, tremelimumab, AGEN1884, o CP-675,206.

En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de CSF1R, por ejemplo, un anticuerpo anti-CSF1R. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-CSF1R es IMC-CS4 o RG7155.

En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En

algunas formas de realización, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016, LAG525, IMP321, GSK2831781, o INCAGN2385.

En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de TIM3, por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-TIM3 es INCAGN2390, MBG453, o TSR-022.

En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-GITR es TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, o MEDI1873.

En algunas formas de realización, el inhibidor de una molécula del punto de control inmunitario es un agonista de OX40, por ejemplo, anticuerpo agonista de OX40 o proteína de fusión de OX40L. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562, MEDI6469, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, o BMS-986178. En algunas formas de realización, la proteína de fusión de OX40L es MEDI6383.

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

Los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con anticuerpos biespecíficos. En algunas formas de realización, uno de los dominios del anticuerpo biespecífico se dirige al receptor de PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 o TGF β .

En algunas formas de realización, los compuestos de la descripción se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de enzimas metabólicas. En algunas formas de realización, el inhibidor de enzimas metabólicas es un inhibidor de IDO1, TDO, o arginasa. Los ejemplos de inhibidores de IDO1 incluyen epacadostat,

NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 y LY338196. Un ejemplo de un inhibidor de arginasa es CB-1158.

Como se proporciona en su totalidad, los compuestos, inhibidores, agentes, etc adicionales se pueden combinar con el presente compuesto en una forma de dosis única o continua, o se pueden administrar en forma simultánea o secuencial como formas de dosis separadas.

II. Terapias para el cáncer

El crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas se pueden afectar por múltiples vías de señalización. Por lo tanto, es útil combinar diferentes inhibidores de enzima/proteína/receptor, que exhiben diferentes preferencias en los objetivos cuyas actividades modulan, para tratar tales afecciones. Los ejemplos de agentes que se pueden combinar con los compuestos de la presente descripción incluyen inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la vía de Raf-MAPK, inhibidores de la vía de JAK-STAT, inhibidores de la vía de beta catenina, inhibidores de la vía de Notch, inhibidores de la vía de hedgehog, inhibidores de las Pim quinasa e inhibidores de las proteínas chaperonas y la progresión del ciclo celular. El direccionamiento a más de una vía de señalización (o más de una molécula biológica involucrada en una vía de señalización dada) puede reducir la probabilidad de que surja resistencia a los fármacos en una población celular y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

Los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con uno o más de otros inhibidores de enzima/proteína/receptor para el tratamiento de enfermedades tales como, cáncer. Los ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y tumores líquidos, tales como los cánceres hematológicos. Por ejemplo, los compuestos de la presente descripción se pueden combinar con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3,

FGFR4, HPK, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, y B-Raf. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente descripción se pueden combinar con uno o más de los siguientes inhibidores para el tratamiento del cáncer. Los ejemplos no limitantes de inhibidores que se pueden combinar con los compuestos de la presente descripción para el tratamiento de cánceres incluyen un inhibidor de FGFRr (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, por ejemplo, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, lucitanib, dovitinib, TAS-120, JNJ-42756493, Debio1347, INCB54828, INCB62079 y INCB63904), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib o INCB39110), un inhibidor de IDO (por ejemplo, epacadostat y NLG919), un inhibidor de LSD1 (por ejemplo, GSK2979552, INCB59872 y INCB60003), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta (por ejemplo, INCB50797 y INCB50465), un inhibidor de PI3K-gamma tales como un inhibidor selectivo de PI3K-gamma, un inhibidor de CSF1R (por ejemplo, PLX3397 y LY3022855), un receptor de tirosina quinasas TAM (Tyro-3, Axl, y Mer), un inhibidor de angiogénesis, un inhibidor del receptor de interleuquina, un inhibidor de los miembros de la familia de bromo y extra terminal (por ejemplo, inhibidores del bromodominio o inhibidores de BET tales como OTX015, CPI-0610, INCB54329 y INCB57643) y un antagonista del receptor de adenosina o sus combinaciones. Inhibidores de HDAC tales como panobinostat y vorinostat. Inhibidores de c-Met tales como onartumzumab, tivantinib, y INC-280. Inhibidores de BTK tales como ibrutinib. Inhibidores de mTOR tales como rapamicina, sirolimus, temsirolimus, y everolimus. Inhibidores de Raf, tales como vemurafenib y dabrafenib. Inhibidores de MEK tales como trametinib, selumetinib y GDC-0973. Inhibidores de Hsp90 (por ejemplo, tanespimicina), quinasas dependientes de ciclina (por ejemplo, palbociclib), PARP (por ejemplo, olaparib) y Pim quinasas (LGH447, INCB053914 y SGI-1776) también se pueden combinar con los compuestos de la presente descripción.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente descripción se pueden combinar con uno o más inhibidores de JAK (JAK1 y/o JAK2, por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib o INCB39110). En algunas formas de realización, los

compuestos de la presente descripción se pueden combinar con uno o más inhibidores de JAK (JAK1 y/o JAK2, por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib o INCB39110) para el tratamiento de cánceres tales como enfermedades mieloproliferativas. Por ejemplo, la enfermedad mieloproliferativa es mielofibrosis. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente descripción se pueden combinar con ruxolitinib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente descripción se pueden combinar con ruxolitinib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de enfermedad mieloproliferativa tales como mileofibrosis.

Los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con unos o más agentes para el tratamiento de las enfermedades tales como cáncer. En algunas formas de realización, el agente es un agente alquilante, un inhibidor de proteasoma, un corticosteroide, o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de un agente alquilante incluyen bendamustina, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triacenos, mostazas de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (CytosanTM), ifosfamida, melfalan, clorambucilo, pipobromano, trietilen-melamina, trietilenetiofosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, y temozolomida. En algunas formas de realización, el inhibidor de proteasoma es carfilzomib. En algunas formas de realización, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas formas de realización, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

Los compuestos de la presente descripción se pueden usar además en combinación con otros métodos de tratamiento de cánceres, por ejemplo mediante quimioterapia, terapia de irradiación, terapia dirigida al tumor, terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Los ejemplos de inmunoterapia incluyen el tratamiento con citoquinas (p. ej., interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia CRS-207, vacuna contra el cáncer, anticuerpo monoclonal, transferencia de células T adoptiva, tratamiento con células T CAR (receptor de antígeno quimérico) como un refuerzo para la activación de células T, viroterapia oncolítica y moléculas pequeñas inmunomoduladoras, que incluye talidomida o inhibidor de JAK1/2 y similares. Los compuestos se pueden administrar en combinación con uno o más

fármacos anti-cáncer, tales como quimioterapéuticos. Los ejemplos de quimioterapia incluyen cualquiera de: abarelix, abiraterona, afatinib, aflibercept, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amsacrina, anastrozol, afidicolon, trióxido de arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bicalutamida, bleomicina, bortezombi, bortezomib, brivanib, buparlisib, busulfano intravenosa, busulfano oral, calusterona, camptosar, capecitabina, carboplatino, carmustina, cediranib, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, crizotinib, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dacomitinib, dactinomicina, dalteparin sódica, dasatinib, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileukina, denileukina diftitox, deoxicoformicina, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, droloxafina, propionato de dromostanolona, eculizumab, enzalutamida, epidofilotoxina, epirubicina, epotilones, erlotinib, estramustina, fosfato de etopósido, etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina,, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, idelalisib, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecano, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, mitramicina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, navelbeno, necitumumab, nelarabina, neratinib, nilotinib, nilutamida, nofetumomab, oserelin, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pilaralisib, pipobromano, plicamicina, ponatinib, porfímeros, prednisona, procarbazona, quinacrina, ranibizumab, rasburicasa, regorafenib, reloxafina, revlimid, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, tegafur, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecano, torremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, triptorelina, mostaza de uracilo, valrubicina, vandetanib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vorinostat y zoledronato.

Otros agentes anti-cáncer incluyen agentes terapéuticos de anticuerpo tales como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos para moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab o tremelimumab), 4-1BB, anticuerpos para PD-1 y PD-L1, o anticuerpos para las citoquinas (IL-10, TGF- β , etc.). Los ejemplos de anticuerpos para PD-1 y/o PD-L1 que se pueden combinar con los compuestos de la presente descripción para el tratamiento de cáncer o infecciones tales como infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias incluyen, pero sin limitación nivolumab, pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI-4736 y SHR-1210.

Otros agentes anti-cáncer incluyen inhibidores de quinasas asociadas con el trastorno proliferativo celular. Estas quinasas incluyen pero sin limitación Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, receptores de quinasa 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 anti-cáncer también incluyen los que bloquean la migración de las células inmunitarias tales como antagonistas para los receptores de quimioquina, que incluye CCR2 y CCR4.

Los compuestos de la presente descripción también se pueden usar en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores o anticuerpos terapéuticos. Los esteroides incluyen, pero sin limitación, 17 alfa-etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianisene, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, y acetato de medroxiprogesterona.

Los compuestos de la presente descripción también se pueden usar en combinación con lonafarnib (SCH6636), tipifarnib (R115777), L778123, BMS 214662, tezacitabina (MDL 101731), Sml1, triapina, didox, trimidox y amidox.

Los compuestos descritos en la presente se pueden combinar con otro agente inmunogénico, tales como las células cancerosas, antígenos tumorales purificados (que incluyen las moléculas recombinantes de proteínas, péptidos y carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican las citoquinas

inmunoestimulantes. Los ejemplos no limitantes de vacunas anti-tumorales que se pueden usar incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MARTI y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF.

Los compuestos descritos en la presente se pueden usar en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas formas de realización, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas formas de realización, las vacunas anti-tumorales incluyen las proteínas de virus implicadas en cánceres humanos tales como los virus del papiloma humano (HPV), virus de la hepatitis (HBV y HCV) y el virus del sarcoma de herpes de Kaposi (KHSV). En algunas formas de realización, los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con antígeno específico de tumor tal como proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente se pueden combinar con inmunización de células dendríticas para activar potentes respuestas antitumorales.

Los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que se dirigen a células efectoras que expresan el receptor Fe alfa o Fe gamma a células tumorales. Los compuestos de la presente descripción también se pueden combinar con péptidos macrocíclicos que activan la respuesta inmune del huésped.

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

Los agentes antivirales adecuados contemplados para usar en combinación con los compuestos de la presente descripción pueden comprender inhibidores nucleotídicos y nucleosídicos de transcriptasa inversas (INTI), inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa (INNIT), inhibidores de proteasa y otros fármacos antivirales.

Los ejemplos de NRTI adecuados incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddl); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxilo [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y llamado beta-L-2',3'-dideoxi-5-fluoro-citidina); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano); y lodenosina (FddA). Los NNRTI adecuados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadione); y (+)-calanolide A (NSC-675451) y B. Los inhibidores de proteasa adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1 549. Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafuside y Yisum Project No. 11607.

Los compuestos descritos en la presente se pueden combinar con o en secuencia con otros agentes contra los receptores de quinasa de membrana, especialmente para pacientes que han desarrollado resistencia primaria o adquirida a la terapia dirigida. Estos agentes terapéuticos incluyen inhibidores o anticuerpos contra EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1 o Flt-3 y contra las proteínas quinasas de fusión asociadas al cáncer, tales como Bcr-Abl y EML4-Alk. Los inhibidores contra EGFR incluyen gefitinib y erlotinib, y los inhibidores contra EGFR/Her2 incluyen, pero sin limitación, dacomitinib, afatinib, lapatinib y neratinib. Los anticuerpos contra el EGFR incluyen, entre otros, cetuximab, panitumumab y necitumumab. Los inhibidores de c-Met se pueden usar en combinación con el compuesto descrito en la presente. Estos incluyen onartumzumab, tivantinib e INC-280. Los agentes contra Abl (o Bcr-Abl) incluyen imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib y aquellos contra Alk (o EML4-ALK) incluyen crizotinib.

Los inhibidores de la angiogénesis pueden ser eficaces en algunos tumores en combinación con los compuestos descritos en la presente. Estos incluyen anticuerpos contra VEGF o VEGFR o inhibidores de quinasas de VEGFR. Los anticuerpos u otras proteínas terapéuticas contra VEGF incluyen bevacizumab y aflibercept. Los inhibidores de las quinasas VEGFR y otros inhibidores de la

antiangiogénesis incluyen, pero sin limitación, sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib y vandetanib.

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

Los agentes contra la PI3 quinasa incluyen pero sin limitación topilralisib, idelalisib, buparlisib. Inhibidores de mTOR tales como rapamicina, sirolimus, temsirolimus, y everolimus se pueden combinar con los compuestos de la invención. Otros ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, vemurafenib y dabrafenib (inhibidores de Raf) y trametinib, selumetinib y GDC-0973 (inhibidores de MEK). Los inhibidores de uno o más JAK (por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (por ejemplo, tanespimicina), quinasas dependientes de ciclina (por ejemplo, palbociclib), HDAC (por ejemplo, panobinostat), PARP (por ejemplo, olaparib) y proteasomas (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib) también se pueden combinar con los compuestos descritos en la presente. En algunas formas de realización, el inhibidor de JAK es selectivo para JAK1 sobre JAK2 y JAK3.

Otros agentes adecuados para usar en combinación con los compuestos descritos en la presente incluyen combinaciones de quimioterapia tales como dobletes basados en 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 anti-cáncer adecuados incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (que incluyen, sin limitación, mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos) tales como mostaza de uracilo, clorometina, ciclofosfamida (Cytoxan™), ifosfamida, melfalan, clorambucilo, pipobromano, trietilen-melamina,

trietilentiofosforamina, busulfano, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Otros agentes adecuados para usar en combinación con compuestos descritos en la presente incluyen esteroides que incluye 17 alda-etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, y acetato de medroxiprogesterona.

Otros agentes adecuados para usar en combinación con compuestos descritos en la presente incluyen: dacarbazina (DTIC), opcionalmente, junto con otros fármacos quimioterapéuticos tales como carmustina (BCNU) y cisplatino; el “régimen de Dartmouth”, que consiste en DTIC, BCNU, cisplatino y tamoxifeno; una combinación de cisplatino, vinblastina, y DTIC; o temozolomida. Los compuestos descritos en la presente también se pueden combinar con fármacos de inmunoterapia, que incluyen citoquinas tales como interferón alfa, interleuquina 2 e inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

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

Los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-cáncer adecuados incluyen además, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfoquinas y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel (TAXOLTM), mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- α), etopósido y tenipósido.

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

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

Otros agentes anti-cáncer incluyen terapias de anticuerpos tales como trastuzumab (Herceptina), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras tales como anticuerpos anti- CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 y PD-1, o anticuerpos contra citoquinas (IL-10, TGF- β , etc.).

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

Otros agentes anti-cáncer también incluyen aquellos que aumentan el sistema inmunitario, tales como adyuvantes o la transferencia de células T adoptivas.

Las vacunas anti-cáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de ADN y virus recombinantes. En algunas formas de realización, las vacunas anti-tumorales incluyen las proteínas de virus implicados en cánceres humanos tales como virus del papiloma humano (HPV), virus de la hepatitis (HBV y HCV) y el virus del sarcoma de herpes de Kaposi (KHSV). Los ejemplos no limitantes de vacunas anti-tumorales que se pueden usar incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF.

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

Los expertos en la técnica conocen métodos para la administración segura y efectiva de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos. Además, su administración se describe en la bibliografía estándar. Por ejemplo, la

administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en la "Physicians' Desk Reference" (PDR, por ejemplo, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), cuya descripción se incorpora en la presente como referencia como si se expusiera en su totalidad.

Cuando se administra más de un agente farmacéutico a un paciente, se pueden administrar simultáneamente, por separado, secuencialmente o en combinación (por ejemplo, para más de dos agentes).

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente descripción se pueden usar en combinación con INCB086550.

Formulación, ormas de Dosis y Administración

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente descripción se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, la presente descripción proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, un compuesto como se menciona en cualquiera de las reivindicaciones y se describen en la presente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus formas de realización, y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto descrito en la presente y uno o más segundos agentes terapéuticos descritos en la presente. Por ejemplo, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de JAK tal como ruxolitinib. Las composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una variedad de vías, que dependen de si está indicado un tratamiento local o sistémico y del área para tratar. La administración puede ser tópica (que incluye membranas transdérmicas, epidérmicas, oftálmicas y mucosas, que incluyen la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, que incluye por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular; o administración

intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede estar en forma de una dosis en bolo única, 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, sprays, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la presente descripción o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, la composición es adecuada para administración tópica. Al preparar las composiciones de la presente descripción, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobres, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

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

Los compuestos de la presente descripción se pueden moler usando procedimientos de molienda conocidos, tales como la molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la presente descripción se pueden preparar mediante procesos conocidos en la técnica, ver, por ejemplo, WO 2002/000196.

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 tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la presente descripción se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de los procedimientos conocidos en la técnica.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y al menos un compuesto descrito en la presente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, la celulosa microcristalina silicificada comprende aproximadamente 98% de celulosa microcristalina y aproximadamente 2% de dióxido de silicio p/p.

En algunas formas de realización, la composición es una composición de liberación sostenida que comprende al menos un compuesto descrito en la presente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la composición comprende al menos un compuesto descrito en la presente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos una componente seleccionado de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, hidroxipropil metilcelulosa y óxido de polietileno. En algunas formas de realización, la composición comprende al

menos un compuesto descrito en la presente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa e hidroxipropil metilcelulosa. En algunas formas de realización, la composición comprende al menos un compuesto descrito en la presente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y óxido de polietileno. En algunas formas de realización, la composición además comprende estearato de magnesio o dióxido de silicio. En algunas formas de realización, la celulosa microcristalina es Avicel PH102™. En algunas formas de realización, el monohidrato de lactosa es Fast-flo 316™. En algunas formas de realización, la hidroxipropil metilcelulosa es hidroxipropil metilcelulosa 2208 K4M (*por ejemplo*, Methocel K4 M Premier™) y/o hidroxipropil metilcelulosa 2208 K100LV (*por ejemplo*, Methocel K00LV™). En algunas formas de realización, el óxido de polietileno es óxido de polietileno WSR 1105 (*por ejemplo*, Polyox WSR 1105™).

En algunas formas de realización, se usa un proceso de granulación en húmedo para producir la composición. En algunas formas de realización, se usa un proceso de granulación en seco para producir la composición.

Las composiciones se pueden formular en una forma de dosis unitaria, cada dosis contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 1,000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. En algunas formas de realización, cada dosis contiene aproximadamente 10 mg del ingrediente activo. En algunas formas de realización, cada dosis contiene aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. En algunas formas de realización, cada dosis contiene aproximadamente 25 mg del ingrediente activo. El término "formas de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

Los componentes utilizados para formular las composiciones farmacéuticas son de alta pureza y están sustancialmente libres de contaminantes potencialmente

perjudiciales (por ejemplo, al menos grado alimenticio nacional, generalmente al menos grado analítico, y más típicamente al menos grado farmacéutico). Particularmente para el consumo humano, la composición se fabrica o formula preferiblemente de acuerdo con los estándares de Buenas prácticas de fabricación, tal como se define en las regulaciones aplicables de la U.S. Food and Drug Administration. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas pueden ser estériles y/o sustancialmente isotónicas y/o cumplir con todas las regulaciones de buenas prácticas de Fabricación de la S. Food and Drug Administration.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio rango de dosis y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrada realmente será determinada generalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, que incluyen la afección para tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la presente descripción en una composición farmacéutica puede variar de acuerdo con numerosos factores que incluyen dosis, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la presente descripción se pueden proporcionar en una solución buffer fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas formas de realización, el rango de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a

partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba in vitro o de modelos animales.

