

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 771**

51 Int. Cl.:

C07D 471/14	(2006.01) A61P 1/16	(2006.01)
C07D 471/22	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
C07D 491/22	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
C07D 495/14	(2006.01)	
C07D 498/14	(2006.01)	
A61K 31/519	(2006.01)	
A61K 31/4375	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
C07D 471/20	(2006.01)	
C07D 498/22	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2013 E 20192679 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 3822273**

54 Título: **Compuestos tricíclicos sustituidos como inhibidores de FGFR**

30 Prioridad:

13.06.2012 US 201261659245 P
21.08.2012 US 201261691463 P
20.12.2012 US 201261740012 P
08.03.2013 US 201361774841 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 984 771 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos tricíclicos sustituidos como inhibidores de FGFR

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos tricíclicos, y composiciones farmacéuticas que incluyen los mismos, que son inhibidores de una o más enzimas de FGFR, para su uso en el tratamiento del cáncer.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los Receptores del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR) son receptores tirosín cinasas que se unen a los ligandos del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF). Hay cuatro proteínas FGFR (FGFR1-4) que se pueden unir a los ligandos y están involucrados en la regulación de muchos procesos fisiológicos incluyendo el desarrollo tisular, angiogénesis, cicatrización de heridas y regulación metabólica. Con la unión al ligando, los receptores sufren la dimerización y fosforilación que conducen a la estimulación de la actividad de proteína cinasa y reclutamiento de muchas proteínas de acoplamiento intracelular. Estas interacciones facilitan la activación de una disposición de vías de señalización intracelular incluyendo Ras-MAPK, AKT-PI3K y fosfolipasa C que son importantes para el crecimiento, proliferación y supervivencia celular (Revisado en Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005). La activación aberrante de esta vía a través de la sobreexpresión de los ligandos del FGF o FGFR o mutaciones activantes en los FGFRs puede conducir al desarrollo, progresión y resistencia del tumor a las terapias convencionales para el cáncer. En el cáncer humano se han descrito alteraciones genéticas incluyendo la amplificación genética, traslocaciones cromosómicas y mutaciones somáticas que conducen a la activación del receptor independiente del ligando. La secuenciación de DNA a gran escala de miles de muestras tumorales ha revelado que los componentes de la vía FGFR están entre los más frecuentemente mutados en el cáncer humano. Muchas de estas mutaciones activantes son idénticas a las mutaciones de la línea germinal que conducen a síndromes de displasia esquelética. Los mecanismos que conducen a la señalización aberrante dependiente de ligando en la enfermedad humana incluyen la sobreexpresión de los FGFs y cambios en la escisión de FGFR que conducen a receptores con capacidades más promiscuas de unión a ligando (Revisado en Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Por lo tanto, el desarrollo de inhibidores dirigidos a FGFR puede ser útil en el tratamiento clínico de enfermedades que tienen actividad de FGF o FGFR elevada.

Los tipos de cáncer en los cuales los FGF/FGFRs están implicados incluyen, pero no se limitan a: carcinomas (p.ej., vejiga, mama, cervical, colorrectal, endometrial, gástrico, cabeza y cuello, riñón, hígado, pulmón, ovárico, prostático); neoplasias hematopoyéticas (p.ej., mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de linfocitos T en adultos, leucemia mielógena aguda, linfoma no Hodgkin, neoplasias mieloproliferativas y Macroglobulinemia de Waldenström); y otras neoplasias (p.ej., glioblastoma, melanoma y rabdosarcoma). Además de un papel en las neoplasias oncogénicas, la activación del FGFR también se ha implicado en trastornos esqueléticos y condrocíticos incluyendo, pero no limitados a, síndromes de acondroplasia y craniosinostosis.

La WO 2006/124731 describe algunos compuestos tricíclicos que son inhibidores de las proteínas quinasas. Hay una necesidad continua para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades, y los inhibidores de FGFR descritos en la presente ayudan a abordar esta necesidad.

45 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige a inhibidores de una enzima de FGFR para su uso en el tratamiento del cáncer, endonde el inhibidor de una enzima de FGFR se administra en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, como se define en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

50 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se dirige a inhibidores de una enzima de FGFR para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el inhibidor de una enzima de FGFR se administra en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, en donde:

a) el inhibidor de una enzima de FGFR se selecciona de:

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-

pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(4-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 5 d]pirimidin-8-il]metil]piperazin-1-il)propanenitrilo;
 1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-
 il]metil]piperidina-4-carbonitrilo;
 (3S)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-
 10 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-
 15 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 20 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-piridin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 25 d]pirimidin-2-ona;
 8-[2-(dietilamino)etil]-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidina-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 30 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-metoxiazetidina-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 35 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidina-2,8-diona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclobutano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclopentano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 40 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,3,5,6,6',7'-hexahidrospiro[piran-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-6',7'-dihidrospiro[piperidina-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-
 ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(morfolin-4-ilmetil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-
 naftiridin-8-ona;
 45 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 1-[[7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-2-
 50 il]metil]piperidina-4-carbonitrilo;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-
 pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-
 pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(2-morfolin-4-iletel)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-
 55 naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 60 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 65 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-

d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-pirazin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-3-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-idroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(2-fluorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-propil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;

- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 5 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetraidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-fluoro-N-isopropilbenzamida;
- 10 N-ciclopropil-3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetraidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-fluorobenzamida;
- 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetraidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-N-etil-2-fluorobenzamida;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 15 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 20 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-idroxiacetidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetraidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
- 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-fluoroacetidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetraidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
- 25 1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetraidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]azetidina-3-carbonitrilo;
- (3R)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetraidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
- 30 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroacetidin-1-il)etil]-1-(2-idroxietyl)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 35 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 40 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 45 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 50 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(piridin-3-iloxi)metil]-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-idroxietyl)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 55 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 60 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetraidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 65 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetraidro-2H-

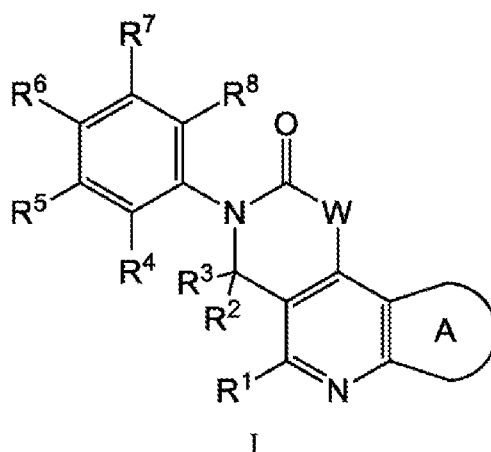
pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-[2-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-
 5 il]etil]azetidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[2-(3-fluoroazetidina-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona; y
 10 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente; y

b) el uno o más agentes farmacéuticos adicionales se seleccionan entre:

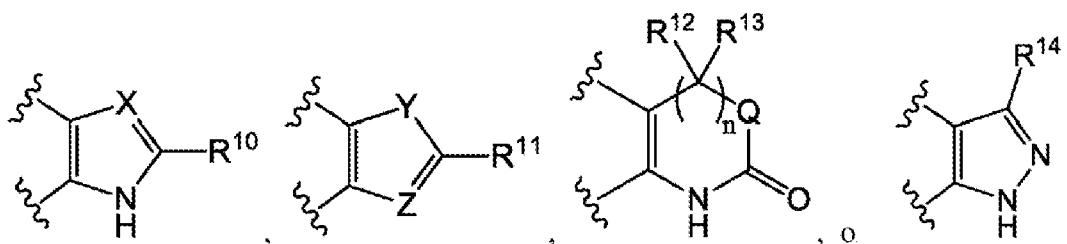
- i) agentes antihormonales;
- ii) inhibidores o anticuerpos contra EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, o Flt-3 y contra proteínas quinasas de fusión asociadas al cáncer;
- 20 iii) agentes contra la quinasa PI3;
- iv) inhibidores de mTOR;
- v) agentes alquilantes;
- vi) dobles a base de platino en donde los dobles se seleccionan entre: cisplatino o carboplatino más gemcitabina; cisplatino o carboplatino más docetaxel; cisplatino o carboplatino más paclitaxel; y cisplatino o carboplatino más pemetrexed;
- 25 vii) antimetabolitos;
- viii) agentes citotóxicos en donde los agentes citotóxicos se seleccionan entre: navelbino, CPT-11, capecitabina, relaxafina, ciclofosfamida, ifosamida, droloxafina, epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyéticos;
- 30 ix) fármacos inmunoterápicos;
- x) agentes terapéuticos de anticuerpos contra moléculas costimuladoras;
- xi) vacunas contra el cáncer; y
- 35 xii) vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones, etopósido o tenipósido.

Inhibidores de FGFR adicionales divulgados en la presente son los compuestos de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente del mismo, en donde:

W es NR⁹, O o CR¹⁷R¹⁸;
 el anillo A es:



X es CR¹⁵ o N;
Y es NR¹⁶, O o S;
Z es N o CH;
Q está ausente, O, NR^{16a}, o CR^{12a}R^{13a};
n es 0 o 1, en donde cuando n es 0 entonces Q no está ausente;
R¹ es H, NR^AR^B, halo y C₁₋₃ alquilo;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de H, CN, C(O)NR^cR^{cd}, y C₁₋₇ alquilo, en donde dicho C₁₋₇ alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OR^a, CN, NR^cR^d, y C(O)NR^cR^d; o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de cicloalquilo de 3-7 miembros o un anillo de heterocicloalquilo de 4-7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, 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;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, 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(=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 C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, 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}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})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};

R⁹ es H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros C₆₋₁₀ aril-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ aril-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquil-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo y (heterocicloalquilo de 3-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{9a};

cada R^{9a} se selecciona independientemente de Cy¹, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)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 dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno y C₂₋₆ alquino están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy¹, halo, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)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};