Para preparar 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 invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosis unitarias igualmente efectivas, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosis unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención se pueden recubrir o formar de otro modo para proporcionar una forma de dosis que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosis interno y un componente de dosis externo, este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden incorporar para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe supra. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una máscara facial, carpa o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo se pueden administrar por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas formas de realización, los ungüentos pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados, por ejemplo, parafina líquida, polioxietilen alquil éter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones de portadores de cremas se pueden basar en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de glicerina PEG y alcohol cetilestearílico. Los geles se pueden formular usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas formas de realización, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2 o al menos aproximadamente 5% en peso del compuesto de la presente descripción. Las formulaciones tópicas se pueden envasar adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará de acuerdo con lo que se está administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y

similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán del estado de la enfermedad que se está tratando, así como del criterio del médico tratante, de acuerdo con factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o se pueden filtrar estérilmente. Las soluciones acuosas se pueden envasarse para usar como tal, o liofilizar, la preparación liofilizada que se combina con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos típicamente estará entre 3 y 11, con más preferencia de 5 a 9 y con máxima preferencia de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar de acuerdo con por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la presente descripción en una composición farmacéutica puede variar de acuerdo con numerosos factores que incluyen dosis, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la presente descripción se pueden proporcionar en una solución buffer fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son de aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg}$ a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas formas de realización, el rango de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente particular, la

eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba in vitro o de modelos animales.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

Los compuestos de la presente descripción pueden ser útiles además en investigaciones de procesos biológicos en tejidos normales y anormales. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere al colorante fluorescente, marca de spin, compuestos marcados con metales pesados o radiomarcados proporcionados en la presente que pueden ser útiles no solo en técnicas de formación de imágenes sino también en ensayos, tanto in vitro como in vivo, para localizar y cuantificar proteína ALK2 en muestras de tejido, que incluyen seres humanos, y para identificar ligandos ALK2 mediante la inhibición de la unión de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de unión a ALK2 que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención incluye además compuestos isotópicamente sustituidos de la descripción. Un compuesto "sustituido isotópicamente" es un compuesto de la presente descripción en donde uno o más átomos se reemplazan o sustituyen con un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica o un número másico diferente. Los compuestos de la presente descripción pueden contener isótopos en una abundancia natural como se encuentra en la naturaleza. Los compuestos de la presente descripción también pueden tener isótopos en cantidades mayores que las encontradas en la naturaleza, por ejemplo, incorporando sintéticamente isótopos de baja abundancia natural en los compuestos de la presente descripción para que se enriquezcan en un isótopo particularmente útil (por ejemplo, ^2H y ^{13}C). Se debe entender que un compuesto "radiomarcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un isótopo que es radiactivo (por ejemplo, radionúclido), por ejemplo, ^3H y ^{14}C . Los radionúclidos adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C ,

^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I .. El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados presentes dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. En algunas formas de realización, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . Para los ensayos *in vitro* de marcación y competición ALK2, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , o ^{35}S generalmente serán los más útiles. Para las aplicaciones de radio-imágenes ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br generalmente serán más útiles. La presente descripción puede incluir además métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en los compuestos de la descripción. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica y un experto en la materia reconocerá fácilmente los métodos aplicables para los compuestos de la descripción.

Uno o más átomos constituyentes de los compuestos presentados aquí se pueden reemplazar o sustituir con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas formas de realización, el compuesto incluye al menos un átomo de deuterio. En algunas formas de realización, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas formas de realización, el compuesto incluye 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, o 1-6 átomos de deuterio. En algunas formas de realización, todos los átomos de hidrógeno en un compuesto se pueden reemplazar o sustituir con átomos de deuterio.

Los métodos de síntesis para incluir isótopos en los compuestos orgánicos son conocidos en la técnica (Deuterium Labeling in Organic Chemistry por Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange por Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey y Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling por James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Los compuestos marcados isotópicamente se pueden usar en varios estudios, tales como espectroscopía de RMN, experimentos de metabolismo y/o ensayos.

La sustitución con isótopos más pesados, tal como el deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación

reducidos, y por lo tanto puede ser preferible en algunas circunstancias (ver, por ejemplo, A A. Kerekes et. al. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312). En particular, la sustitución en uno o más sitios de metabolismo puede proporcionar una o más de las ventajas terapéuticas. Específicamente, un compuesto marcado de la presente descripción se puede usar en un ensayo de detección para identificar y/o evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado se puede evaluarse por su capacidad para unirse a una proteína ALK2 mediante el control de su variación de concentración cuando se pone en contacto con ALK2, a través del seguimiento de la marcación. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) se puede evaluar por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una proteína ALK2 (es decir, compuesto estándar). En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar por la unión a la proteína ALK2 se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de detección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. Por consiguiente, la concentración del compuesto estándar marcado se controla para evaluar la competición entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y de este modo se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

Kits

La presente descripción también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de ALK2, tales como cáncer o infecciones, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto de Fórmula I, o cualquiera de sus formas de realización. Dichos kits también pueden incluir uno o más de varios componentes de kit farmacéutico convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica.

Las instrucciones, ya sea como insertos o como marcas, que indican las cantidades de los componentes para administrar, las directrices para la administración y/o las directrices para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para obtener esencialmente los mismos resultados. Se ha encontrado que los compuestos de los Ejemplos inhiben la actividad de ALK2 de acuerdo con al menos un ensayo descrito en la presente.

EJEMPLOS

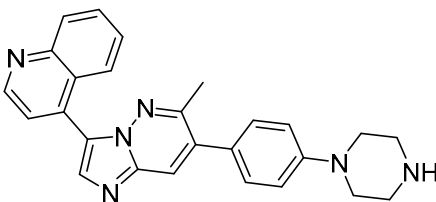
Los procedimientos experimentales para los compuestos de la presente descripción se proporcionan a continuación. Las purificaciones preparatorias por LC-MS de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masa de Waters. El montaje del equipo básico, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la bibliografía. Ver 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); and "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Los compuestos separados se sometieron típicamente a cromatografía líquida analítica con espectrometría de masas (LCMS) para verificar la pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Agilent 1100 series, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C₁₈ Tamaño de partícula de 5 µm, 2,1 x 5,0 mm, Buffers: fase móvil A: 0,025% de TFA en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente de 2% al 80% de B en 3 minutos con un caudal de flujo de 2,0 ml/minuto.

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

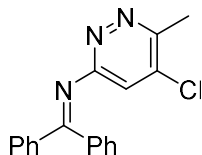
pH = 2 purificaciones: columna Waters Sunfire™ C₁₈ tamaño de partícula de 5 µm, 30 x 100 mm, elución con fase móvil A: TFA 0,1% (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal de flujo fue 60 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la bibliografía [ver Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)].

pH = 10 purificaciones: Columna Waters XBridge C₁₈ tamaño de partícula de 5 µm, 30 x 100 mm, elución con fase móvil A: 0,15% de NH₄OH en agua y fase móvil B: acetonitrilo; el caudal de flujo fue 60 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de optimización del método específico del compuesto como se describe en la bibliografía [Ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)].

Ejemplo 1. 4-(6-Metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina

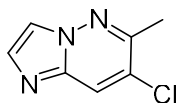


Etapa 1: N-(5-Cloro-6-metilpiridazin-3-il)-1,1-difenilmetanimina



Un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4,6-dicloro-3-metilpiridazina (AURUM Pharmatech, 1,121 g, 6,88 mmol), Cs_2CO_3 (4,34 g, 13,32 mmol), Xantphos (454,8 mg, 0,786 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (318,7 mg, 0,348 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Una solución de difenilmetanimina (1,290 g, 7,12 mmol) en 1,4-Dioxano (20,0 ml) se añadió por medio de una jeringa. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), se filtró y concentró. El residuo se purificó en gel de sílice. (40 g, 0-100% de EtOAc en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado como un sólido espumoso anaranjado (1,263 g, 60%). LCMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z = 308,1; experimental 308,1.

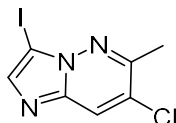
Etapa 2: 7-Cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina



Una solución de N-(5-cloro-6-metilpiridazin-3-il)-1,1-difenilmetanimina (1,263 g, 4,10 mmol) en THF (20,0 ml) se trató con HCl (4,0 N en agua) (10,0 ml, 40,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla luego se ajustó a pH = 7 con NaOH (4 N en agua). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida a aproximadamente el volumen de 20 ml. Se añadió isopropanol (24 ml) seguido por cloroacetaldehído (50% en peso en agua) (7,694 g, 49,0 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , y se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 (2 M). La fase orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y

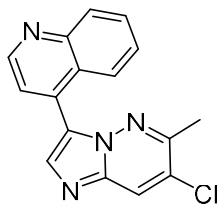
concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido beige (536,8 mg, 78%). LCMS calculado para C₇H₇ClN₃ (M+H)⁺ m/z = 168,0; experimental 168,0.

Etapas 3: 7-Cloro-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina



Una solución de 7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (102,2 mg, 0,610 mmol) en DMF (3,0 ml) se trató con NIS (208,3 mg, 0,926 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en gel de sílice (20 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (156,6 mg, 87%). LCMS calculado para C₇H₆ClIN₃ (M+H)⁺ m/z = 293,9; experimental 293,9.

Etapas 4: 4-(7-Cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina



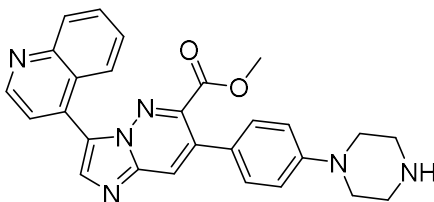
Un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 7-cloro-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (156,6 mg, 0,534 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (138,4 mg, 0,542 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (43,6 mg, 0,053 mmol) y carbonato de cesio (522 mg, 1,601 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-Dioxano (6,0 ml) por medio de jeringa seguido por agua (600,0 µl, 33,3 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente,

la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (20 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (108,8 mg, 69%). LCMS calculado para C₁₆H₁₂ClN₄ (M+H)⁺ m/z = 295,1; experimental 295,0.

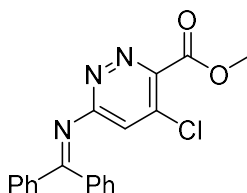
Etapas 5: 4-(6-Metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina

Un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-(7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina (17,9 mg, 0,061 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (35,4 mg, 0,091 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (XPhos Pd G2, 5,0 mg, 6,35 μmol) y carbonato de cesio (60,2 mg, 0,185 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (200,0 μl, 11,10 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró. El residuo se trató con CH₂Cl₂ (2,0 ml) seguido por TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para C₂₆H₂₅N₆ (M+H)⁺: m/z = 421,2; experimental: 421,2. ¹H RMN (sal TFA, 500 MHz, DMSO) δ 9,12 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,80 (br, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 2. 7-(4-(piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo

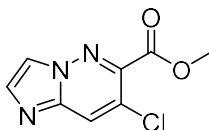


Etapas 1: 4-cloro-6-((difenilmetilene)amino)piridazina-3-carboxilato de metilo



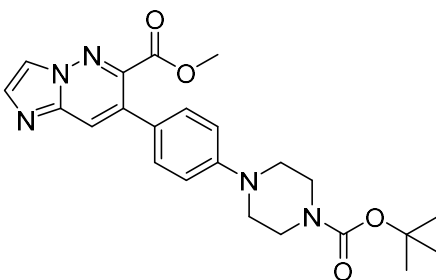
Un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4,6-dicloropiridazina-3-carboxilato de metilo (Combi-Blocks, 1,204 g, 5,82 mmol), carbonato de cesio (3,835 g, 11,77 mmol), Xantphos (380,6 mg, 0,658 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (268,9 mg, 0,294 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Una solución de difenilmetanimina (1,089 g, 6,01 mmol) en 1,4-dioxano (20,0 ml) se añadió por medio de jeringa. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), se filtró y concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo espumoso (631,3 mg, 31%). LCMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z = 352,1; experimental 352,1.

Etapas 2: 7-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo



Una solución de 4-cloro-6-((difenilmetilen)amino)piridazina-3-carboxilato de metilo (631,3 mg, 1,795 mmol) en THF (15,0 ml) se trató con HCl (4,0 N en agua) (5,0 ml, 20,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla luego se ajustó a pH = 7 con NaOH (4 N en agua). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida a aproximadamente el volumen de 10 ml. Se añadió isopropanol (15 ml) seguido por cloroacetaldehído (50% en peso en agua) (3,473 g, 22,12 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con solución acuosa de K₂CO₃ (2 M). La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (178,7 mg, 47%). LCMS calculado para C₈H₇ClN₃O₂ (M+H)⁺ m/z = 212,0; experimental 212,0.

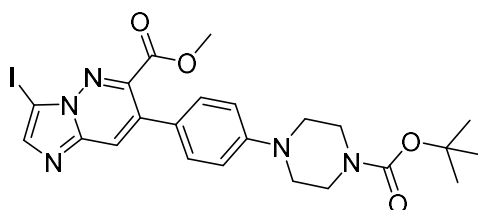
Etapas 3: 7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo



Un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 7-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo (178,7 mg, 0,844 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (492 mg, 1,267 mmol), bis(di-ter-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II) (90,9 mg, 0,128 mmol) y CsF (513,0 mg, 3,38 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió butan-1-ol (6,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (2,0 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla

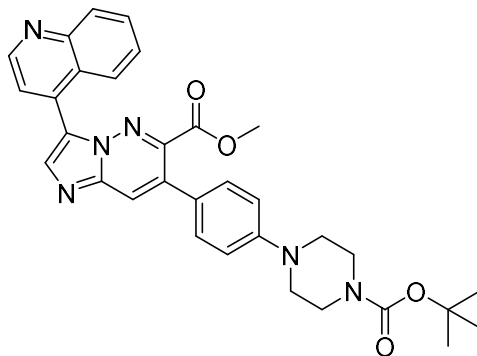
de reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un semisólido amarillo (341,0 mg, 92%). LCMS calculado para C₂₃H₂₈N₅O₄ (M+H)⁺ m/z = 438,2; experimental 438,2.

Etapa 4: 7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo



Una solución de 7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo (341,0 mg, 0,779 mmol) en DMF (5,0 ml) se trató con NIS (267,6 mg, 1,189 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó en gel de sílice (20 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo espumoso (186,1 mg, 42%). LCMS calculado para C₂₃H₂₇IN₅O₄ (M+H)⁺ m/z = 564,1; experimental 564,1.

Etapa 5: 7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo

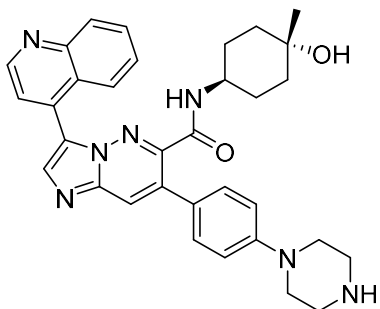


Un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo (186,1 mg, 0,330 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (126 mg, 0,495 mmol), bis(di-ter-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio(II) (35,1 mg, 0,050 mmol) y CsF (201 mg, 1,321 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió butan-1-ol (6,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (2,0 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo espumoso (165,5 mg, 89%). LCMS calculado para C₃₂H₃₃N₆O₄ (M+H)⁺ m/z = 565,3; experimental 565,2.

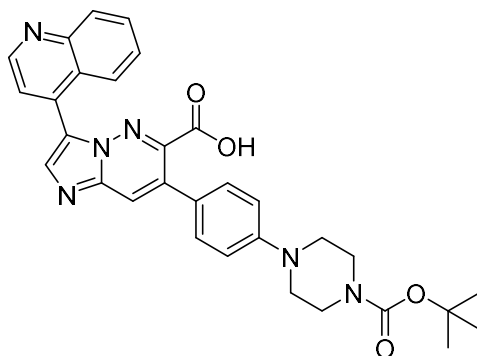
Etapla 6: 7-(4-(piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo

Una solución de 7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo (15,0 mg, 0,027 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) se trató con TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para C₂₇H₂₅N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 465,2; experimental: 465,2. ¹H RMN (sal TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,10 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,77 (br, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,5, 1H), 7,97 (d, J = 8,4, 1H), 7,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,46 (m, 4H), 3,27 (m, 4H).

Ejemplo 3. N-((1R,4R)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxamida



Etapas 1: {Ácido 7-(4-(4-(ter-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxílico

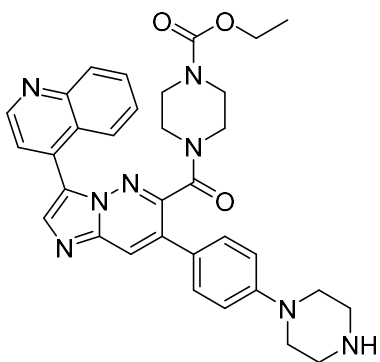


Un vial que contiene 7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo (122,3 mg, 0,217 mmol, ver etapa 5 en el Ejemplo 2) se trató con hidróxido de litio, monohidrato (44,7 mg, 1,065 mmol), seguido por MeOH (3,0 ml), THF (2,0 ml) y agua (3,00 ml). La solución se agitó a 60 °C durante 3 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió CH₂Cl₂ (10 ml) seguido por agua (10 ml). La mezcla se ajustó a pH=5 con HCl 1 N (ac). La fase acuosa separada se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto como un semi-aceite rojo (123,1 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para C₃₁H₃₁N₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 551,2; experimental: 551,2.

Etapa 2: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carboxamida

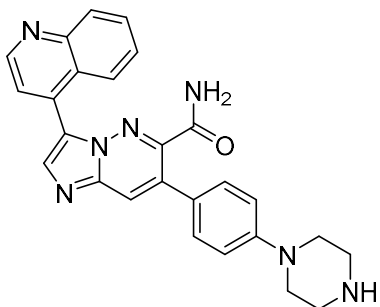
Una solución de ácido 7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carboxílico (20,0 mg, 0,036 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con HATU (55,2 mg, 0,145 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se añadió *cis*-4-amino-1-metilciclohexanol (48,9 mg, 0,378 mmol) seguido por DIPEA (100,0 μ L, 0,573 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró. El residuo se trató con CH₂Cl₂ (2,0 ml) seguido por TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para C₃₃H₃₆N₇O₂ (M+H)⁺: *m/z* = 562,3; experimental: 562,3.

Ejemplo 4. 4-(7-(4-(piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazina-6-carbonil)piperazin-1-carboxilato de etilo

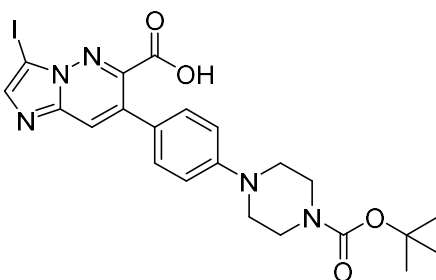


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (etapa 2), usando 1-piperazinecarboxilato de etilo en lugar de *cis*-4-amino-1-metilciclohexanol como el material de partida. LCMS calculado para C₃₃H₃₅N₈O₃ (M+H)⁺: *m/z* = 591,3; experimental: 591,3.

Ejemplo 5. 7-(4-(Piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxamida

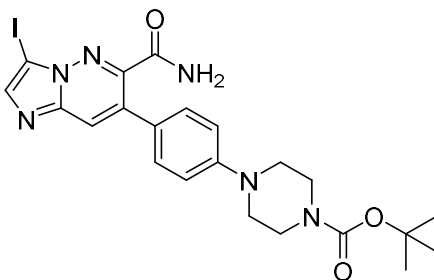


Etapa 1: Ácido 7-(4-(4-(ter-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxílico



Un vial que contiene 7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo (147,2 mg, 0,261 mmol, ver etapa 4 en el Ejemplo 2) se trató con hidróxido de litio, monohidrato (44,7 mg, 1,065 mmol), seguido por MeOH (3,0 ml), THF (2,0 ml) y agua (3,00 ml). La solución se agitó a 60 °C durante 3 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió CH₂Cl₂ (10 ml) seguido por agua (10 ml). La mezcla se ajustó a pH=5 con HCl 1 N (ac). La fase acuosa separada se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto como un semisólido amarillo (127,7 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para C₂₂H₂₅IN₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 550,1; experimental: 550,1.

Etapa 2: 4-(4-(6-carbamoyl-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo



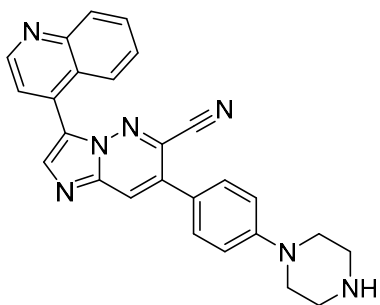
Una solución de ácido 7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxílico (127,7 mg, 0,232 mmol) en DMF (5,0 ml) se trató con HATU (178,0 mg, 0,468 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió cloruro de amonio (67,2 mg, 1,256 mmol) seguido por DIPEA (387,9 mg, 3,00 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (20 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (113,5 mg, 89%). LCMS calculado para C₂₂H₂₆IN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 549,1; experimental: 549,1.

Etapa 3: 7-(4-(Piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxamida

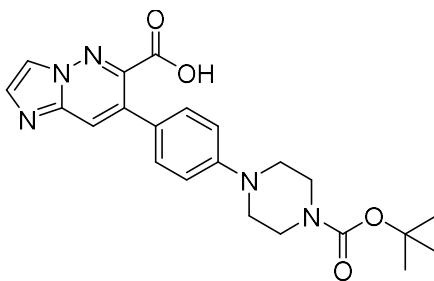
Un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-(4-(6-carbamoyl-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (14,7 mg, 0,027 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (10,3 mg, 0,040 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (XPhos Pd G2, 5,00 mg, 6,35 µmol) y carbonato de cesio (34,9 mg, 0,107 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (200,0 µl, 11,10 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró.

El residuo se trató con CH_2Cl_2 (2,0 ml) seguido por TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 450,2$; experimental: 450,2.

Ejemplo 6. 7-(4-(piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carbonitrilo



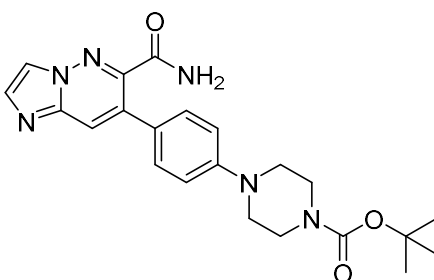
Etapa 1: Ácido 7-(4-(4-(ter-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)3-iodoimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxílico



Un vial que contiene 7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo (555,3 mg, 1,269 mmol, ver etapa 3 en el Ejemplo 2) se trató con hidróxido de litio, monohidrato (269,1 mg, 6,41 mmol), seguido por MeOH (5,0 ml), THF (5,0 ml) y agua (5,0 ml). La solución se agitó a 60 °C durante 3 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió CH_2Cl_2 (20 ml), seguido por agua (20 ml). La mezcla se ajustó a pH=5 con HCl 1 N (ac). La fase acuosa separada se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Las fases orgánicas combinadas

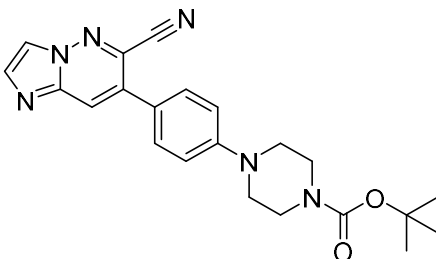
se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto como un sólido amarillo (312,5 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para C₂₂H₂₆N₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 424,2; experimental: 424,2.

Etapa 2: 4-(4-(6-carbamoilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo



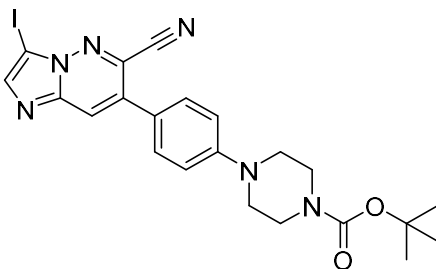
Una solución de ácido 7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxílico (312,5 mg, 0,738 mmol) en DMF (5,0 ml) se trató con HATU (424,9 mg, 1,117 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió cloruro de amonio (208,9 mg, 3,91 mmol) seguido por DIPEA (1104 mg, 8,54 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (20 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (274,3 mg, 88%). LCMS calculado para C₂₂H₂₇N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 423,2; experimental: 423,2.

Etapa 3: 4-(4-(6-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo



Una solución de 4-(4-(6-carbamoilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (274,3 mg, 0,649 mmol) en acetonitrilo (8,0 ml) se trató con trietilamina (316,6 mg, 3,13 mmol) y óxido de trifenilfosfina (18,6 mg, 0,067 mmol). Luego se añadió gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (168,0 mg, 1,324 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y se lavó con agua. La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (20 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (124,2 mg, 47%). LCMS calculado para C₂₂H₂₅N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 405,2; experimental: 405,2.

Etapa 4: 4-(4-(6-ciano-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo



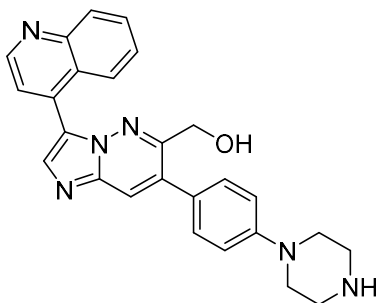
Una solución de 4-(4-(6-cianoimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (24,6 mg, 0,061 mmol) en DMF (1,5 ml) se trató con NIS (22,3 mg, 0,099 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (10 g, 0-100% de

EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (6,5 mg, 20%). LCMS calculado para C₂₂H₂₄IN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 531,1; experimental: 531,1.

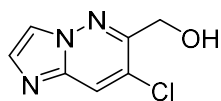
Etapas 5: 7-(4-(Piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina-6-carbonitrilo

Un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-(4-(6-ciano-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (6,5 mg, 0,012 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (4,8 mg, 0,019 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (XPhos Pd G2, 3,1 mg, 3,94 μmol) y carbonato de cesio (15,5 mg, 0,048 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-Dioxano (1,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (100,0 μl, 5,55 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró. El residuo se trató con CH₂Cl₂ (2,0 ml) seguido por TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,15% de NH₄OH, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para C₂₆H₂₂N₇ (M+H)⁺: m/z = 432,2; experimental: 432,2.

Ejemplo 7. (7-(4-(Piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)metanol

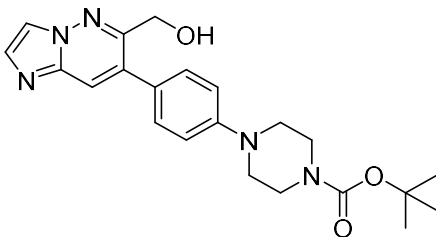


Etapa 1: (7-Cloroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)metanol



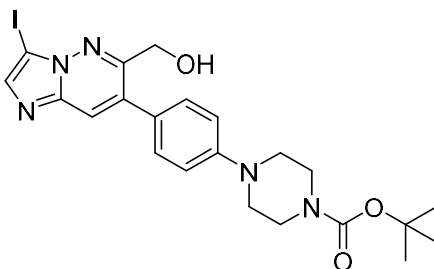
Una solución de 7-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-6-carboxilato de metilo (900,0 mg, 4,25 mmol, ver etapa 2 en el Ejemplo 2) en THF (20,0 ml) se trató con MeOH (10,00 ml). Se añadió LiBH₄ (93,5 mg, 4,29 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y luego se añadió LiBH₄ adicional (94,6 mg, 4,34 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante otros 30 min, se añadió acetona (60,0 ml, 817 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 h, y luego se concentró. El residuo se diluyó con Et₂O y se lavó con agua. Las fases orgánicas separadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (179,2 mg, 23%). LCMS calculado para C₇H₇ClN₃O (M+H)⁺: m/z = 184,0; experimental: 184,0.

Etapa 2: 4-(4-(6-(hidroximetil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo



Un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con (7-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)metanol (179,0 mg, 0,975 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (568 mg, 1,462 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (XPhos Pd G2, 84,0 mg, 0,107 mmol) y carbonato de cesio (1088 mg, 3,34 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-Dioxano (10,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (1,0 ml, 55,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró. El residuo se trató con CH₂Cl₂ (2,0 ml) seguido por TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂, luego 10% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (348,0 mg, 87%). LCMS calculado para C₂₂H₂₈N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 410,2; experimental: 410,2.

Etapas 3: 4-(4-(6-(hidroximatil)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

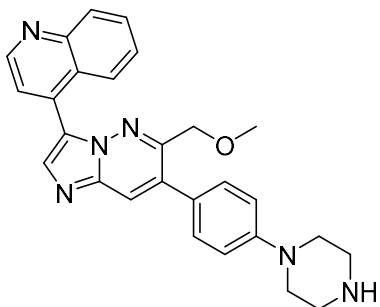


Una solución de 4-(4-(6-(hidroximatil)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (348,0 mg, 0,850 mmol) en DMF (7,0 ml) se trató con NIS (233,6 mg, 1,038 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 1 h, la reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo espumoso (222,3 mg, 49%). LCMS calculado para C₂₂H₂₇IN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 536,1; experimental: 536,1.

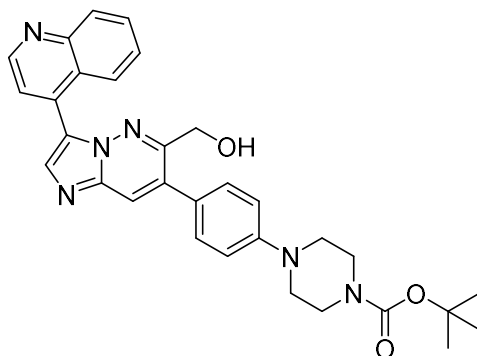
Etapas 4: (7-(4-(Piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)metanol

Un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-(4-(6-(hidroximatil)-3-iodoimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (74,4 mg, 0,139 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (42,6 mg, 0,167 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)-paladio (1:1) (XPhos Pd G2, 16,4 mg, 0,021 mmol) y carbonato de cesio (152,9 mg, 0,469 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-Dioxano (3,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (300,0 µl, 16,65 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró. El residuo se trató con CH₂Cl₂ (2,0 ml) seguido por TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,15% NH₄OH, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado (9,3 mg, 15%). LCMS calculado para C₂₆H₂₅N₆O (M+H)⁺: m/z = 437,2; experimental: 437,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,06 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,41 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,88 (m, 4H).

Ejemplo 8. 4-(6-(Metoximatil)-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina



Etapa 1: 4-(4-(6-(hidroximatil)-3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

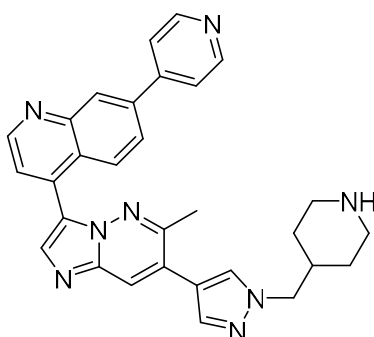


Una solución de (7-(4-(piperazin-1-il)fenil)3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)metanol (9,3 mg, 0,021 mmol, ver etapa 4 en el Ejemplo 7) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) a temperatura ambiente se trató con una solución de Boc-anhídrido (5,0 mg, 0,023 mmol) en THF (0,5 ml) seguido por DMAP (2,60 mg, 0,021 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 0,15% NH_4OH , a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado (5,0 mg, 44%). LCMS calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 537,3; experimental: 537,3.

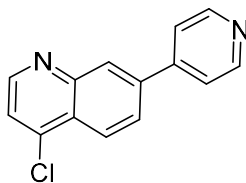
Etapa 2: 4-(6-(Metoximatil)-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina

Una solución de 4-(4-(6-(hidroximatil)-3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (5,0 mg, 9,32 μmol) en THF (3,0 ml) a -78 °C bajo atmósfera de N_2 se trató con una solución de KHMDS (1,0 M en THF) (100,0 μL , 0,100 mmol). La mezcla luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. La mezcla se enfrió de nuevo a -78 °C, luego se añadió una solución de MeI (1,0 M en MTBE) (50,0 μL , 0,050 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió MeOH (2,0 ml). La reacción se concentró. El residuo se trató con CH_2Cl_2 (2,0 ml) seguido por TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 451,2; experimental: 451,2. ^1H RMN (sal TFA, 400 MHz, DMSO) δ 9,12 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,77 (br, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,22 – 8,15 (superposición, 2H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,19 (s, 3H).

Ejemplo 9. 4-(6-Metil-7-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-(piridin-4-il)quinolona

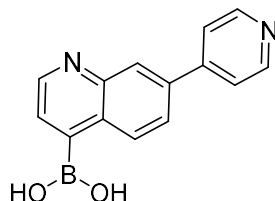


Etapa 1. 4-cloro-7-(piridin-4-il)quinolina



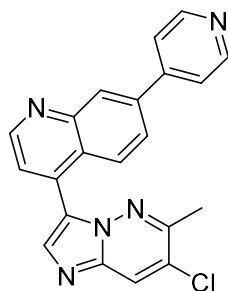
Un vial se cargó con 4-cloro-7-iodoquinolina (0,579 g, 2,0 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,410 g, 2,000 mmol), fosfato de potasio (0,849 g, 4,00 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,117 g, 0,160 mmol) y 1,4-dioxano (8,0 ml)/agua (1,50 ml). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y luego el producto se purificó en gel de sílice (24 g) eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (max MeOH 10%). El producto deseado se aisló como su sal TFA. LC-MS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 241,1; experimental 241,1.

Etapa 2. Ácido (7-(piridin-4-il)quinolin-4-il)borónico



Un vial se cargó con una mezcla de 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametil-[2,2']bi[[1,3,2]-dioxaborolanilo] (0,380 g, 1,496 mmol), acetato de potasio (0,196 g, 1,994 mmol), 4-cloro-7-(piridin-4-il)quinolina (0,240 g, 0,997 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,073 g, 0,100 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). La mezcla se agitó a 105 °C durante 6 h. La mezcla se usó en la siguiente etapa directamente sin concentración del solvente. LC-MS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 251,1; experimental 251,1

Etapa 3. 4-(7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-(piridin-4-il)quinolina



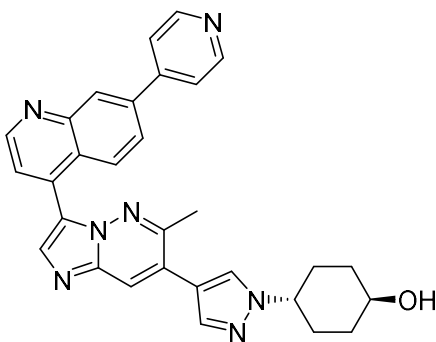
Un vial se cargó con una mezcla de ácido (7-(piridin-4-il)quinolin-4-il)borónico (0,128 g, 0,511 mmol), 7-cloro-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,15 g, 0,511 mmol, ver etapa 3 en el Ejemplo 1), fosfato de potasio (0,217 g, 1,022 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,037 g, 0,051 mmol) en 1,4-Dioxano (4,0 ml)/agua (0,6 ml). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). La reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y luego el producto se purificó en gel de sílice (12 g) eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (max MeOH 10%). LC-MS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 372,1$; experimental 372,1.

Etapa 4. 4-(6-metil-7-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-(piridin-4-il)quinolina

Un vial se cargó con una mezcla de 4-(7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-(piridin-4-il)quinolina (12,0 mg, 0,032 mmol), 4-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (18,94 mg, 0,048 mmol), fosfato de potasio (13,70 mg, 0,065 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il) paladio(II) (XPhos Pd G2, 1,5 mg, 3,23 μmol) en dioxano (0,8 ml)/agua (0,20 ml). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. Se eliminó el solvente y el residuo se trató con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (0,5/0,5 ml) durante 30 min. El solvente se concentró y la mezcla se diluyó con acetonitrilo/agua y se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18,

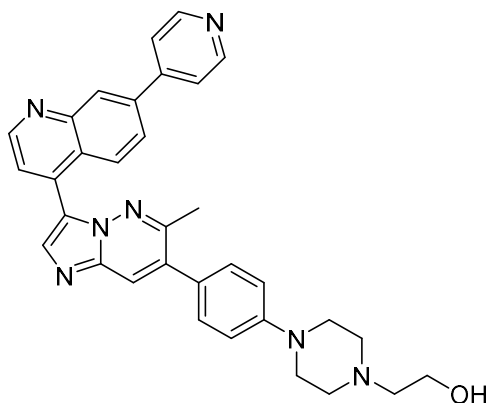
eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el compuesto deseado como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{30}H_{29}N_8$ ($M+H$)⁺: m/z = 501,3; experimental 501,4.

Ejemplo 10. (*trans*)-4-(4-(6-Metil-3-(7-(piridin-4-il)quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ol



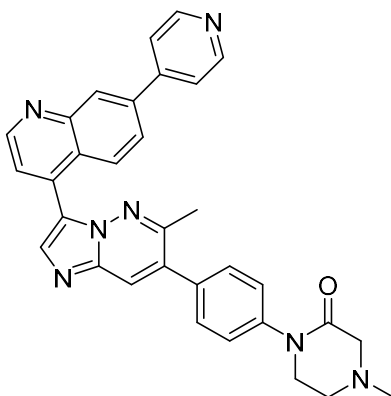
Un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-(7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-(piridin-4-il)quinolina (12,0 mg, 0,032 mmol, ver etapa 3 en el Ejemplo 9), 1-(*trans*)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (19,68 mg, 0,048 mmol), fosfato de potasio (13,70 mg, 0,065 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il) paladio(II) (XPhos Pd G2, 1,5 mg, 3,23 μ mol) en dioxano (0,800 ml) /agua (0,20 ml). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla luego se trató con HCl conc (0,4 ml) y se agitó a rt durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetonitrilo/agua y se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{30}H_{28}N_7O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 502,3; experimental 502,4.

Ejemplo 11. 2-(4-(4-(6-Metil-3-(7-(piridin-4-il)quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ol



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, usando 1-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazine en lugar de 1-(*trans*)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como el material de partida. LC-MS calculado para C₃₃H₃₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 542,3; experimental 542,5.

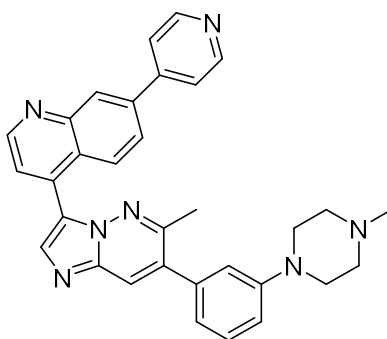
Ejemplo 12. 4-Metil-1-(4-(6-metil-3-(7-(piridin-4-il)quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-2-ona



Un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-(7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-(piridin-4-il)quinolina (12,0 mg,

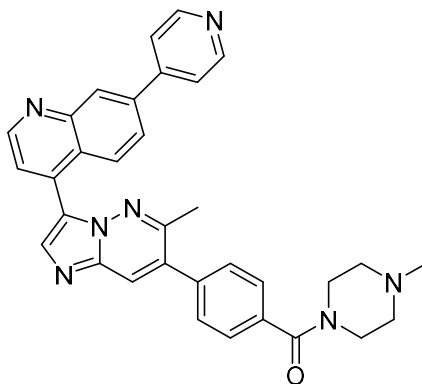
0,032 mmol), 4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-2-ona (15,31 mg, 0,048 mmol), fosfato de potasio (13,70 mg, 0,065 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (XPhos Pd G2, 1,5 mg, 3,23 μ mol) en dioxano (0,80 ml)/agua (0,20 ml). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. El solvente se concentró y la mezcla se diluyó con acetonitrilo/agua y se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{32}H_{28}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 526,3; experimental 526,5.