R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^{12a}, R^{13a}, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁷, y R¹⁸ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}; en donde dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{10a};

cada R^{10a} se selecciona independientemente de Cy², halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ haloalquilo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno y C₂₋₆ alquino están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², halo, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3},

$$\begin{aligned} &\text{OC(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}, \quad \text{C(=NR}^{\text{e3}}\text{)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}, \quad \text{NR}^{\text{c3}}\text{C(=NR}^{\text{e3}}\text{)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}, \quad \text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}, \quad \text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)R}^{\text{b3}}, \quad \text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)OR}^{\text{a3}}, \\ &\text{NR}^{\text{c3}}\text{C(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}, \quad \text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)R}^{\text{b3}}, \quad \text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b3}}, \quad \text{NR}^{\text{c3}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}, \quad \text{S(O)R}^{\text{b3}}, \quad \text{S(O)NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}, \quad \text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b3}}, \quad \text{y} \\ &\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{d3}}. \end{aligned}$$

o R¹² y R¹³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, halo, N, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

o R^{12a} y R^{13a} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, halo, N, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, en donde dicho C₁₋₆ alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, y S(O)₂NR^{c3}R^{d3}.

o R^{17} y R^{18} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^2 , C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, N, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^2 , halo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

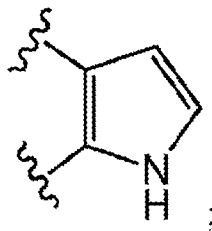
R¹⁶ y R^{16a} se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, aril-C₁₋₄ alquilo, cicloalquil-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, e donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, aril-C₁₋₄ alquilo, cicloalquil-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy³, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, N, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, en donde dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo y C₂₋₆ alquinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy³, halo, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4} OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, y S(O)₂NR^{c4}R^{d4}.

R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinoilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, en donde dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinoilo, C₆₋₁₀ arilo, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄, alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi;

Cy¹ y Cy² se seleccionan cada uno independientemente de arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionado de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}; en donde dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, y heterocicloalquilo de 3-10 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆, haloalquilo CN, NO₂, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, OC(O)R^{b5}, OC(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}.

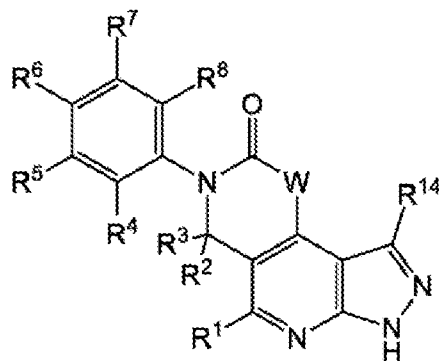
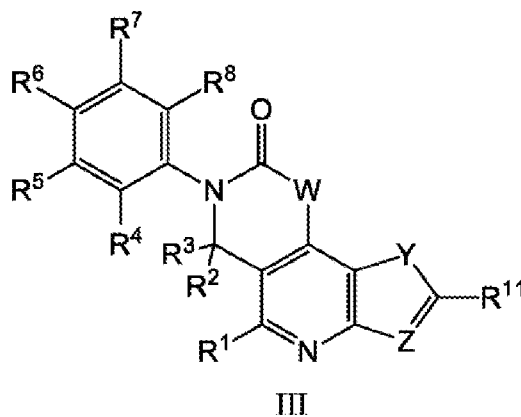
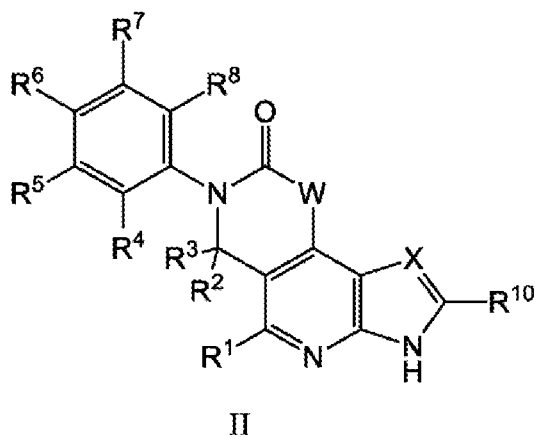
NR^{c5}(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, y S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, cada R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, y R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, y R^{d5} se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, o (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C₆₋₁₀ arilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 3-10 miembros)-C₁₋₄ alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}; o cualquier R^c y R^d junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₁₋₆ haloalquilo, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, en donde dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}; o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₁₋₆ haloalquilo, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}; o cualquier R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo y heteroarilo de 5-6 miembros, C₁₋₆ haloalquilo, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}; o cualquier R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₁₋₆ haloalquilo, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S(O)NR^{c6}R^{d6}, S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂R^{b6}, NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}, y S(O)₂NR^{c6}R^{d6}; o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₁₋₆ haloalquilo, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, C(O)R^{b6}, C(O)NR^{c6}R^{d6}, C(O)OR^{a6}, OC(O)R^{b6}, OC(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)R^{b6}, NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(O)OR^{a6}, C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}, S(O)R^{b6}, S

C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, C_{6-10} arilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NRC^6C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, y $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-7 miembros, C_{6-10} arilo y heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, CN, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NRC^6C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, and $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, cada R^{e1} , R^{e3} , y R^{e5} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo, CN, OR^{a6} , SR^{b6} , $S(O)_2R^{b6}$, $C(O)R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, y $C(O)NR^{c6}R^{d6}$; cada R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , y R^{d6} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquino, en donde dicho C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquino, está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}$ alquilo)amino, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi; o cualquier R^{c6} y R^{d6} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}$ alquilo)amino, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi; y cada R^{e6} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} y CN; siempre que cuando el anillo A sea