Ejemplo 13. 4-(6-Metil-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-(piridin-4-il)quinolona



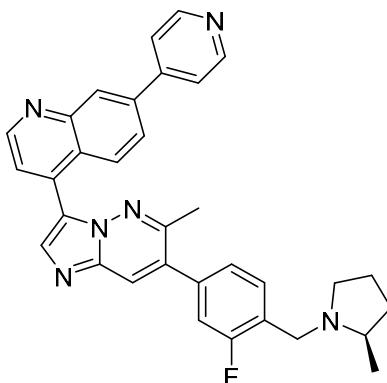
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, usando ácido (3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo)borónico en lugar de 4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-2-ona como el material de partida. El producto deseado se aisló como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{32}H_{30}N_7$ (M+H)⁺: m/z = 512,3; experimental 512,3.

Ejemplo 14. (4-(6-Metil-3-(7-(piridin-4-il)quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenilo)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

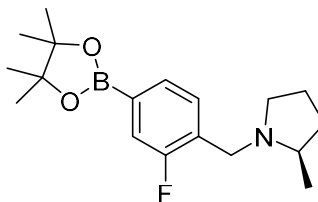


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, usando (4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)metanona en lugar de 4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-2-ona como el material de partida. El producto deseado se aisló como su sal TFA. LC-MS calculado para $C_{33}H_{30}N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 540,2; experimental 540,3.

Ejemplo 15. (R)-4-(7-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-(piridin-4-il)quinolina



Etapa 1 (R)-1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-2-metilpirrolidina

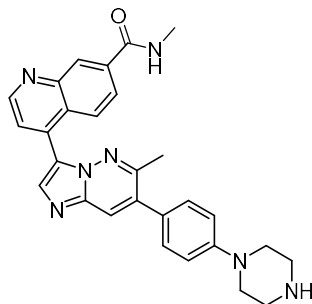


Una mezcla de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (0,125 g, 0,500 mmol) y (R)-2-metilpirrolidina (0,047 g, 0,550 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) se agitó a rt durante 10 min y luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,212 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción y se agitó a rt durante 2 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el producto bruto que se usó en la siguiente etapa directamente. LC-MS calculado para C₁₈H₂₈BFNO₂ (M+H)⁺: m/z = 320,2; experimental 320,3.

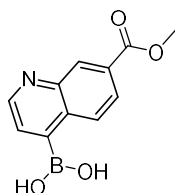
Etapa 2 (R)-4-(7-(3-fluoro-4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-(piridin-4-il)quinolina

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, usando (R)-1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-2-metilpirrolidina en lugar de 4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-2-ona como el material de partida. El producto deseado se aisló como su sal TFA. LC-MS calculado para C₃₃H₃₀FN₆ (M+H)⁺: m/z = 529,3; experimental 529,3.

Ejemplo 16. N-metil-4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-carboxamida

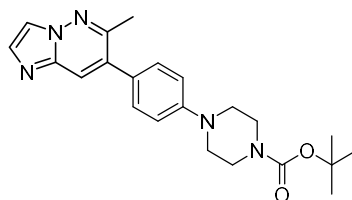


Etapla 1. Ácido (7-(metoxycarbonil)quinolin-4-il)borónico



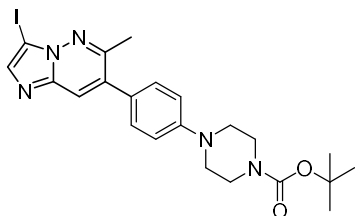
Un vial se cargó con 4-cloroquinolin-7-carboxilato de metilo (0,3 g, 1,354 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,412 g, 1,624 mmol), acetato de potasio (0,266 g, 2,71 mmol), Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,124 g, 0,135 mmol) y 2-(Diciclohexilfosfino)bifenilo (0,095 g, 0,271 mmol). El vial se selló, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). La mezcla se trató con THF (2 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/Hexanes) para proporcionar ácido (7-(metoxycarbonil)quinolin-4-il)borónico (0,25 g, 1,082 mmol, 80% de rendimiento). LCMS calculado para $C_{11}H_{11}BNO_4$ (M+H)⁺: m/z = 232,2; experimental 232,2.

Etapla 2. 4-(4-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo



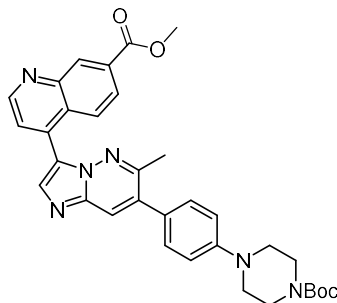
Un vial se cargó con 7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (252 mg, 1,504 mmol, ver etapa 2 en el Ejemplo 1), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (670,1 mg, 1,726 mmol), carbonato de cesio (980 mg, 3,01 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (177 mg, 0,226 mmol). El vial se selló, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadieron 1,4-Dioxano (10 ml) y agua (2 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (0-100% de EtOAc en Hexanos) para proporcionar 4-(4-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (590 mg, 1,499 mmol, 100% de rendimiento). LCMS calculado para $C_{22}H_{28}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 394,1; experimental: 394,1.

Etapas 3. 4-(4-(3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo



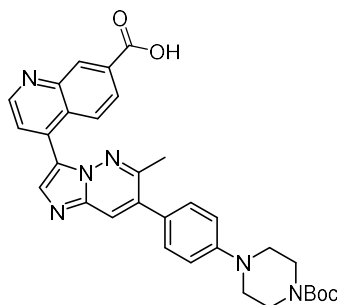
Una mezcla de 4-(4-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (590 mg, 1,499 mmol) y NIS (405 mg, 1,799 mmol) se trató con DMF (8,0 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 90 min. La mezcla se concentró y purificó en columna de gel de sílice (0-75% de EtOAc en Hexanos) para proporcionar 4-(4-(3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (450 mg, 0,866 mmol, 57,8 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{22}H_{27}IN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 520,1; experimental: 520,1.

Etapa 4. 4-(7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-carboxilato de metilo



Una mezcla de 4-(4-(3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0,105 g, 0,202 mmol), ácido (7-(metoxycarbonil)quinolin-4-il)borónico (0,095 g, 0,303 mmol), (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0,015 g, 0,020 mmol), carbonato de potasio (0,056 g, 0,404 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se purificó en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/Hexanos) para proporcionar 4-(7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-carboxilato de metilo (0,052 g, 0,090 mmol, 44,5 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{33}H_{35}N_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 579,2; experimental 579,2.

Etapa 5. Ácido 4-(7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-carboxílico

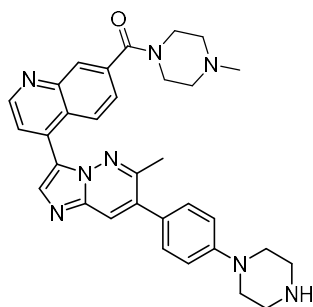


Una solución de 4-(7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-carboxilato de metilo (30 mg, 0,052 mmol) en THF (1 ml) se trató con una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,207 ml, 0,207 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se neutralizó y concentró para proporcionar ácido 4-(7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-carboxílico. LCMS calculado para $C_{32}H_{33}N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z = 565,2; experimental 565,2.

Etapas 6. N-metil-4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-carboxamida

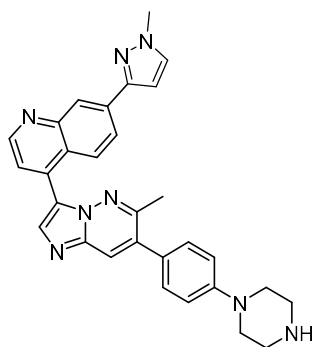
Una solución de ácido 4-(7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-carboxílico (6 mg, 10,63 μ mol), metanamina (0,396 mg, 0,013 mmol), HATU (6,06 mg, 0,016 mmol) y DIPEA (3,71 μ l, 0,021 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con agua. La mezcla se concentró para proporcionar ter-butilo 4-(4-(6-metil-3-(7-(metilcarbamoil)quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de metilo. El intermediario se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) en DCM (0,500 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se purificó en prep-LCMS (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar N-metil-4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-carboxamida (4,8 mg, 10,05 μ mol, 95 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{28}H_{28}N_7O$ (M+H)⁺ m/z = 478,1; experimental 478,2.

Ejemplo 17. (4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

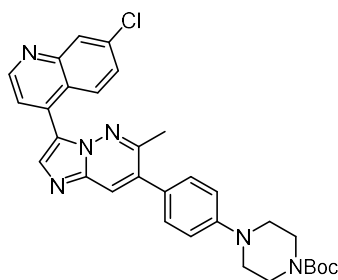


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 (etapa 6), usando 1-metilpiperazina en lugar de metanamina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{32}H_{35}N_8O$ (M+H)⁺ m/z = 547,0; experimental 547,0.

Ejemplo 18. 7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina



Etapas 1. 4-(4-(3-(7-cloroquinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo

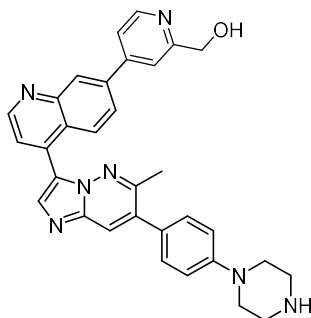


Una mezcla de 4-(4-(3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0,28 g, 0,539 mmol), 7-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,172 g, 0,593 mmol), (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaldio(II) (0,394 g, 0,539 mmol), carbonato de potasio (0,149 g, 1,078 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se purificó en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/Hexanos) para proporcionar ter-butilo 4-(4-(3-(7-cloroquinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de metilo (0,22 g, 0,396 mmol, 73,5 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{31}H_{32}ClN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 555,1; experimental: 555,1.

Etapas 2. 7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina

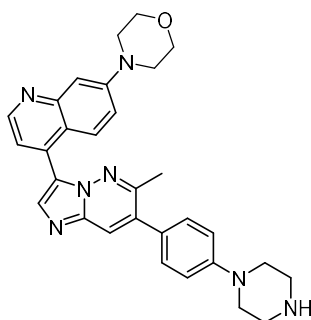
Una mezcla de 4-(4-(3-(7-cloroquinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (11 mg, 0,020 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (4,12 mg, 0,020 mmol), Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paldio(II) (15,59 mg, 0,020 mmol) y carbonato de potasio (5,48 mg, 0,040 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml)/Agua (0,2 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar, se concentró la mezcla para proporcionar 4-(4-(6-metil-3-(7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo. El residuo se trató con TFA (1,0 ml) en DCM (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar 7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolina (5,3 mg, 10,59 μ mol, 53,4 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{30}H_{29}N_8$ (M+H)⁺: m/z = 501,2; experimental: 501,2.

Ejemplo 19. 4-(4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)piridin-2-il)metanol



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 18 (etapa 2), usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metanol en lugar de 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como el material de partida. LCMS calculado para $C_{32}H_{30}N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 528,2; experimental: 528,2.

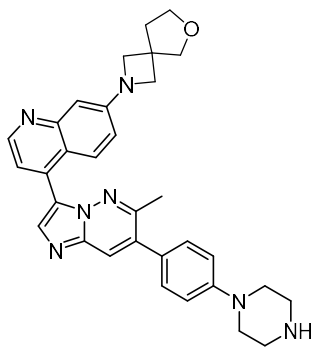
Ejemplo 20. 4-(4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)morfolina



Una mezcla de 4-(4-(3-(7-cloroquinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (11 mg, 0,020 mmol, ver etapa 1 en el Ejemplo 18), morfolina (1,726 mg, 0,020 mmol), Cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (15,39 mg, 0,020 mmol) y carbonato de cesio (6,46 mg, 0,020 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml) se calentó a 110 °C durante 2 h. Después de enfriar, se concentró la mezcla. El residuo se trató con

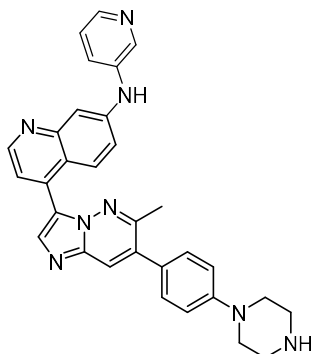
TFA (1 ml) en DCM (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar 4-(4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)morfolina (5,5 mg, 10,88 μ mol, 54,9 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{30}H_{32}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 506,3; experimental: 506,1. ¹H RMN (sal TFA, 500 MHz, DMSO) δ 8,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,89 (br, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,11 (superposición, 2H), 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,47 (superposición, 8H), 3,28 (m, 4H), 2,48 (s, 3H).

Ejemplo 21. 2-(4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)-6-oxa-2-azaspiro[3,4]octano



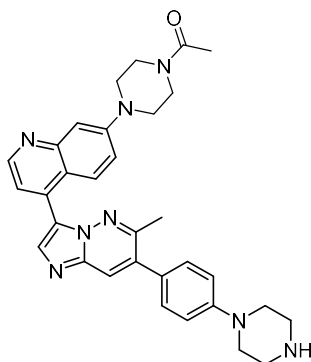
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, usando 6-oxa-2-azaspiro[3,4]octano en lugar de morfolina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{32}H_{34}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 532,2; experimental: 532,2.

Ejemplo 22. 4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-N-(piridin-3-il)quinolin-7-amina



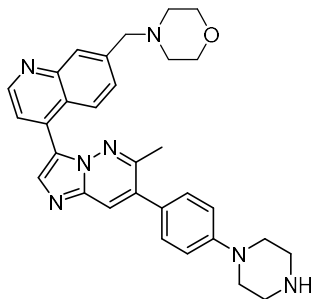
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, usando piridin-3-amina en lugar de morfolina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{31}H_{29}N_8$ (M+H)⁺: m/z = 513,2; experimental: 513,2.

Ejemplo 23. 1-(4-(4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)piperazin-1-il)etan-1-ona

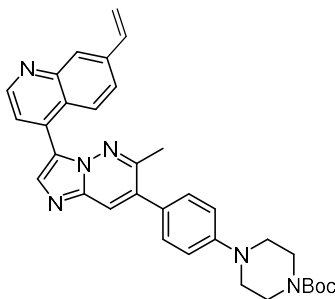


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, usando 1-(piperazin-1-il)etan-1-ona en lugar de morfolina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{32}H_{35}N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 547,2; experimental: 547,2.

Ejemplo 24. 4-((4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)metil)morfolina

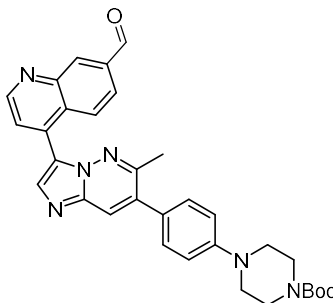


Etapla 1. 4-(4-(6-metil-3-(7-vinilquinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo



Una mezcla de 4-(4-(3-(7-cloroquinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (120 mg, 0,216 mmol, ver etapa 1 en el Ejemplo 18), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,044 ml, 0,259 mmol), cloro(2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (17,01 mg, 0,022 mmol) y carbonato de potasio (59,8 mg, 0,432 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml)/Agua (0,2 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar, se concentró la mezcla. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/Hexanos) para proporcionar ter-butilo 4-(4-(6-metil-3-(7-vinilquinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de metilo (100 mg, 0,183 mmol, 85 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{33}H_{35}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 547,2; experimental: 547,2.

Etapa 2. 4-(4-(3-(7-formilquinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo



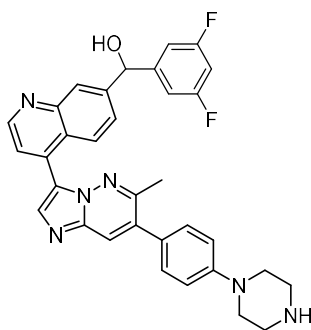
Una mezcla de 4-(4-(6-metil-3-(7-vinilquinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (100 mg, 0,183 mmol) en THF (5 ml)/Agua (1,250 ml) se enfrió en un baño de hielo se trató con una solución acuosa 4% de tetróxido de osmio (0,224 ml, 0,037 mmol). La reacción se agitó durante 5 min, luego se añadió peryodato de sodio (117 mg, 0,549 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se trató con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se extrajo con EtOAc, y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/Hexanos seguido por 10% MeOH/DCM) para proporcionar 4-(4-(3-(7-formilquinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (90 mg, 0,164 mmol, 90 % de rendimiento). LCMS calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 549,2; experimental: 549,2.

Etapa 3. 4-((4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)metil)morfolina

Una solución de 4-(4-(3-(7-formilquinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (6 mg, 10,94 μmol) y morfolina (0,953 mg, 10,94 μmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (2,318 mg, 10,94 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar 4-(4-(6-metil-3-(7-(morfolinometil)quinolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo. Este intermediario se trató con ácido trifluoroacético (0,5

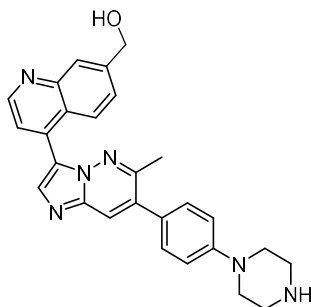
ml, 6,49 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar 4-((4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)metil)morfolina (3,3 mg, 6,35 μ mol, 58,1 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{31}H_{34}N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 520,3; experimental: 520,3.

Ejemplo 25. (3,5-difluorofenil)(4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)metanol



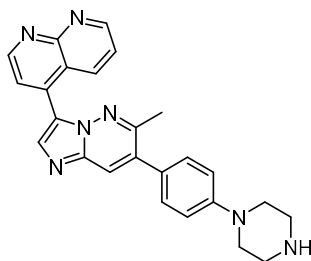
Una suspensión de 4-(4-(3-(7-formilquinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (6 mg, 10,94 μ mol, ver etapa 2 en el Ejemplo 24) en THF (0,5 ml) a -78 °C se trató con una solución de THF 0,5 M de bromuro de (3,5-difluorofenil)-magnesio (0,028 ml, 0,014 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró a sequedad. El residuo se trató con ácido trifluoroacético (0,1 ml, 1,298 mmol) en DCM (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar (3,5-difluorofenil)(4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)metanol (4,3 mg, 7,64 μ mol, 69,9 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{33}H_{29}F_2N_6O$ ($M+H$)⁺: m/z = 563,2; experimental: 563,1.

Ejemplo 26. (4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)metanol



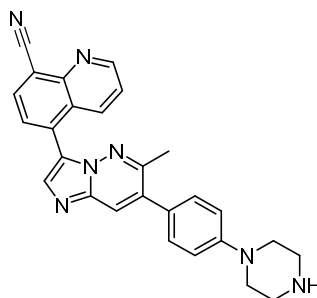
Una solución de 4-(4-(3-(7-formilquinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (6 mg, 10,94 μmol , ver etapa 2 en el Ejemplo 24) y borohidruro de sodio (0,414 mg, 10,94 μmol) en MeOH (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar 4-(4-(3-(7-(hidroximetil)quinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo. Este intermediario se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) en DCM (1,000 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar (4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)metanol (2,5 mg, 5,55 μmol , 50,7 % de rendimiento). LCMS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 451,2; experimental: 451,1.

Ejemplo 27. 4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1,8-naftiridina

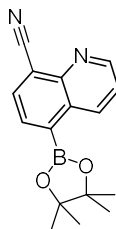


Una mezcla de 4-(4-(3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0,010 g, 0,019 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina (5,42 mg, 0,021 mmol), (1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno)dicloropaladio(II) (1,409 mg, 1,925 μ mol) y carbonato de potasio (5,32 mg, 0,039 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml)/Agua (0,2 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar, se concentró la mezcla. El residuo se trató con ácido trifluoroacético (1,0 ml) en DCM (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar 4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1,8-naftiridina (4,0 mg, 9,49 μ mol, 49,3 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{25}H_{24}N_7$ (M+H)⁺: m/z = 422,2; experimental: 422,1.