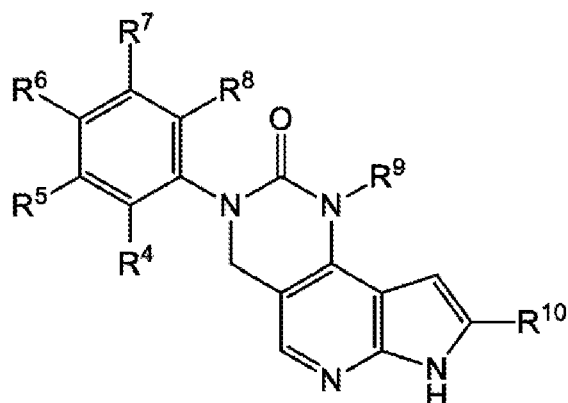


W es NR^9 ;
 R^1 , R^2 , R^3 son cada uno H; y
 R^9 es C_{1-6} alquilo;
 entonces por lo menos cuatro de R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son distintos de H.

Inhibidores de FGFR adicionales divulgados en la presente son los compuestos de Fórmula II, III o IV:

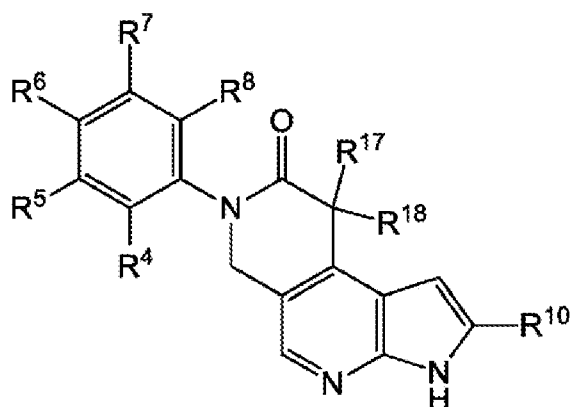


Inhibidores de FGFR adicionales divulgados en la presente son los compuestos de Fórmula IIa:



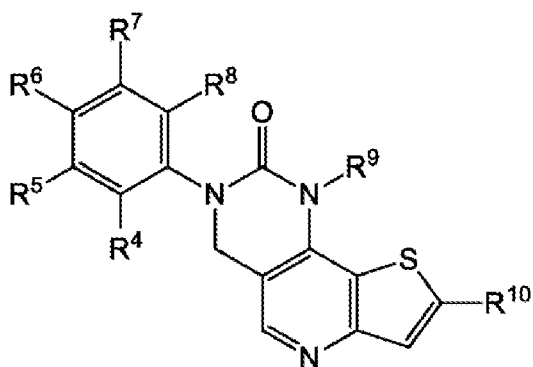
IIa.

Inhibidores de FGFR adicionales divulgados en la presente son los compuestos de Fórmula IIb:



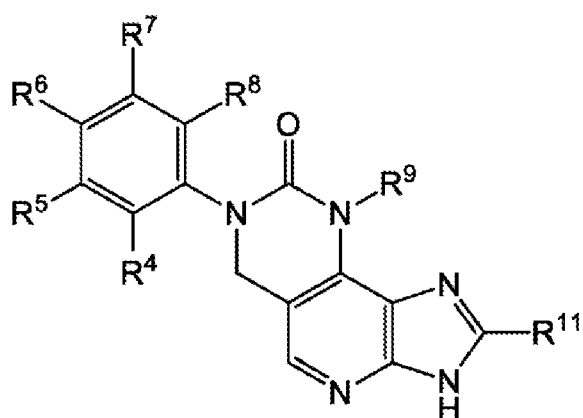
IIb.

Inhibidores de FGFR adicionales divulgados en la presente son los compuestos de Fórmula IIIa:



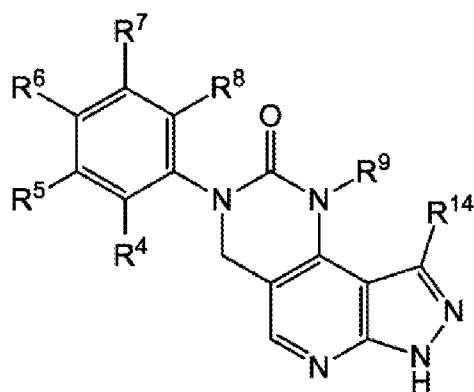
IIIa.

Inhibidores de FGFR adicionales divulgados en la presente son los compuestos de Fórmula IIIb:



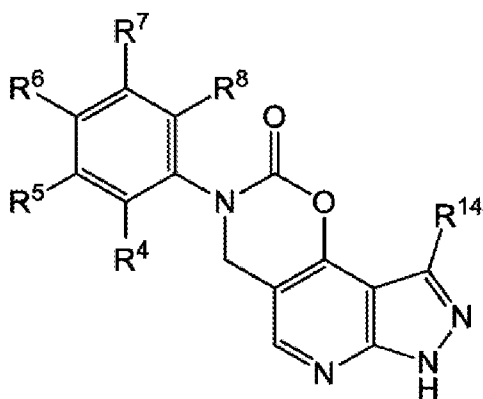
IIIb.

Inhibidores de FGFR adicionales divulgados en la presente son los compuestos de Fórmula IVa:



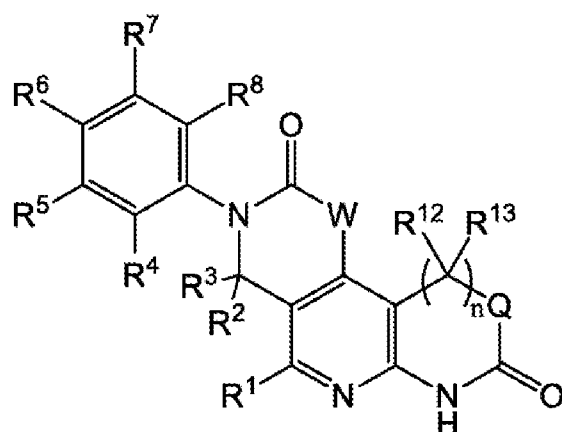
IVa.

Inhibidores de FGFR adicionales divulgados en la presente son los compuestos de Fórmula IVb:



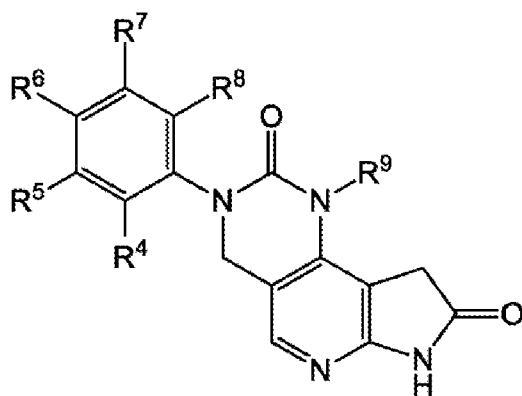
IVb.

Inhibidores de FGFR adicionales divulgados en la presente son los compuestos de Fórmula V:



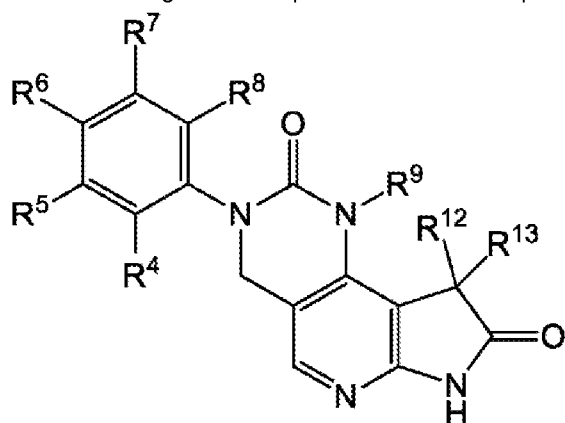
V.

Inhibidores de FGFR adicionales divulgados en la presente son los compuestos de Fórmula Va:



Va.

Inhibidores de FGFR adicionales divulgados en la presente son los compuestos de Fórmula Vb:



Vb.

Se aprecia además que ciertos rasgos de la invención, los cuales son, por claridad, descritos en el contexto de representaciones separadas, también pueden proporcionarse en una sola representación. A la inversa, varios rasgos de la invención los cuales son, para brevedad, descritos en el contexto de una sola representación, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación idónea.

En varios lugares en la presente especificación, los sustituyentes de los compuestos de la invención se muestran en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada combinación

individual de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "C₁₋₆ alquil" pretende específicamente mostrar de forma individual metil, etil, C₃ alquil, C₄ alquil, C₅ alquil, y C₆ alquil.

En varios lugares en la presente especificación se describen varios anillos aril, heteroaril, cicloalquil, y heterocicloalquil. A menos que se especifique otra cosa, estos anillos pueden estar unidos al resto de la molécula en cualquier miembro del anillo según lo permita la valencia. Por ejemplo, el término "un anillo piridín" puede referirse a un anillo piridin-2-il, piridin-3-il, o piridin-4-il.

El término "n-miembros" donde n es un número entero describe típicamente el número de átomos formadores de anillo en una fracción donde el número de átomos formadores de anillo es n. Por ejemplo, piperidinil es un ejemplo de un anillo heterocicloalquil de 6-miembros pirazolil es un ejemplo de un anillo heteroaril de 5-miembros, piridil es un ejemplo de un anillo heteroaril de 6-miembros y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquil de 10-miembros.

Para los compuestos de la invención en los cuales una variable aparece más de una vez, cada variable puede tener una fracción diferente seleccionada independientemente a partir del grupo que define la variable. Por ejemplo, donde se describe que una estructura tiene dos grupos R que estén simultáneamente presentes en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes fracciones seleccionados independientemente a partir del grupo definido por R.

Tal como se usa aquí, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido.

Tal como se usa aquí, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo no hidrógeno. Debe comprenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.

Tal como se usa aquí, el término "C_{i-j}", donde i y j son números enteros, empleados en combinación con un grupo clínico, designa un rango del número de átomos de carbono en el grupo químico definiendo i-j el rango. Por ejemplo, C₁₋₆ alquil se refiere a un grupo alquil que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.