Ejemplo 28. 5-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-8-carbonitrilo



Etapas 1. 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-8-carbonitrilo



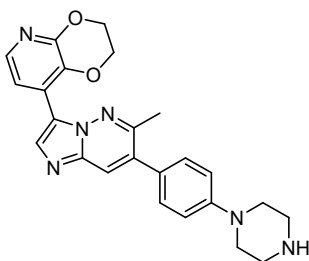
Un vial se cargó con una mezcla de 5-bromoquinolin-8-carbonitrilo (0,036 g, 0,154 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,047 g, 0,185 mmol), acetato de potasio (0,030 g, 0,309 mmol) y (1,1'-

Bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0,011 g, 0,015 mmol). El vial se selló, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). La mezcla se trató con Dioxano (1 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se filtró para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-8-carbonitrilo (0,035 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{16}H_{18}BN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 281,1; experimental: 281,0.

Etapa 2. 5-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-8-carbonitrilo

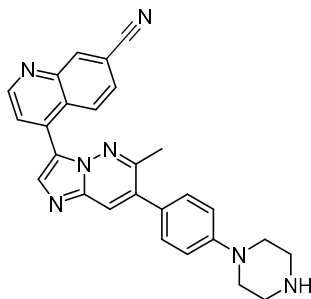
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-8-carbonitrilo en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{27}H_{24}N_7$ (M+H)⁺: m/z = 446,2; experimental: 446,3.

Ejemplo 29. 8-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina



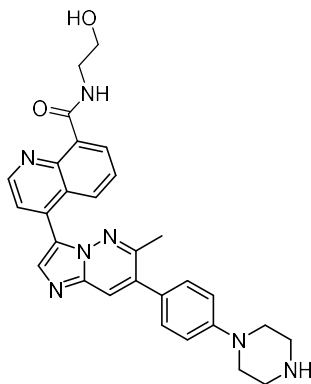
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27, usando 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina en lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{24}H_{25}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 429,2; experimental: 429,0.

Ejemplo 30. 4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-carbonitrilo

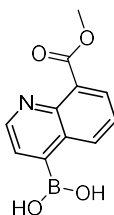


Un vial se cargó con una mezcla de 4-(4-(3-(7-cloroquinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (10 mg, 0,018 mmol, ver etapa 1 en el Ejemplo 18), dicianozinc (2,115 mg, 0,018 mmol), Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,825 mg, 0,901 μ mol) y 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,042 mg, 1,802 μ mol). El vial se selló con una tapa a rosca, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió una solución de TMEDA (0,540 μ l, 3,60 μ mol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró y concentró. El intermediario resultante se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) en DCM (1,000 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar 4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-carbonitrilo (0,6 mg, 1,347 μ mol, 7,48 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{27}H_{24}N_7$ (M+H)⁺: m/z = 446,2; experimental: 446,1.

Ejemplo 31. N-(2-hidroxietil)-4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-8-carboxamida

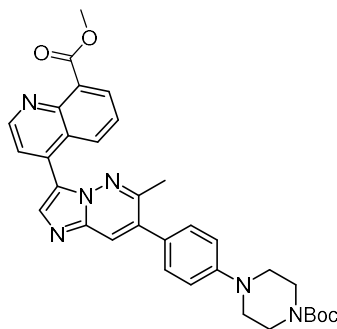


Etapas 1. Ácido (8-(metoxycarbonil)quinolin-4-il)borónico



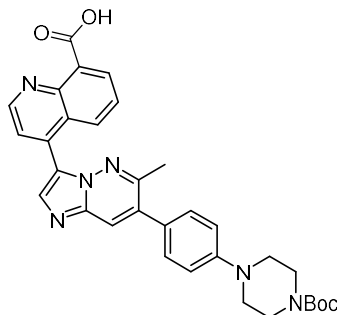
Un vial se cargó con una mezcla de 4-bromoquinolin-8-carboxilato de metilo (0,19 g, 0,714 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,218 g, 0,857 mmol), acetato de potasio (0,140 g, 1,428 mmol) y (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0,052 g, 0,071 mmol). El vial se selló, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). La mezcla se trató con Dioxano (2 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla se filtró para proporcionar ácido (8-(metoxycarbonil)quinolin-4-il)borónico que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{11}H_{11}BNO_4$ (M+H)⁺: m/z = 232,1; experimental: 232,2.

Etapas 2. 4-(7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-8-carboxilato de metilo



Una mezcla de 4-(4-(3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0,060 g, 0,116 mmol), ácido (8-(metoxycarbonil)quinolin-4-il)borónico (0,040 g, 0,173 mmol), (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaldio(II) (8,45 mg, 0,012 mmol), carbonato de potasio (0,032 g, 0,231 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar, la mezcla se purificó en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/Hexanos) para proporcionar 4-(7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-8-carboxilato de metilo (0,032 g, 0,055 mmol, 47,9 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{33}H_{35}N_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 579,3; experimental: 579,2.

Etapas 3. Ácido 4-(7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-8-carboxílico



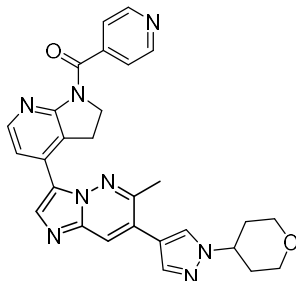
Una solución de 4-(7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-8-carboxilato de metilo (15 mg, 0,026 mmol) en THF (1 ml) se trató con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,5 ml, 0,500 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura

ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se neutralizó y concentró para proporcionar ácido 4-(7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-8-carboxílico. LCMS calculado para $C_{32}H_{33}N_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 565,3; experimental: 565,2.

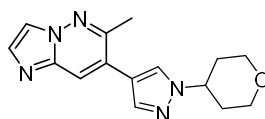
Etapas 4. N-(2-hidroxietil)-4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-8-carboxamida

Una solución de ácido 4-(7-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-8-carboxílico (3,3 mg, 5,84 μ mol), 2-aminoetan-1-ol (0,428 mg, 7,01 μ mol), HATU (3,33 mg, 8,77 μ mol) y DIPEA (2,042 μ l, 0,012 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con agua, se extrajo con DCM y se concentró para proporcionar 4-(4-(3-(8-((2-hidroxietil)carbamoil)quinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo. El intermediario resultante se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) en DCM (0,500 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar N-(2-hidroxietil)-4-(6-metil-7-(4-(piperazin-1-il)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-8-carboxamida (0,4 mg, 0,788 μ mol, 13,48 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{29}H_{30}N_7O_2$ (M+H)⁺ m/z = 508,2; experimental 508,2.

Ejemplo 32. (4-(6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il)(piridin-4-il)metanona

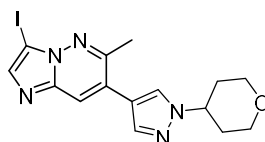


Etapas 1. 6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina



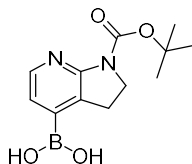
Un vial se cargó con 7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (80 mg, 0,477 mmol, ver etapa 2 en el Ejemplo 1), 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (159 mg, 0,573 mmol), carbonato de cesio (311 mg, 0,955 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (56,3 mg, 0,072 mmol). El vial se selló, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadieron 1,4-Dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La reacción se purificó en columna de gel de sílice (0-100% de EtOAc en Hexanos seguido por 10% MeOH/DCM) para proporcionar 6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina (130 mg, 0,459 mmol, 96 % de rendimiento). LCMS calculado para C₁₅H₁₈N₅O (M+H)⁺: m/z = 284,2; experimental: 284,1.

Etapas 2. 3-yodo-6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina



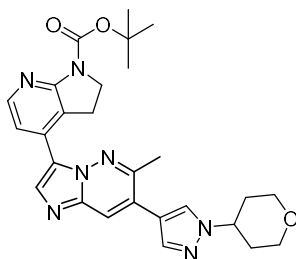
Una mezcla de 6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina (134 mg, 0,473 mmol) y NIS (112 mg, 0,497 mmol) se trató con DMF (8,0 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 90 min. La mezcla se concentró y purificó en gel de sílice (0-75% de EtOAc en Hexanos) para proporcionar 3-yodo-6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina (180 mg, 0,440 mmol, 93 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{15}H_{17}IN_5O$ ($M+H$)⁺: m/z = 410,1; experimental: 410,1.

Etapas 3. Ácido (1-(ter-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)borónico



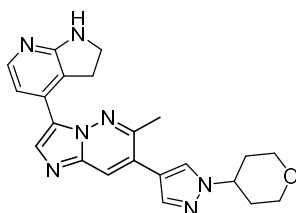
Un vial se cargó con una mezcla de ter-butilo 4-bromo-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridina-1-carboxilato de metilo (0,082 g, 0,274 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,104 g, 0,411 mmol), acetato de potasio (0,054 g, 0,548 mmol) y (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0,020 g, 0,027 mmol). El vial se selló, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). La mezcla se trató con Dioxano (2 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se filtró para proporcionar (1-(ter-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-4-il)borónico acid (0,060 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{12}H_{18}BN_2O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 265,0; experimental: 265,1.

Etapas 4. 4-(6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridina-1-carboxilato de ter-butilo



Una mezcla de 3-yodo-6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina (0,040 g, 0,098 mmol), ácido (1-(ter-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il)borónico (0,052 g, 0,195 mmol), (1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno)-dicloropaladio(II) (7,15 mg, 9,77 μ mol) y carbonato de potasio (0,027 g, 0,195 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml)/Agua (0,2 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar, se concentró la mezcla. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/Hexanos seguido por 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar ter-butilo 4-(6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il)-1-carboxilato de metilo (0,040 g, 0,080 mmol, 82 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{27}H_{32}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 502,3; experimental: 502,1.

Etapas 5. 3-(2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il)-6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina



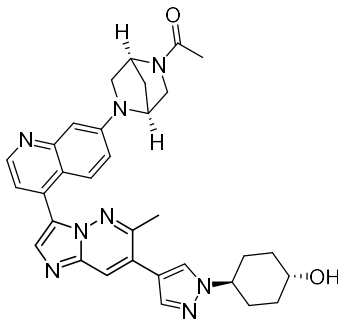
Una solución de 4-(6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il)-1-carboxilato de ter-butilo (40 mg, 0,080 mmol) en DCM (0,5 M) se trató con una solución de HCl 4 N en dioxano (1 ml, 4,00 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2h, la mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar 3-(2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il)-6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina (12 mg, 0,030 mmol, 38 % de rendimiento).

mmol, 37,5 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{22}H_{24}N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 402,2; experimental: 402,1.

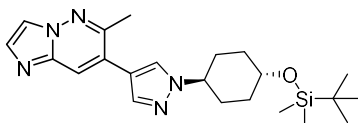
Etapa 6. (4-(6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)metanona

Una solución de 3-(2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)-6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazina (3 mg, 7,47 μ mol) y trietilamina (3,12 μ l, 0,022 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con cloruro de isonicotinoilo (1,587 mg, 0,011 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar (4-(6-metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il)piridin-4-il)metanona (1,5 mg, 2,96 μ mol, 39,6 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{28}H_{27}N_8O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 507,2; experimental: 507,2.

Ejemplo 33. 1-((1S,4S)-5-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-hidrox ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)etan-1-ona



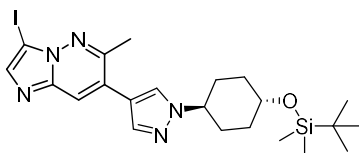
Etapa 1. 7-(1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina



Un vial se cargó con 7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (35 mg, 0,209 mmol, ver etapa 2 en el Ejemplo 1), 1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-4-

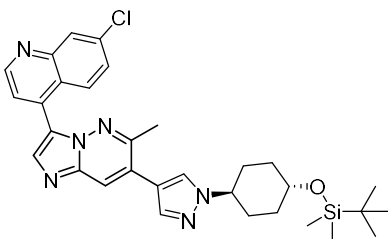
(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (102 mg, 0,251 mmol), carbonato de cesio (136 mg, 0,418 mmol) y diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (24,65 mg, 0,031 mmol). El vial se selló, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. La reacción se purificó en columna de gel de sílice (0-100% de EtOAc en Hexanos seguido por 10% de MeOH/DCM) para proporcionar 7-(1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (77 mg, 0,187 mmol, 90 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{22}H_{34}N_5OSi$ (M+H)⁺: m/z = 412,3; experimental: 412,1.

Etapa 2. 7-(1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina



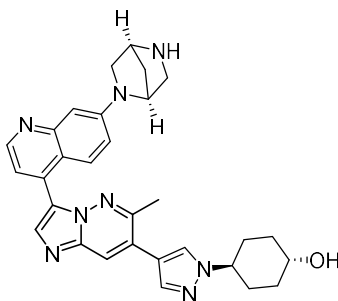
Una mezcla de 7-(1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (77 mg, 0,187 mmol) y NIS (44,2 mg, 0,196 mmol) se trató con DMF (8,0 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 90 min. La mezcla se concentró y purificó en columna de gel de sílice (0-70% de EtOAc en Hexanos) para proporcionar 7-(1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (44 mg, 0,082 mmol, 43,8 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{22}H_{33}IN_5OSi$ (M+H)⁺: m/z = 538,1; experimental: 538,1.

Etapa 3. 4-(7-(1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-cloroquinolina



Una mezcla de 7-(1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (0,044 g, 0,082 mmol), 7-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,028 g, 0,098 mmol), (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio(II) (5,99 mg, 8,19 μ mol) y carbonato de potasio (0,023 g, 0,164 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml)/Agua (0,2 ml) se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar, se concentró la mezcla. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (0-100% EtOAc/Hexanos seguido por 0-10% MeOH/DCM) para proporcionar 4-(7-(1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-cloroquinolina (0,040 g, 0,070 mmol, 85 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{31}H_{38}ClN_6OSi$ (M+H)⁺: m/z = 573,3; experimental: 573,3.

Etapla 4. (1R,4R)-4-(4-(3-(7-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)quinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ol

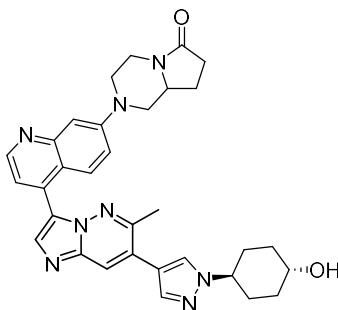


Una mezcla de 4-(7-(1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-cloroquinolina (8 mg, 0,014 mmol), (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de ter-butilo (5,53 mg, 0,028 mmol), cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]-paladio(II) (1,084 mg, 1,396 μ mol) y carbonato de cesio (9,09 mg, 0,028 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml) se calentó a 110 °C durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en THF (1,0 ml) y se trató con solución HCl 4 M en dioxano (0,5 ml, 2,000 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2h, la mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar (1R,4R)-4-(4-(3-(7-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)quinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ol. LCMS calculado para $C_{30}H_{33}N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 521,3; experimental: 521,0.

Etapas 5. 1-((1S,4S)-5-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)etan-1-ona

Una solución de (1R,4R)-4-(4-(3-(7-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)quinolin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ol (3,6 mg, 6,91 μ mol) y trietilamina (2,89 μ l, 0,021 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con cloruro de acetilo (0,814 mg, 10,37 μ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar 1-((1S,4S)-5-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)etan-1-ona (1,7 mg, 3,02 μ mol, 43,7 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{32}H_{35}N_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 563,3; experimental: 563,0.

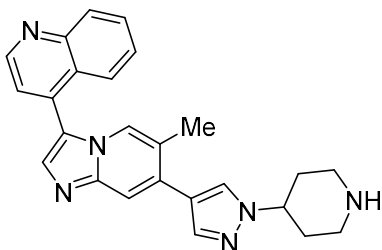
Ejemplo 34. 2-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)hexahidropirrol-6(2H)-ona



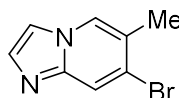
Una mezcla de 4-(7-(1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-7-cloroquinolina (8 mg, 0,014 mmol), hexahidro-pirrol-6(2H)-ona (3,91 mg, 0,028 mmol), cloro-(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (1,084 mg, 1,396 μ mol) y carbonato de cesio (9,09 mg, 0,028 mmol) en 1,4-Dioxano (1 ml) se calentó a 110 °C durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se trató con solución HCl 4 M en dioxano (0,5 ml, 2,000 mmol) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se purificó en LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo

con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar 2-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-hidrox ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)quinolin-7-il)hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona (1,5 mg, 2,67 μ mol, 19,10 % de rendimiento). LCMS calculado para $C_{32}H_{35}N_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 563,3; experimental: 563,0.

Ejemplo 35. 4-(6-metil-7-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

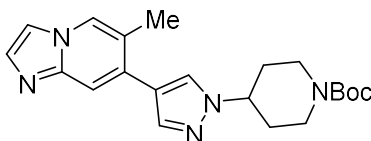


Etapa 1: 7-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]piridina



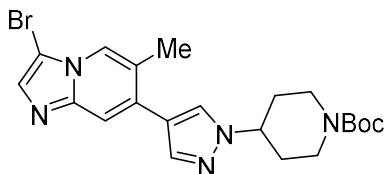
Una solución de 4-bromo-5-metilpiridin-2-amina (893 mg, 4,77 mmol) en etanol (9,5 ml), se trató con 2-cloroacetaldehído (1,6 ml, 14,32 mmol) como una solución 50% n peso en agua. Esta mezcla se agitó a 80 °C durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano adicional y se combinaron las fracciones orgánicas. La solución se secó con sulfato de magnesio, se filtró, se concentró bajo vacío, y se sometió a una cromatografía en 100 g de sílice en un eluyente de 0-100% de acetato de etilo/diclorometano. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y concentraron para proporcionar 7-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]piridina (841 mg, 3,98 mmol, 83 % de rendimiento) como sólido ligeramente amarillo. LCMS calculado para $C_8H_8BrN_2$ (M+H)⁺: m/z = 211,0, 213,0. Experimental: 211,0, 213,0

Etapa 2: 4-(4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo



Una solución de 7-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]piridina (115 mg, 0,545 mmol) en dioxano (2,3 ml) se trató con agua (0,5 ml), fosfato de potasio, tribásico (231 mg, 1,090 mmol), y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (267 mg, 0,708 mmol). Esta solución se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Luego se añadió el aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -diclorometano (44,5 mg, 0,054 mmol), se tapó el vial, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción luego se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se trató con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo vacío. El residuo se sometió a una cromatografía en 20 g de sílice con un eluyente de 0-9% metanol/diclorometano. Las fracciones que contienen el producto se combinaron para proporcionar 4-(4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (193 mg, 0,506 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 382,2. Experimental: 382,3.

Etapas 3: 4-(4-(3-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo



Un vial que contiene 4-(4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (190 mg, 0,498 mmol) se trató con *N,N*-dimetilformamida (3 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. En un matraz separado, se preparó una solución de *N*-bromosuccinimida (133 mg, 0,747 mmol) en DMF (2,5 ml). La solución NBS se añadió al vial que contiene el material de partida en forma gota a gota. Después de agitar a 0 °C durante 5 minutos, el vial se retiró del baño

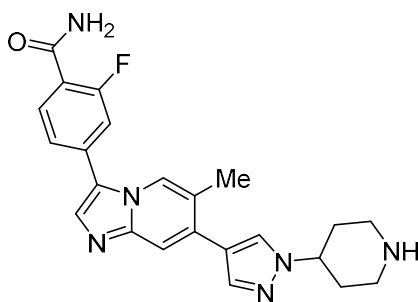
del agua y se dejó calentar a 22 °C. Esta mezcla se agitó a 22 °C durante 1 hora. La solución se diluyó con agua y acetato de etilo, y la solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla bifásica. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo adicional. Se combinaron las fracciones orgánicas, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo resultante se sometió a una cromatografía en 20 g de sílice con un eluyente de 0-9% metanol/diclorometano. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y concentraron para proporcionar *ter-butilo* 4-(4-(3-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de metilo (77 mg, 0,167 mmol, 33,6 % de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS calculado para $C_{21}H_{27}BrN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z= 460,1, 462,1. Experimental: 460,2, 462,2.

Etapas 4: 4-(6-metil-7-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Una solución de 4-(4-(3-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *ter-butilo* (35 mg, 0,076 mmol) en DMF (317 µL) se trató con agua (63,4 µL), carbonato de cesio (61,9 mg, 0,190 mmol), y ácido quinolin-4-ilborónico (28,9 mg, 0,167 mmol). La solución se desgasificó con burbujeo nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-diclorometano (9,31 mg, 0,011 mmol), se tapó el vial, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se trató con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo vacío para proporcionar 4-(4-(6-metil-3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *ter-butilo* bruto como un sólido marrón. LCMS calculado para $C_{30}H_{33}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z= 509,3. Experimental: 509,2. El 4-(4-(6-metil-3-(quinolin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato *ter-butilo* bruto luego se disolvió en diclorometano (1 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). Esta mezcla se agitó a 22 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con metanol (3 ml), se filtró y purificó

por LC-MS prep (pH = 2 método; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 ml/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con TFA 0,1%) para proporcionar el producto deseado, pero insuficientemente puro. La mezcla parcialmente purificada luego se re-purificó por LC-MS prep (pH = 10 método; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 ml/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% NH₄OH) para proporcionar 4-(6-metil-7-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina como un sólido anaranjado. LCMS calculado para C₂₅H₂₅N₆ (M+H)⁺: 409,2. Experimental: 409,2.

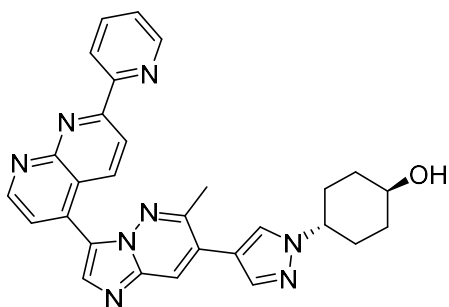
Ejemplo 36. 2-fluoro-4-(6-metil-7-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida



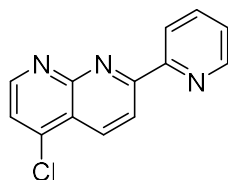
Una solución de 4-(4-(3-bromo-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (35 mg, 0,076 mmol) [preparado en la etapa 3, ejemplo 35] en DMF (317 µl) se trató con agua (63,4 µl), carbonato de cesio (61,9 mg, 0,190 mmol), y ácido (4-carbamoyl-3-fluorofenil)borónico (30,6 mg, 0,167 mmol). Esta solución se desgasificó con burbujeo nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-diclorometano (9,31 mg, 0,011 mmol), se tapó el vial, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se trató con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces more con acetato de etilo adicional. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo vacío para proporcionar 4-(4-(3-(4-carbamoyl-3-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo bruto como un sólido marrón. LCMS calculado para C₂₈H₃₂FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z= 519,3. Experimental: 519,3. El 4-(4-(3-(4-carbamoyl-3-fluorofenil)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato

de ter-butilo bruto luego se disolvió en diclorometano (1 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). Esta mezcla se agitó a 22 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con metanol (3 ml), se filtró y purificó por LC-MS prep (pH = 2 método; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 ml/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con TFA 0,1%) para proporcionar el producto deseado, pero insuficientemente puro. La mezcla parcialmente purificada luego se purificó por LC-MS prep (pH = 10 método; columna XBridge™ PrepC18 5 µm OBD™, 30x100 mm, 60 ml/min, eluyendo con un gradiente de MeCN y agua con 0,15% NH₄OH) para proporcionar 2-fluoro-4-(6-metil-7-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)benzamida como un sólido blancuzco. LCMS calculado para C₂₃H₂₄FN₆O (M+H)⁺: 419,2. Experimental: 419,2.

Ejemplo 37. (1R,4R)-4-(4-(6-Metil-3-(7-(piridin-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ol



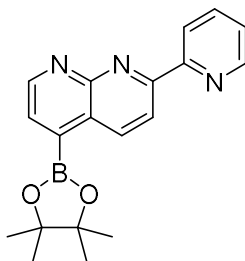
Etapas 1: 5-Cloro-2-(piridin-2-il)-1,8-naftiridina



A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadió 2,5-dicloro-1,8-naftiridina (2571,1 mg, 12,92 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2239 mg, 1,938 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Una solución de 2-(tributilstannil)piridina (4786 mg, 13,00 mmol) en 1,4-Dioxano (100,0 ml) se añadió por medio de jeringa. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (120 g, 0-100% de EtOAc

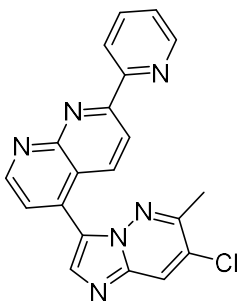
en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (2,030 g, 65%). LCMS calculado para C₁₃H₉ClN₃ (M+H)⁺ m/z = 242,0; experimental 242,0.

Etapas 2: 2-(Piridin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina



A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (1115 mg, 4,39 mmol), acetato de potasio (1158 mg, 11,80 mmol), 5-cloro-2-(piridin-2-il)-1,8-naftiridina (833,2 mg, 3,45 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (563 mg, 0,690 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-dioxano (14,0 ml) por medio de jeringa. La mezcla se agitó a 105 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 3: 5-(7-Cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)-1,8-naftiridina



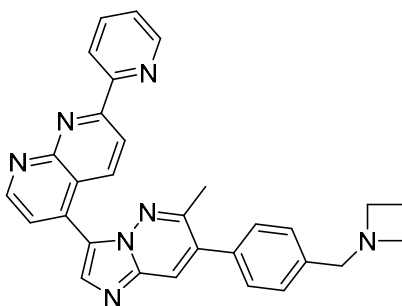
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 7-cloro-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (1006,1 mg, 3,43 mmol, ver etapa 3 en el Ejemplo 1), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (560 mg, 0,686 mmol) y carbonato de cesio (4274 mg, 13,12 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un

total de tres veces). Una solución de 2-(piridin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina (1149 mg, 3,45 mmol, ver anteriormente la etapa 2) en 1,4-dioxano (14,0 ml) añadido por medio de jeringa seguido por agua (4,0 ml, 222 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂, luego 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón (604,7 mg, 47%). LCMS calculado para C₂₀H₁₄ClN₆ (M+H)⁺ m/z = 373,1; experimental 373,1.

Etapas 4: (1*R*,4*R*)-4-(4-(6-Metil-3-(7-(piridin-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-7-il)-1*H*-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ol

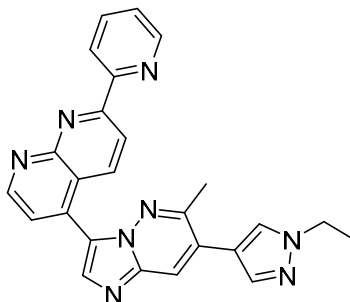
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 5-(7-cloro-6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)-1,8-naftiridina (21,8 mg, 0,058 mmol), 1-((1*R*,4*R*)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (39,0 mg, 0,096 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (XPhos Pd G2, 4,60 mg, 5,85 µmol) y carbonato de cesio (59,0 mg, 0,181 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (200,0 µl, 11,10 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl (4,0 N en 1,4-Dioxano) (1,0 ml, 4,00 mmol) seguido por MeOH (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para C₂₉H₂₇N₈O (M+H)⁺: m/z = 503,2; experimental: 503,2. ¹H RMN (sal TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,30 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,71 (superposición, 2H), 8,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,36 (superposición, 2H), 8,15 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 38. 5-(7-(4-(Azetidin-1-ilmetil)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)-1,8-naftiridina



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidina en lugar de 1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{30}H_{26}N_7$ ($M+H$)⁺: m/z = 484,2; experimental 484,2. ¹H RMN (sal TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,27 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,68 (superposición, 2H), 8,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,04 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,17 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,00 (m, 2H).

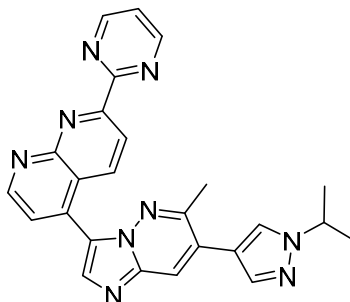
Ejemplo 39. 5-(7-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)-1,8-naftiridina



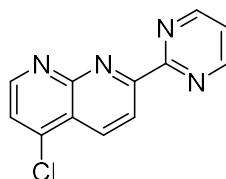
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, usando 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{25}H_{21}N_8$ ($M+H$)⁺: m/z = 433,2; experimental 433,2. ¹H RMN (sal TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,31 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,72 (superposición,

2H), 8,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,39 (superposición, 3H), 8,16 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 4,23 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 40. 5-(7-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(pirimidin-2-il)-1,8-naftiridina

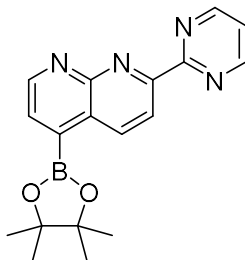


Etapas 1: 5-Cloro-2-(pirimidin-2-il)-1,8-naftiridina



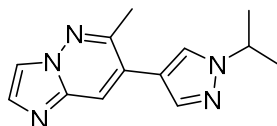
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 2,5-dicloro-1,8-naftiridina (5,270 g, 26,5 mmol), 2-(tributylstannil)pirimidina (9,872 g, 26,7 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8,312 g, 7,19 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Una solución de 2-(tributylstannil)pirimidina (9,872 g, 26,7 mmol) en 1,4-Dioxano (100,0 ml) se añadió por medio de jeringa. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (120 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido (1,583 g, 25%). LCMS calculado para C₁₂H₈ClN₄ (M+H)⁺ m/z = 243,0; experimental 243,0.

Etapas 2: 2-(Pirimidin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina



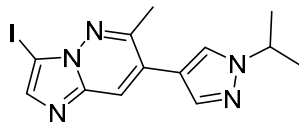
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (427,7 mg, 1,684 mmol), acetato de potasio (412,2 mg, 4,20 mmol), 5-cloro-2-(pirimidin-2-il)-1,8-naftiridina (304,7 mg, 1,256 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (205 mg, 0,251 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). 1,4-Dioxano (12,0 ml) se añadió por medio de jeringa. La mezcla se agitó a 105 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 3: 7-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina



A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (1711 mg, 10,21 mmol), 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2527 mg, 10,70 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro) paladio (1:1) (XPhos Pd G2, 1788 mg, 2,272 mmol) y carbonato de cesio (10,01 g, 30,7 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). 1,4-Dioxano (30,0 ml) se añadió por medio de jeringa seguido por agua (8,0 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en DCM, luego 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado (1,938 g, 79%). LCMS calculado para C₁₃H₁₆N₅ (M+H)⁺ m/z = 242,1; experimental 242,0.

Etapla 4: 3-yodo-7-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina

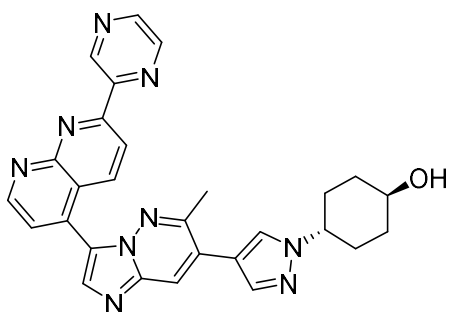


A una mezcla de 7-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (1938 mg, 8,03 mmol) y NIS (1808 mg, 8,04 mmol) se añadió DMF (40,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (120 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (2,53 g, 86%). LCMS calculado para C₁₃H₁₅IN₅ (M+H)⁺ m/z = 368,0; experimental 368,1.

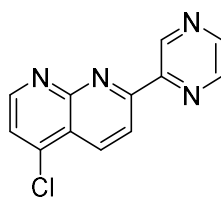
Etapla 5: 5-(7-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(pirimidin-2-il)-1,8-naftiridina

A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 3-yodo-7-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (349,8 mg, 0,953 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (156 mg, 0,191 mmol) y carbonato de cesio (1287 mg, 3,95 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Una solución de 2-(pirimidin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina (420 mg, 1,257 mmol, ver etapa anterior 2) en 1,4-Dioxano (12,0 ml) se añadió por medio de jeringa seguido por agua (2,0 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para C₂₅H₂₂N₉ (M+H)⁺: m/z = 448,2; experimental: 448,2. ¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, DMSO) δ 9,34 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 41. (1R,4R)-4-(4-(6-Metil-3-(7-(pirazin-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ol

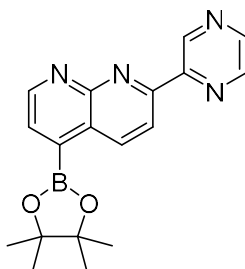


Etapa 1: 5-Cloro-2-(pirazin-2-il)-1,8-naftiridina



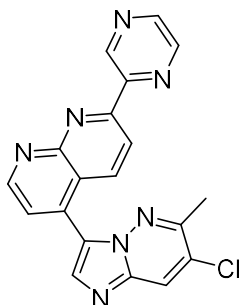
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 2,5-dicloro-1,8-naftiridina (1078,0 mg, 5,42 mmol), 2-(tributilstannil)pirazina (1978 mg, 5,36 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1929 mg, 1,669 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Una solución de 2-(tributilstannil)pirazina (1978 mg, 5,36 mmol) en 1,4-Dioxano (20,0 ml) se añadió por medio de jeringa. La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (120 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂, luego 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (524,7 mg, 40%). LCMS calculado para C₁₂H₈ClN₄ (M+H)⁺ m/z = 243,0; experimental 243,0.

Etapa 2: 2-(Pirazin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina



A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (293,5 mg, 1,156 mmol), acetato de potasio (271,6 mg, 2,77 mmol), 5-cloro-2-(pirazin-2-il)-1,8-naftiridina (220,1 mg, 0,907 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (156 mg, 0,190 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). 1,4-Dioxano (6,0 ml) se añadió por medio de jeringa. La mezcla se agitó a 105 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 3: 5-(7-Cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(pirazin-2-il)-1,8-naftiridina

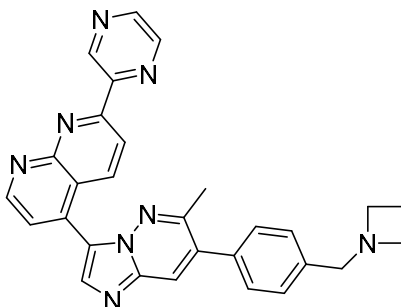


A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 7-cloro-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (266,2 mg, 0,907 mmol, ver etapa 3 en el Ejemplo 1), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (148 mg, 0,181 mmol) y carbonato de cesio (1102 mg, 3,38 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Una solución de 2-(pirazin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina (303,0 mg, 0,907 mmol, ver etapa anterior 2) en 1,4-Dioxano (6,0 ml) se añadió por medio de jeringa seguido por agua (3,0 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂, luego 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón (85,0 mg, 25%). LCMS calculado para C₁₉H₁₃ClN₇ (M+H)⁺ m/z = 374,1; experimental 374,1.

Etapas 4: (1R,4R)-4-(4-(6-Metil-3-(7-(pirazin-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ol

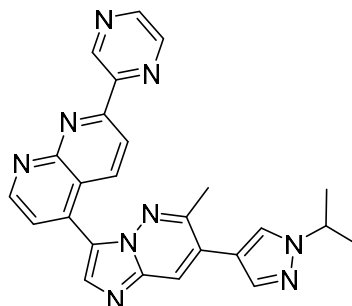
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 5-(7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(pirazin-2-il)-1,8-naftiridina (17,0 mg, 0,045 mmol), 1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (30,2 mg, 0,074 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (XPhos Pd G2, 7,16 mg, 9,10 μ mol) y carbonato de cesio (43,6 mg, 0,134 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (200,0 μ l). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, HCl (4,0 N en 1,4-Dioxano) (1,0 ml, 4,00 mmol) se añadió seguido por MeOH (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para $C_{28}H_{26}N_9O$ (M+H)⁺: m/z = 504,2; experimental: 504,2. ¹H RMN (sal TFA, 500 MHz, DMSO) δ 9,80 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,32 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,86 (superposición, 2H), 8,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,36 (superposición, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 42. 5-(7-(4-(Azetidin-1-ilmetil)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(pirazin-2-il)-1,8-naftiridina



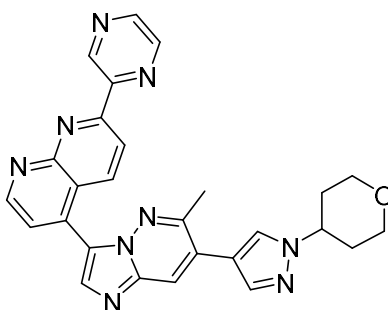
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidina en lugar de 1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{29}H_{25}N_8$ (M+H)⁺: m/z = 485,2; experimental 485,2.

Ejemplo 43. 5-(7-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(pirazin-2-il)-1,8-naftiridina



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, usando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{25}H_{22}N_9$ (M+H)⁺: m/z = 448,2; experimental 448,2.

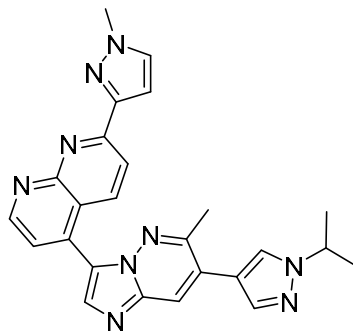
Ejemplo 44. 5-(6-Metil-7-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(pirazin-2-il)-1,8-naftiridina



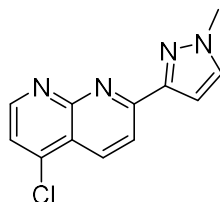
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, usando 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-((1R,4R)-4-((ter-butildimetilsilil)oxi)ciclohexil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como el material de partida. LC-MS

calculado para $C_{27}H_{24}N_9O$ ($M+H$)⁺: m/z = 490,2; experimental 490,2.

Ejemplo 45. 5-(7-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina

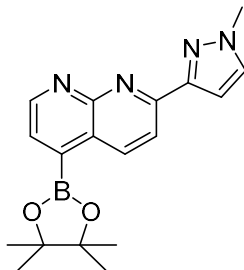


Etapas 1: 5-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina



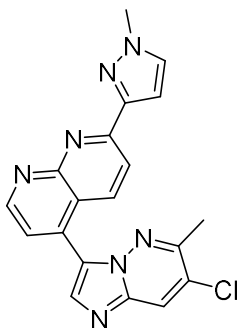
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 2,5-dicloro-1,8-naftiridina (1004 mg, 5,04 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1098 mg, 5,28 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1166 mg, 1,009 mmol) y carbonato de cesio (5390 mg, 16,54 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). 1,4-Dioxano (18,0 ml) se añadió por medio de jeringa, seguido por agua (3,0 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (120 g, 0-100% de EtOAc en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (742,6 mg, 60%). LCMS calculado para $C_{12}H_{10}ClN_4$ ($M+H$)⁺ m/z = 245,1; experimental 245,0.

Etapas 2: 2-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina



A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (408,8 mg, 1,610 mmol), acetato de potasio (447,2 mg, 4,56 mmol), 5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina (300,6 mg, 1,229 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (201 mg, 0,246 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-dioxano (8,0 ml) por medio de jeringa. La mezcla se agitó a 105 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{18}H_{22}BN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z = 337,2; experimental 337,2.