Tal como se usa aquí, el término "alquil", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarburo que puede ser una cadena simple o ramificada. En algunas representaciones, el grupo alquil contiene 1 a 7, 1 a 6, 1 a 4, o 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de fracciones alquil incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, *sec*-butil, *tert*-butil, n-pentil, 2-metil-1-butil, 3-pentil, *n*-hexil, 1,2,2-trimetilpropil, *n*-heptil, y similares. En algunas representaciones, el grupo alquil es metil, etil o propil.

Tal como se usa aquí, "alquenil", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquil que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. En algunas representaciones, la fracción alquenil contiene 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenil incluyen, pero no se limitan a, etenil, n-propenil, isopropenil, n-butenil, *sec*-butenil, y similares.

Tal como se usa aquí, "alquinil", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquil que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquinil incluyen, pero no se limitan a, etinil, propin-1-il, propin-2-il, y similares. En algunas representaciones, la fracción alquinil contiene 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa aquí, "halo" o "halógeno", empleado solo o en combinación con otros términos, incluye flúor, cloro, bromo, y yodo. En algunas representaciones, halo es F o Cl.

Tal como se usa aquí, el término "haloalquil", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquil que tiene toda la valencia de sustituyentes de átomos de halógeno, los cuales pueden ser el mismo o diferentes. En algunas representaciones, los átomos de halógeno son átomo de flúor. En algunas representaciones, el grupo alquil tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos haloalquil incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅, y similares.

Tal como se usa aquí, el término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquil. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (p.ej., n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares. En algunas representaciones, el grupo alquil tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa aquí, "haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-(haloalquil). En algunas representaciones, el grupo alquil tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es -OCF₃.

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

Tal como se usa aquí, el término "alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquil). En algunas representaciones, el grupo alquil tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino (p.ej., n-propilamino e isopropilamino), y similares.

Tal como se usa aquí, el término "dialquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -N(alquil)₂. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino, dipropilamino (p.ej., di(n-propil)amino) y di(isopropil)amino) y similares. En algunas representaciones, el grupo alquil tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa aquí, el término "alquiltio", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -S-alquil. En algunas representaciones, el grupo alquil tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa aquí, el término "cicloalquil", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un hidrocarburo cíclico no aromático incluyendo grupos alquil y alquencil ciclizados. Los grupos cicloalquil pueden incluir sistemas de anillo (p.ej., teniendo 2, 3, o 4 anillos fusionados, en puente o en espiral). También en la definición de cicloalquil se incluyen fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos (p.ej., anillos aril o heteroaril) fusionados (es decir que tienen un enlace en común con) el anillo cicloalquil, por ejemplo, derivados benzo de ciclopentano, ciclohexeno, ciclohexano, y similares, o derivados pirido de ciclopentano o ciclohexano. Los átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquil pueden ser opcionalmente sustituidos por oxo. Los grupos cicloalquil también incluyen cicloalquilidenos. El término "cicloalquil" también incluye grupos cicloalquil de barrera (p.ej., fracciones hidrocarburo cíclicas no aromáticas que contienen al menos un carbono de barrera, como adamantan-1-il) y grupos espirocicloalquil (p.ej., fracciones de hidrocarburo no aromáticas que contienen al menos dos anillos fusionados en un solo átomo de carbono, tal como espiro[2.5]octano y similares). En algunas representaciones, el grupo cicloalquil tiene 3 a 10 anillos miembros, o 3 a 7 anillos miembros. En algunas representaciones, el grupo cicloalquil es monocíclico o bicíclico. En algunas representaciones, el grupo cicloalquil es monocíclico. En algunas representaciones, el grupo cicloalquil es un grupo cicloalquil C3-7 monocíclico. Ejemplos de grupos cicloalquil incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentenil, ciclohexenil, ciclohexadienil, cicloheptatrienil, norbornil, norpinil, norcarnil, tetrahidronaftalenil, octahidronaftalenil, indanil, y similares. En algunas representaciones, el grupo cicloalquil es ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil o ciclohexil.

Tal como se usa aquí, el término "cicloalquilalquil", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -S-alquil. En algunas representaciones, el grupo alquil contiene 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1 átomo de carbono. En algunas representaciones, la porción alquil es metileno. En algunas representaciones, el grupo cicloalquil tiene 3 a 10 anillos miembros, o 3 a 7 anillos miembros. En algunas representaciones, el grupo cicloalquil es monocíclico o bicíclico. En algunas representaciones, el grupo cicloalquil es monocíclico. En algunas representaciones, el grupo cicloalquil es un grupo cicloalquil C3-7 monocíclico.

Tal como se usa aquí, el término "heterocicloalquil", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a anillo no aromático o sistema de anillos, el cual puede opcionalmente contener uno o más grupos alquencil o alquencileno como parte de la estructura del anillo, la cual tiene al menos un miembro heteroátomo del anillo seleccionado independientemente a partir de nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo. Los grupos heterocicloalquil pueden incluir sistemas de anillo mono o policíclico (p.ej., tener 2, 3 o 4 anillos fusionados, en puente o espiral). En algunas representaciones, el grupo heterocicloalquil es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, azufre y oxígeno. También se incluyen en la definición de heterocicloalquil fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos (p.ej., anillos aril o heteroaril) fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) el anillo heterocicloalquil no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina y similares. Los grupos heterocicloalquil también pueden incluir grupos heterocicloalquil de barrera (p.ej., una fracción heterocicloalquil que contiene al menos un átomo de barrera, tal como azaadamantan-1-il y similares) y los grupos espiroheterocicloalquil (p.ej., una fracción heterocicloalquil que contiene al menos dos anillos fusionados en un solo átomo, tal como [1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-N-il] y similares). En algunas representaciones, el grupo heterocicloalquil tiene 3 a 10 átomos formadores de anillo, 4 a 10 átomos formadores de anillo, o 3 a 8 átomos formadores de anillo. En algunas representaciones, el grupo heterocicloalquil tiene 2 a 20 átomos de carbono, 2 a 15 átomos de carbono, 2 a 10 átomos de carbono, o 2 a 8 átomos de carbono. En algunas representaciones, el grupo heterocicloalquil contiene 1 a 5 heteroátomos, 1 a 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos, o 1 a 2 heteroátomos. Los átomos de carbono o heteroátomos en los anillos del grupo heterocicloalquil pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo, N-óxido o sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno puede cuaternizarse. En algunas representaciones, la porción heterocicloalquil es un grupo heterocicloalquil C2-7 monocíclico. En algunas representaciones, el grupo heterocicloalquil es un anillo morfolino, anillo pirrolidina, anillo piperazina, anillo piperidina, anillo tetrahidropirán, tetrahiropiridina, anillo azetidina o anillo tetrahidrofuran.

Tal como se usa aquí, el término "heterocicloalquilalquil", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula heterocicloalquil-alquil-. En algunas representaciones, el grupo alquil contiene 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1 átomo de carbono. En algunas representaciones, la porción alquil es metileno. En algunas

representaciones, el grupo heterocicloalquil tiene 3 a 10 anillos miembros, 4 a 10 anillos miembros, o 3 a 7 anillos miembros. En algunas representaciones, el grupo heterocicloalquil es monocíclico o bicíclico. En algunas representaciones, el grupo heterocicloalquil es monocíclico. En algunas representaciones, el grupo heterocicloalquil es un grupo heterocicloalquil C2-7 monocíclico.

Tal como se usa aquí, el término "aril", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una fracción hidrocarbonada aromática monocíclica o policíclica (p.ej., con 2 anillos fusionados), tal como, pero no limitado a, fenil, 1-naftil, 2-naftil, y similares. En algunas representaciones, los grupos aril tiene entre 6 y 10 átomos de carbono o 6 átomos de carbono. En algunas representaciones, el grupo aril es un grupo monocíclico o bicíclico. En algunas representaciones, el grupo aril es fenil o naftil.

Tal como se usa aquí, el término "arilalquil", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -aril-alquil. En algunas representaciones, la porción aril tiene 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1 átomo de carbono. En algunas representaciones, la porción alquil es metileno. En algunas representaciones, el grupo aril es fenil. En algunas representaciones, el grupo aril es un grupo monocíclico o bicíclico. En algunas representaciones, el grupo arilalquil es bencil.

Tal como se usa aquí, el término "heteroaril", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a una fracción hidrocarbonada aromática monocíclica o policíclica (p.ej., que tiene 2 o 3 anillos fusionados), teniendo uno o más anillos heteroátomos miembros seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas representaciones, el grupo heteroaril es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de grupos heteroaril incluyen, pero no se limitan a, piridil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, furil, tienil, imidazolil, tiazolil, indolil, pirril, oxazolil, benzofuril, benzotienil, benzotiazolil, isoxazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, indazolil, 1,2,4-tiadiazolil, isotiazolil, purinil, carbazolil, benzimidazolil, indolinil, pirrolil, azolil, quinolinil, isoquinolinil, benzisoxazolil, imidazo[1,2-b]tiazolil o similares. Los átomos de carbono o heteroátomos en los anillos del grupo heteroaril pueden oxidarse para formar un grupo carbonilo, N-óxido o sulfonilo (u otro enlace oxidado) o un átomo de nitrógeno puede cuaternizarse, en tanto se preserve la naturaleza aromática del anillo. En algunas representaciones, el grupo heteroaril tiene 3 a 10 átomos de carbono, 3 a 8 átomos de carbono, 3 a 5 átomos de carbono, 1 a 5 átomos de carbono o 5 a 10 átomos de carbono. En algunas representaciones, el grupo heteroaril contiene 3 a 14, 4 a 12, 4 a 8, 9 a 10, o 5 a 6 átomos formadores de anillo. En algunas representaciones, el grupo heteroaril contiene 1 a 4, 1 a 3 o 1 a 2 heteroátomos.

Tal como se usa aquí, el término "heteroarilalquil", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula heteroaril-alquil. En algunas representaciones, la porción aril tiene 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, o 1 átomos de carbono. En algunas representaciones, la porción alquil es metileno. En algunas representaciones, el grupo heteroaril es un grupo monocíclico o bicíclico que tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas representaciones, la porción heteroaril tiene 5 a 10 átomos de carbono.