Etapas 3: 5-(7-Cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina



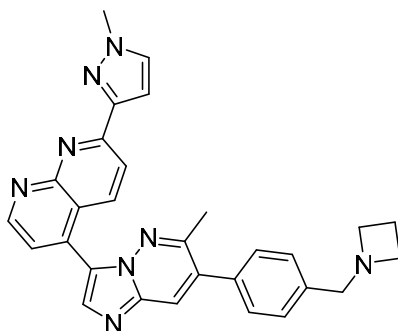
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 7-cloro-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (350,2 mg, 1,193 mmol, ver etapa 3 en el Ejemplo 1), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (195 mg, 0,239 mmol) y carbonato de cesio (1307 mg, 4,01 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Una solución de 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina (413 mg, 1,228 mmol, ver etapa anterior 2)

en Se añadió 1,4-dioxano (8,0 ml) por medio de jeringa seguido por agua (3,0 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂, luego 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido (239,1 mg, 53%). LCMS calculado para C₁₉H₁₅ClN₇ (M+H)⁺ m/z = 376,1; experimental 376,1.

Etapas 4: 5-(7-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina

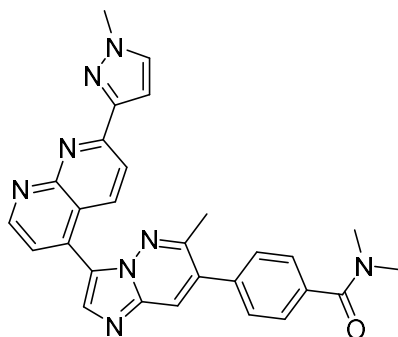
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 5-(7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina (15,1 mg, 0,040 mmol), 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (21,4 mg, 0,091 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (XPhos Pd G2, 4,7 mg, 5,97 µmol) y carbonato de cesio (43,7 mg, 0,134 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (200,0 µl). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, HCl (4,0 N en 1,4-Dioxano) (1,0 ml, 4,00 mmol) se añadió seguido por MeOH (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para C₂₅H₂₄N₉ (M+H)⁺: m/z = 450,2; experimental: 450,2. ¹H RMN (sal TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,22 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 46. 5-(7-(4-(Azetidin-1-ilmetil)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina



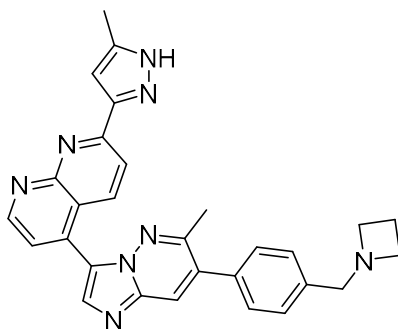
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 45, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidina en lugar de 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{29}H_{27}N_8$ (M+H)⁺: m/z = 487,2; experimental 487,2.

Ejemplo 47. N,N-dimetil-4-(6-metil-3-(7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)benzamida

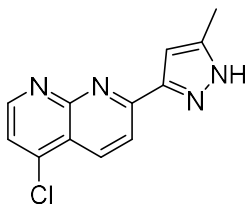


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 45, usando N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida en lugar de 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{28}H_{25}N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 489,2; experimental 489,2. ¹H RMN (sal TFA, 500 MHz, DMSO) δ 9,23 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 48. 5-(7-(4-(Azetidin-1-ilmetil)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina

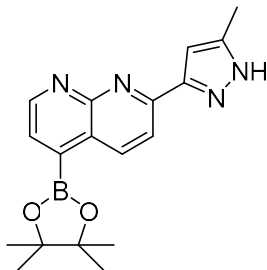


Etapas 1: 5-Cloro-2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina



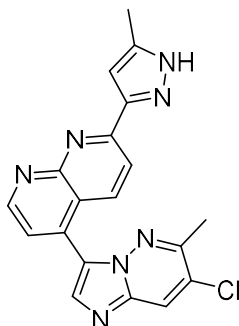
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 2,5-dicloro-1,8-naftiridina (1549,8 mg, 7,79 mmol), ácido (5-metil-1H-pirazol-3-il)borónico (989,1 mg, 7,85 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1800 mg, 1,557 mmol) y carbonato de cesio (9077 mg, 27,9 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). 1,4-Dioxano (50,0 ml) se añadió por medio de jeringa, seguido por agua (10,0 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (120 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂, luego 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (499,0 mg, 26%). LCMS calculado para C₁₂H₁₀ClN₄ (M+H)⁺ m/z = 245,1; experimental 245,1.

Etapas 2: 2-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina



A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (506,8 mg, 1,996 mmol), acetato de potasio (530,3 mg, 5,40 mmol), 5-cloro-2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina (390,4 mg, 1,596 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (275 mg, 0,337 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-dioxano (8,0 ml) por medio de jeringa. La mezcla se agitó a 105 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{18}H_{22}BN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z = 337,2; experimental 337,2.

Etapas 3: 5-(7-Cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina



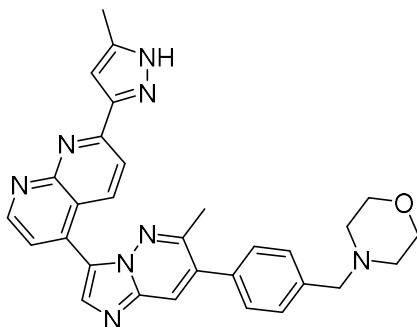
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 7-cloro-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (466,9 mg, 1,591 mmol, ver etapa 3 en el Ejemplo 1), aducto de $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (326 mg, 0,399 mmol) y carbonato de cesio (1950 mg, 5,98 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Una solución de 2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina (536 mg, 1,594 mmol, ver etapa anterior 2)

en Se añadió 1,4-dioxano (8,0 ml) por medio de jeringa seguido por agua (3,0 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂, luego 10% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido (181,5 mg, 30%). LCMS calculado para C₁₉H₁₅ClN₇ (M+H)⁺ m/z = 376,1; experimental 376,1.

Etapas 4: 5-(7-(4-(Azetidin-1-ilmetil)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina

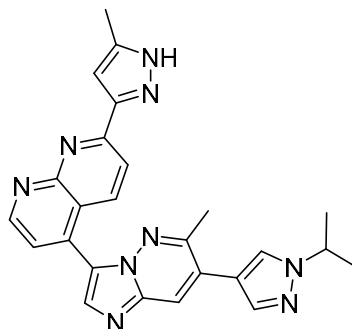
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 5-(7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina (19,9 mg, 0,053 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidina (27,5 mg, 0,101 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (XPhos Pd G2, 6,3 mg, 8,01 μmol) y carbonato de cesio (57,8 mg, 0,177 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (200,0 μl). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, HCl (4,0 N en 1,4-Dioxano) (1,0 ml, 4,00 mmol) se añadió seguido por MeOH (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para C₂₉H₂₇N₈ (M+H)⁺: m/z = 487,2; experimental: 487,2.

Ejemplo 49. 4-(4-(6-metil-3-(7-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)morfolina



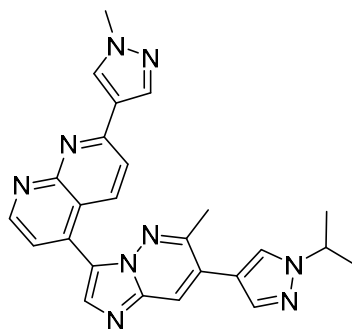
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 48, usando 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidina como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{30}H_{29}N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z = 517,2; experimental 517,1.

Ejemplo 50. 5-(7-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,8-naftiridina

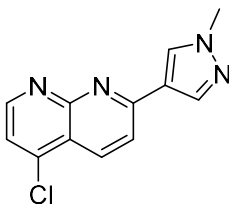


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 48, usando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidina como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{25}H_{24}N_9$ ($M+H$)⁺: m/z = 450,2; experimental 450,2. ^1H RMN (sal TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 51. 5-(7-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridina

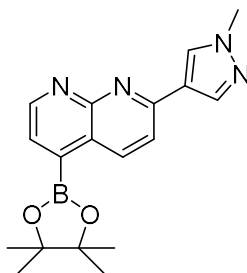


Etapla 1: 5-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridina



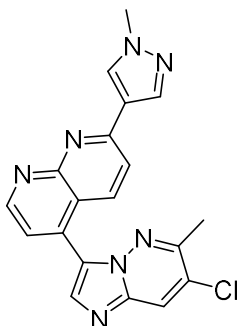
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 2,5-dicloro-1,8-naftiridina (506,3 mg, 2,54 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (558,9 mg, 2,69 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (611 mg, 0,529 mmol) y carbonato de cesio (2799 mg, 8,59 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-Dioxano (10,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (2,0 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂, luego 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (486,5 mg, 78%). LCMS calculado para C₁₂H₁₀ClN₄ (M+H)⁺ m/z = 245,1; experimental 245,1.

Etapla 2: 2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina



A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (407,2 mg, 1,604 mmol), acetato de potasio (453,7 mg, 4,62 mmol), 5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridina (304,2 mg, 1,243 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (214 mg, 0,262 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-dioxano (8,0 ml) por medio de jeringa. La mezcla se agitó a 105 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{18}H_{22}BN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z = 337,2; experimental 337,2.

Etapas 3: 5-(7-Cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridina



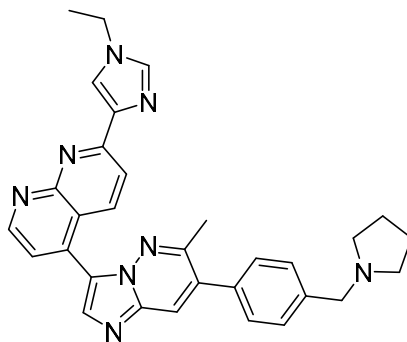
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 7-cloro-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (322,1 mg, 1,097 mmol, ver etapa 3 en el Ejemplo 1), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (179 mg, 0,220 mmol) y carbonato de cesio (1324 mg, 4,06 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Una solución de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina (418 mg, 1,243 mmol, ver etapa anterior 2)

en Se añadió 1,4-dioxano (8,0 ml) por medio de jeringa seguido por agua (3,0 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂, luego 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido (267,0 mg, 65%). LCMS calculado para C₁₉H₁₅ClN₇ (M+H)⁺ m/z = 376,1; experimental 376,1.

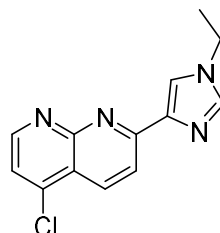
Etapas 4: 5-(7-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridina

A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 5-(7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,8-naftiridina (19,6 mg, 0,052 mmol), 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (26,3 mg, 0,111 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (XPhos Pd G2, 6,2 mg, 7,88 µmol) y carbonato de cesio (54,6 mg, 0,168 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (200,0 µl). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, HCl (4,0 N en 1,4-Dioxano) (1,0 ml, 4,00 mmol) se añadió seguido por MeOH (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para C₂₅H₂₄N₉ (M+H)⁺: m/z = 450,2; experimental: 450,2. ¹H RMN (sal TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (superposición, 2H), 4,59 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 52. 2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-5-(6-metil-7-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1,8-naftiridina

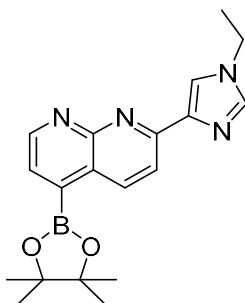


Etapa 1: 5-Cloro-2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridina



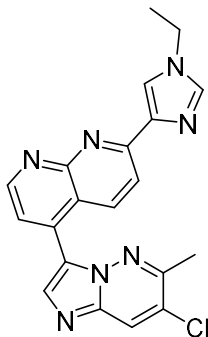
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 2,5-dicloro-1,8-naftiridina (956,8 mg, 4,81 mmol), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazole (1048 mg, 4,72 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1117 mg, 0,966 mmol) y carbonato de cesio (4788 mg, 14,70 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). 1,4-Dioxano (20,0 ml) se añadió por medio de jeringa, seguido por agua (3,0 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂, luego 15% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo (394,2 mg, 32%). LCMS calculado para C₁₃H₁₂ClN₄ (M+H)⁺ m/z = 259,1; experimental 259,1.

Etapa 2: 2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina



A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (515,0 mg, 2,028 mmol), acetato de potasio (496,8 mg, 5,06 mmol), 5-cloro-2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridina (394,2 mg, 1,524 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (258 mg, 0,315 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). 1,4-Dioxano (12,0 ml) se añadió por medio de jeringa. La mezcla se agitó a 105 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_{19}H_{24}BN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z = 351,2; experimental 351,2.

Etapas 3: 5-(7-Cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridina



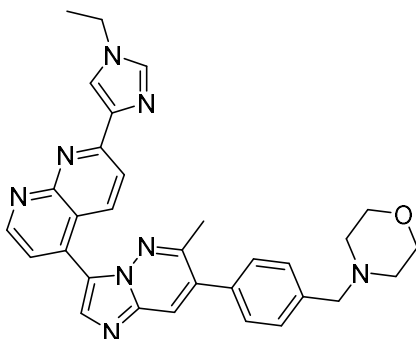
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 7-cloro-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (497,4 mg, 1,695 mmol, ver etapa 3 en el Ejemplo 1), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (253 mg, 0,310 mmol) y carbonato de cesio (1987 mg, 6,10 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Una solución

de 2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina (534 mg, 1,525 mmol, ver etapa anterior 2) en 1,4-Dioxano (12,0 ml) se añadió por medio de jeringa seguido por agua (3,0 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (40 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂, luego 0-15% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido (341,3 mg, 57%). LCMS calculado para C₂₀H₁₇ClN₇ (M+H)⁺ m/z = 390,1; experimental 390,1.

Etapas 4: 2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-5-(6-metil-7-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1,8-naftiridina

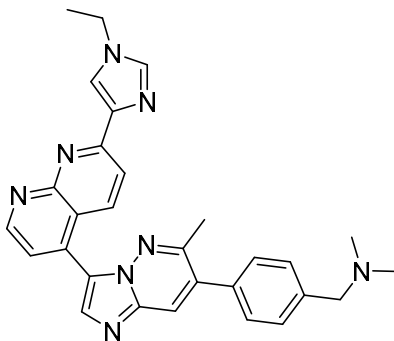
A un vial con tapa a rosca equipado con una barra de agitación magnética se añadieron 5-(7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridina (20,0 mg, 0,051 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina (26,4 mg, 0,092 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (XPhos Pd G2, 9,6 mg, 0,012 mmol) y carbonato de cesio (64,2 mg, 0,197 mmol). El vial se selló con un septo revestido de teflón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). Se añadió 1,4-dioxano (2,0 ml) por medio de jeringa, seguido por agua (200,0 µl). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, HCl (4,0 N en 1,4-Dioxano) (1,0 ml, 4,00 mmol) se añadió seguido por MeOH (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y luego se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado como su sal TFA. LCMS calculado para C₃₁H₃₁N₈ (M+H)⁺: m/z = 515,3; experimental: 515,3.

Ejemplo 53. 4-(4-(3-(7-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)morfolina



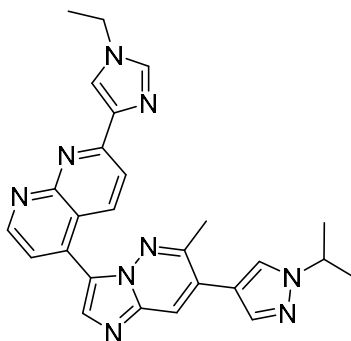
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, usando 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{31}H_{31}N_8O$ $(M+H)^+$: $m/z = 531,3$; experimental 531,3.

Ejemplo 54. 1-(4-(3-(7-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenil)N,N-dimetilmetanamina



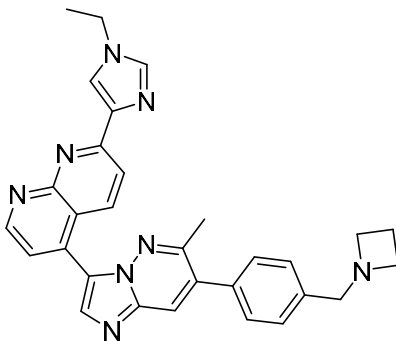
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, usando N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)metanamina en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{29}H_{29}N_8$ $(M+H)^+$: $m/z = 489,3$; experimental 489,3.

Ejemplo 55. 2-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-5-(7-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1,8-naftiridina



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, usando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{26}H_{26}N_9$ ($M+H$)⁺: m/z = 464,2; experimental 464,2. ¹H RMN (sal TFA, 600 MHz, DMSO) δ 9,26 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,52 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

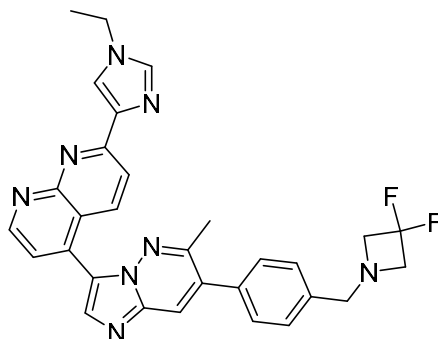
Ejemplo 56. 5-(7-(4-(Azetidin-1-ilmetil)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridina



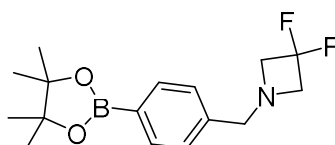
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidina en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{30}H_{29}N_8$ ($M+H$)⁺: m/z = 501,3; experimental

501,2.

Ejemplo 57. 5-(7-(4-((3,3-Difluoroazetidín-1-il)metil)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridina



Etapla 1: 3,3-Difluoro-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidina



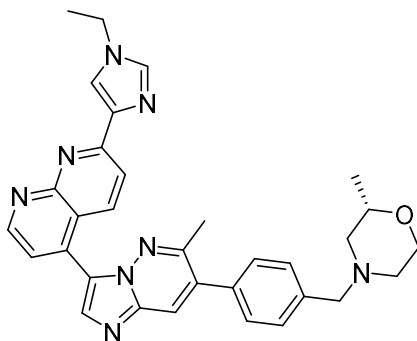
A una mezcla de 2-(4-(bromometil)fenil)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (102,6 mg, 0,345 mmol), Cs_2CO_3 (453,1 mg, 1,391 mmol) y 3,3-difluoroazetidina (HCl salt, 54,2 mg, 0,418 mmol) se añadió 1,4-dioxano (2,50 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 2: 5-(7-(4-((3,3-Difluoroazetidín-1-il)metil)fenil)6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridina

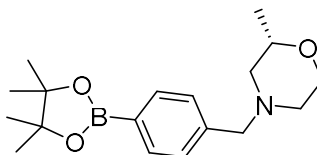
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, usando 3,3-difluoro-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidina en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LC-MS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_8$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 537,2; experimental 537,2. ^1H RMN (600 MHz, DMSO) δ 9,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,40z (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H),

7,46 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,13 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,66 (t, $J = 12,4$ Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 58. (S)-4-(4-(3-(7-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)-2-metilmorfolina



Etapa 1: 3, (S)-2-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina



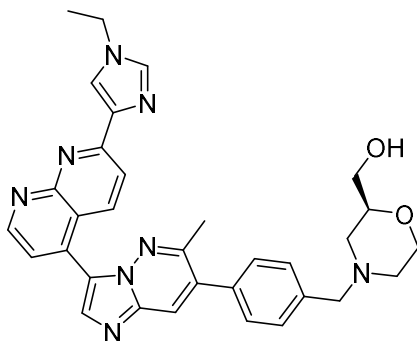
A una mezcla de 2-(4-(bromometil)fenil)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (115,6 mg, 0,389 mmol), Cs_2CO_3 (406,3 mg, 1,247 mmol) y (S)-2-metilmorfolina (47,8 mg, 0,473 mmol) se añadió 1,4-dioxano (2,50 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: (S)-4-(4-(3-(7-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)-2-metilmorfolina

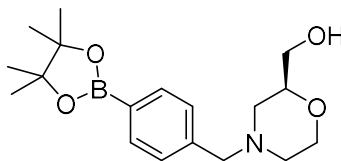
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, usando (S)-2-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LC-MS calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 545,3$; experimental 545,2. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,15 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 4,14 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,54 (superposición,

4H), 2,74 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,78 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 1,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 59. (S)-(4-(4-(3-(7-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)morfolin-2-il)metanol



Etapas 1: 3, (S)-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolin-2-il)metanol



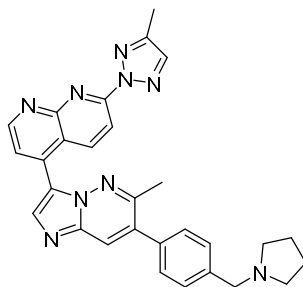
A una mezcla de 2-(4-(bromometil)fenil)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (115,6 mg, 0,389 mmol), Cs_2CO_3 (402,5 mg, 1,235 mmol) y (S)-morfolin-2-ilmetanol (54,8 mg, 0,468 mmol) se añadió 1,4-dioxano (2,50 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: (S)-(4-(4-(3-(7-(1-etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)morfolin-2-il)metanol

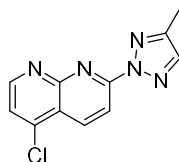
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, usando (S)-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolin-2-il)metanol en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LC-MS calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 561,3$; experimental 561,3. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,14 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,64 (br, 1H), 4,13 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H),

3,78 (m, 1H), 3,55 (superposición, 3H), 3,43 (superposición, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,82 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 60. 2-(4-Metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(6-metil-7-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1,8-naftiridina

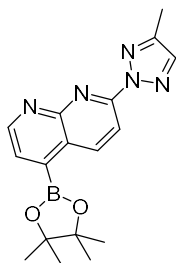


Etapas 1: 5-Cloro-2-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridina



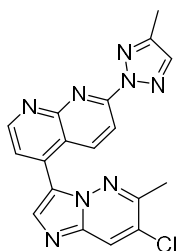
A un balón de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó 4-metil-2H-1,2,3-triazol (ENAMINA, 1 g, 12,03 mmol), Cs_2CO_3 (7,82 g, 24,07 mmol), y 5-cloro-2-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridina (1,61 g, 6,55 mmol, 54,5 % de rendimiento). A este matraz se añadieron 60 ml acetonitrilo. El matraz se selló con un septo de caucho y se añadieron 65 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución resultante se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), y se filtró a través de Celite y luego se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (50 g, 0-100% de EtOAc en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado como un sólido espumoso amarillo (1,61 g, 55% de rendimiento). LCMS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $m/z = 246,1$; experimental 246,1.

Etapas 2: 2-(4-Metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina



A un balón de 100 ml se cargó con una mezcla de 5-cloro-2-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridina (1,61 g, 6,55 mmol), acetato de potasio (1,286 g, 13,11 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,496 g, 9,83 mmol) y $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (0,532 g, 0,655 mmol). El matraz se selló, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). A este matraz se añadieron 60 ml de 1,4-Dioxano desgasificado. La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 100 ml DCM, y luego se filtró a través de Celite. El filtrado luego se concentró para proporcionar el producto bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 338,2; experimental: 338,1.

Etapas 3: 5-(7-Cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridina



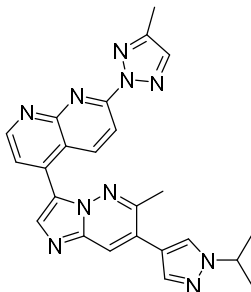
A un balón de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó, 2-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,8-naftiridina (1,608 g, 4,77 mmol), 7-cloro-3-yodo-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (Ejemplo 1, Etapa 3, 1 g, 3,41 mmol), $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (0,692 g, 0,852 mmol) y Cs_2CO_3 (3,88 g, 11,93 mmol). El matraz se selló, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno (este proceso se repitió un total de tres veces). A este matraz se añadieron 40 ml de 1,4-Dioxano desgasificado y 10 ml de agua desgasificada. La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura

ambiente y se diluyó con DCM, y luego se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (50 g, 0-100% de EtOAc en CH₂Cl₂, luego, 0-15% de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto deseado como un sólido marrón (0,68 g, 53%). LCMS calculado para C₁₈H₁₄ClN₈ (M+H)⁺: m/z = 377,1; experimental: 377,1.

Etapas 4: 2-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(6-metil-7-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1,8-naftiridina

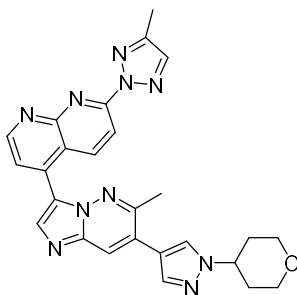
A un matraz de 25 ml se cargó 5-(7-cloro-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridina (200 mg, 0,531 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina (COMBI-BLOCKS, 152 mg, 0,531 mmol), Xphos Pd G2 (84 mg, 0,106 mmol) y fosfato de potasio tribásico (563 mg, 2,65 mmol). El matraz se lavó con N₂ durante 3 veces. Luego se añadieron 4 ml de 1,4-Dioxano desgasificado y 1 ml de agua desgasificada. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 20 ml de DCM y 5 ml de MeOH. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó usando LCMS prep (columna Waters Sunfire C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA 0,1%, a un caudal de flujo de 60 ml/min) para proporcionar el producto deseado. LCMS calculado para C₂₉H₂₈N₉ (M+H)⁺: m/z = 502,3; experimental: 502,4. ¹H RMN (sal TFA, 500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,29 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,41 – 8,26 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 4H), 4,47 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,55 – 3,32 (m, 2H), 3,17 (dt, *J* = 13,7, 6,7 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,02 – 1,80 (m, 2H).

Ejemplo 61. 5-(7-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridina



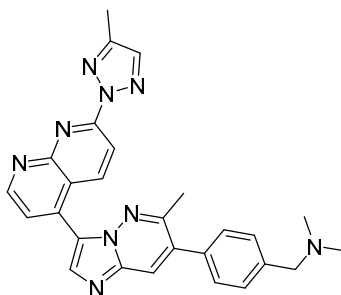
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 60, usando 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{24}H_{23}N_{10}$ (M+H)⁺: m/z = 451,2; experimental: 451,3. ¹H RMN (sal TFA, 600 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,25 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 8,29 – 8,23 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,58 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 62. 2-(4-Metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(6-metil-7-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1,8-naftiridina



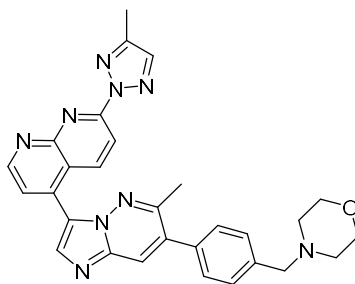
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 60, usando 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{26}H_{25}N_{10}O$ (M+H)⁺: m/z = 493,2; experimental: 493,3. ¹H RMN (sal TFA, 500 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,27 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,51 (tt, *J* = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 4,04 – 3,97 (m, 2H), 3,50 (dd, *J* = 11,0, 3,4 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 4H).

Ejemplo 63. N,N-dimetil-1-(4-(6-metil-3-(7-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenilo)metanamina



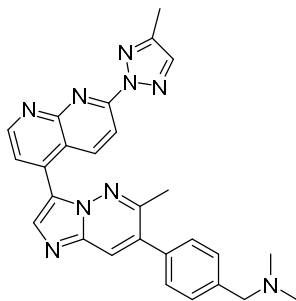
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 60, usando N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)metanamina en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{27}H_{26}N_9$ (M+H)⁺: m/z = 476,2; experimental: 476,4.

Ejemplo 64. 4-(4-(6-Metil-3-(7-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)morfolina



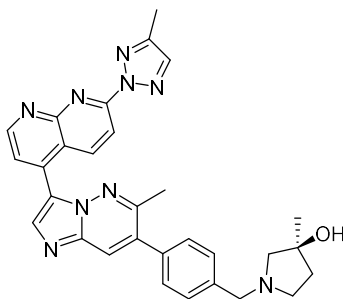
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 60, usando 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{29}H_{28}N_9O$ (M+H)⁺: m/z = 518,2; experimental: 518,2.

Ejemplo 65. N,N-dimetil-1-(4-(6-metil-3-(7-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)fenilo)metanamina

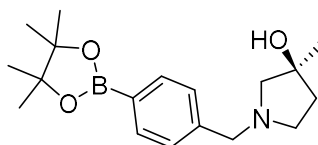


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 60, usando N,N-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilo)metanamina en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{27}H_{26}N_9$ (M+H)⁺: m/z = 476,2; experimental: 476,2. ¹H RMN (sal TFA, 600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,29 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,39 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,4 Hz, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

Ejemplo 66. (S)-3-metil-1-(4-(6-metil-3-(7-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)pirrolidin-3-ol



Etapas 1: 3, (S)-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-ol

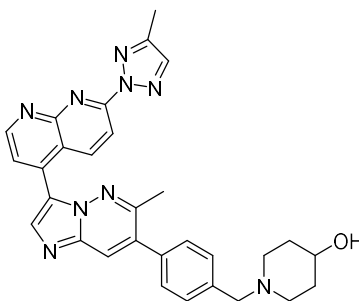


A una mezcla de 2-(4-(bromometil)fenil)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (115,6 mg, 0,389 mmol), Cs_2CO_3 (402,5 mg, 1,235 mmol) y (S)-3-metilpirrolidin-3-ol (39,4 mg, 0,389 mmol) se añadió 1,4-dioxano (2,50 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2: (S)-3-metil-1-(4-(6-metil-3-(7-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)pirrolidin-3-ol

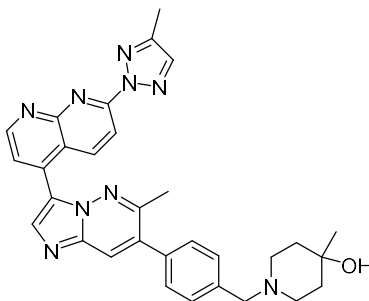
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 60, usando (S)-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidin-3-ol en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LCMS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_9\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 532,3$; experimental: 532,4. ^1H RMN (sal TFA, 600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ δ 10,38 (s, 1H), 9,29 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,34 – 8,28 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 4H), 4,55 – 4,47 (m, 2H), 4,39 (dd, $J = 12,8, 6,7$ Hz, 1H), 3,69 – 3,55 (m, 1H), 3,49 – 3,30 (m, 2H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,19 – 1,84 (m, 2H), 1,37 (s, 3H).

Ejemplo 67. 1-(4-(6-metil-3-(7-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)piperidin-4-ol

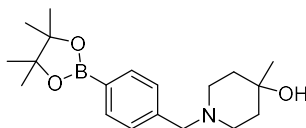


Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 60, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidin-4-ol en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{30}H_{30}N_9O$ (M+H)⁺: m/z = 532,3; experimental: 532,3. ¹H RMN (sal TFA, 600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,47 (s, 1H), 9,29 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,35 – 8,27 (m, 2H), 8,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H) 8,06 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,97 (brs, 1H), 3,27-3,20 (m, 2H), 3,09– 2,94 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,85 – 1,77 (m, 2H), 1,62 – 1,53(m, 1H).

Ejemplo 68. 4-metil-1-(4-(6-metil-3-(7-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)piperidin-4-ol



Etapas 1: 4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidin-4-ol



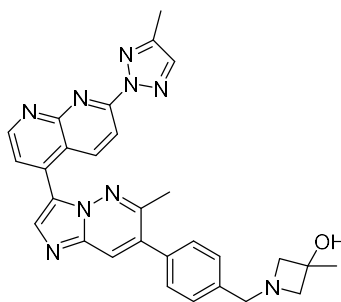
A un vial de 40 ml que contiene una barra de agitación se cargó 2-(4-(bromometil)fenil)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 1,684 mmol), 4-metilpiperidin-4-ol.HCl (AstaTech, 281 mg, 1,852 mmol) y carbonato de cesio (549 mg, 1,684 mmol). El vial se selló con una tapa a rosca y se lavó con N₂ tres veces. Luego se añadieron 8 ml acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de DCM y 5 ml de metanol. La solución diluida se filtró a través de Celite y se concentró

para proporcionar el producto bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculado para $C_{19}H_{31}BNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 332,3; experimental: 332,3.

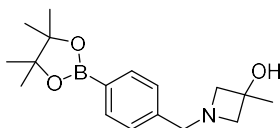
Etapa 2: 4-metil-1-(4-(6-metil-3-(7-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)piperidin-4-ol

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 60, usando 4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidin-4-ol en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{31}H_{32}N_9O$ (M+H)⁺: m/z = 546,3; experimental: 546,4. ¹H RMN (sal TFA, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 1H), 9,29 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,34 – 8,28 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 4H), 4,43 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,39 – 3,13 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,81 – 1,64 (m, 4H), 1,20 (s, 3H).

Ejemplo 69. 3-metil-1-(4-(6-metil-3-(7-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)azetidín-3-ol



Etapa 1: 3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidín-3-ol



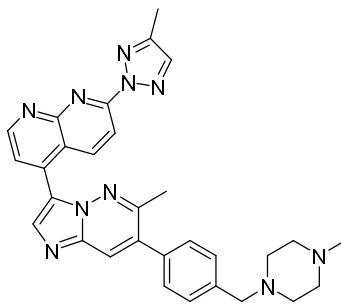
A un vial de 40 ml que contiene una barra de agitación se cargó 2-(4-(bromometil)fenil)4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (500 mg, 1,684 mmol), 3-metilazetidín-3-ol·HCl (AstaTech, 229 mg, 1,852 mmol) y carbonato de cesio (549 mg, 1,684 mmol). El vial se selló con una tapa a rosca y se lavó con N₂ tres veces.

Luego se añadieron 8 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de DCM y 5 ml de metanol. La solución diluida se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar el producto bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS calculado para $C_{17}H_{27}BNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 304,2; experimental: 304,3.

Etapas 2: 3-metil-1-(4-(6-metil-3-(7-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1,8-naftiridin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)azetidín-3-ol

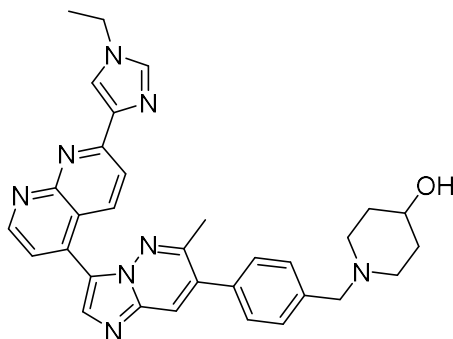
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 60, usando 3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)azetidín-3-ol en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{29}H_{28}N_9O$ (M+H)⁺: m/z = 518,2; experimental: 518,4.

Ejemplo 70. 2-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(6-metil-7-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-1,8-naftiridina



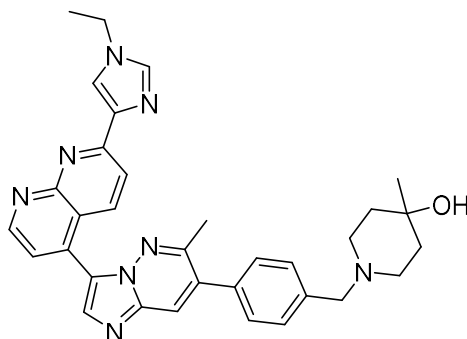
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 60, usando 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperazina en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LCMS calculado para $C_{30}H_{31}N_{10}$ (M+H)⁺: m/z = 531,3; experimental: 531,1. ¹H RMN (sal TFA, 600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 8,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,07 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 71. 1-(4-(3-(7-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)piperidin-4-ol



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidin-4-ol en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{32}H_{33}N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z = 545,3; experimental 545,3.

Ejemplo 72. 1-(4-(3-(7-(1-Etil-1H-imidazol-4-il)-1,8-naftiridin-4-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-7-il)bencil)-4-metilpiperidin-4-ol



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 52, usando 4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidin-4-ol en lugar de 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina como el material de partida. LC-MS calculado para $C_{33}H_{35}N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z = 559,3; experimental 559,3.

Ejemplo A. Ensayo HTRF ALK2

ALK2 (aa 147-extremo) se obtuvo de Biociencias BPS. Los ensayos enzimáticos se realizaron en placas de poliestireno blancas de 384 pocillos en un volumen final

de 8 μ l. Los inhibidores se diluyeron en forma seriada en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de la adición de los otros componentes de reacción. Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C en el buffer de ensayo (HEPES 50 mM, pH 7,0, glicerol 10%, Brij50 0,01%, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, DTT 5 mM y BSA 0,01%), que contiene 50 nM de LANCE Ultra ULight™ -ADN Topoisomerasa 2-alfa péptido (Perkin Elmer TRF0130), y 3 μ M de ATP. La concentración final de DMSO en el ensayo fue 1% y la concentración de enzima fue de 0,5 nM para ALK2. Se dejó que las reacciones continuaran durante 2 horas para ALK2, después de lo cual, la reacción se inactivó mediante la adición de EDTA a una concentración final de 20 mM junto con el anticuerpo LANCE Ultra Europio-anti-fosfo-ADN Topoisomerasa 2-alfa (Thr1342) 1,5 nM (Perkin Elmer TRF0218). La reacción se incubó a 25 °C durante 1 hora y se leyó en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech). La determinación de IC_{50} se realizó mediante el ajuste del porcentaje de actividad de control versus el logaritmo de la concentración de inhibidor usando el software IDBS XLFit y GraphPad Prism 5,0.

Los compuestos de la presente descripción, como se ejemplifica en los Ejemplos, mostraron los valores de IC_{50} en los siguientes rangos: + = $IC_{50} \leq 1$ nM; ++ = 1 nM < $IC_{50} \leq 5$ nM; +++ = 5 nM < $IC_{50} \leq 100$ nM, ++++ = $IC_{50} > 100$ nM.

Tabla 1

Ejemplo #	IC_{50} ALK2 (nM)
1	+
2	+
3	+++
4	+++
5	+++
6	+
7	+
8	++
9	+
10	++
11	+

12	+++
13	+++
14	++
15	++
16	++
17	++++
18	++
19	++
20	++
21	+++
22	+
23	+++
24	+++
25	++
26	+++
27	+
28	+++
29	+
30	+++
31	++++
32	+++
33	+++
34	+++
35	++
36	+
37	+
38	+
39	++
40	+
41	++
42	++
43	++

44	++
45	++
46	+++
47	++
48	+
49	+
50	+
51	++
52	+
53	++
54	+
55	++
56	++
57	++
58	+
59	++
60	++
61	++
62	+
63	++
64	++
65	++
66	+
67	+
68	+
69	++
70	++
71	++
72	+

Ejemplo B. Ensayo celular ALK2

Las células HeLa se cultivan en medios MEM con FBS 10%. La BMP-7 humana recombinante se obtiene de R&D Systems (cat # 354-BP) y el kit fosfo SMAD1 (S463/S465) HTRF se adquiere de Cisbio (63ADK062PEH). Las células HeLa se siembran en placas en una placa de fondo plano de 96 pocillos a razón de 50,000 células por pocillo y se incuban durante la noche. Al día siguiente, se elimina el medio y se añaden 50 µl de medio completo fresco. Se añaden 5 µl de compuesto a las células (concentración final 3 µM al máximo) y se incuban durante 60 minutos a 37 °C. Se añaden 200 ng/ml de BMP-7 y se incuban durante 30 minutos a 37 °C. Después de la incubación, se elimina el medio, se lavan 2x PBS y se procesan con un kit HTRF de acuerdo con las instrucciones del kit Cisbio HTRF para medir el Fosfo SMAD1 (S463/S465). Finalmente, tanto el donante como el aceptor se añaden en placas de 384 pocillos y se incuban a temperatura ambiente durante la noche y la señal de HTRF se mide a través de Pherastar al día siguiente.

Varias modificaciones de la presente descripción, además de las descritas en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Dichas modificaciones también se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, que incluye, sin limitación, todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en la presente solicitud se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.