Los compuestos descritos aquí pueden ser asimétricos (p.ej., tener uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como los enantiómeros y diastereómeros, se pretenden a menos que se indique otra cosa. Los compuestos de la presente invención que contiene átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales iniciales ópticamente inactivos son conocidos por la técnica, tales como por resolución de las mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos aquí, y tales isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de las mezclas racémicas de los compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recrystalización fraccional usando un ácido de resolución quiral el cual es un ácido orgánico formador de sal, ópticamente activo. Los agentes idóneos de resolución para los métodos de recrystalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los varios ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. Otros agentes de resolución idóneos para los métodos de cristalización fraccional incluyen formas estereoisoméricamente puras de metilbencilamina (p.ej., formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares. La resolución de las mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activa (p.ej., dinitrobenzoilfenilglicina). La composición del solvente idóneo para elución puede ser determinada por alguien experto en la materia.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos los cuales son estados de protonación isomérica que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares cetona - enol, pares

amida - ácido imídico, pares lactam - lactim, 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 estéricamente encerradas en una forma por sustitución apropiada.

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

El término "compuesto", tal como se usa aquí, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómero e isótopos de las estructuras mostradas.

Todos los compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, pueden encontrarse junto con otras sustancias tales como agua y solventes (p.ej., en forma de hidratos y solvatos) o pueden aislarse.

En algunas representaciones, los compuestos de la invención, y las sales de éstos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislados" se quiere decir que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el cual se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 90%, al menos un 95%, al menos un 97%, o al menos un 99% por peso de los compuestos de la invención, o la sal de éstos. Los métodos para aislar los compuestos y sus sales son conocidos en la técnica.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a esos compuestos, materiales, composiciones o formas de dosis los cuales son, dentro del alcance del juicio médico, idóneo para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acompañado de una relación riesgo/beneficio razonable.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos aquí. Tal como se usa aquí, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a los derivados de los compuestos mostrados donde el compuesto parental es modificado convirtiendo un ácido o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales ácidas minerales u orgánicas 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 parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental el cual contiene una fracción básica o ácida por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse reaccionando las formas ácidas o bases 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 (p.ej., metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (ACN). Lists de sales idóneas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo las sales de éstos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de numerosas vías sintéticas posibles.

Las reacciones para preparar los compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes idóneos los cuales pueden ser seleccionados por alguien experto en el área de la síntesis orgánica. Los solventes idóneos pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales iniciales (reactantes), los intermediarios o productos a las temperaturas a las cuales las reacciones se llevan a cabo, p.ej., temperaturas que pueden estar entre la temperatura de congelación del solvente a la temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un solvente o una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso particular de la reacción, los solventes idóneos para un paso de reacción particular pueden ser seleccionado por el técnico experto.

La preparación de los compuestos de la invención puede involucrar la protección y deprotección de varios grupos químicos. La necesidad de protección y deprotección, y la selección de los grupos de protección apropiados, pueden ser fácilmente determinados por alguien experto en la materia. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Las reacciones pueden monitorizarse de acuerdo con cualquier método idóneo conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia por resonancia magnética nuclear (p.ej., ¹H o ¹³C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (p.ej., UV-visible) o

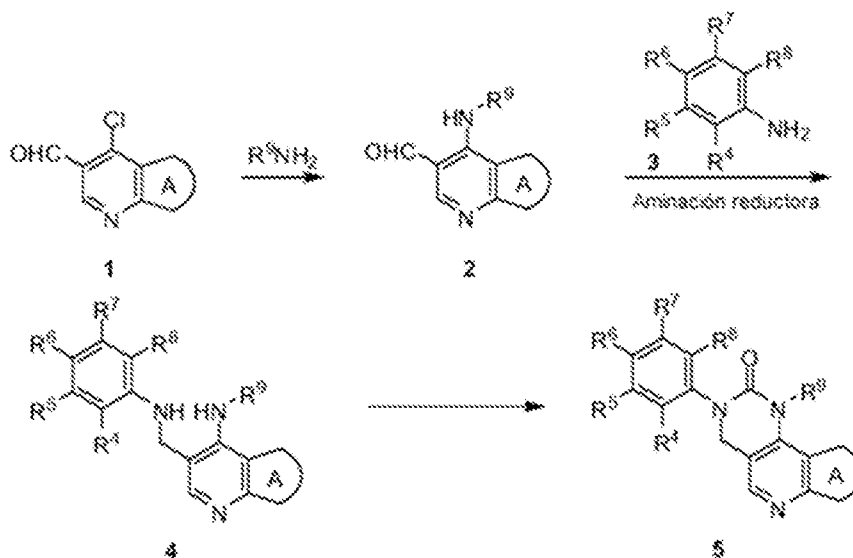
espectroscopia de masa, o por cromatografía tal como la cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) o cromatografía en capa delgada.

Las expresiones "temperatura ambiente", "temperatura del cuarto" y "r.t.", tal como se usan aquí, son comprendidas en la técnica, y se refieren generalmente a una temperatura, p.ej., una temperatura de reacción, que es casi la temperatura de la habitación en la cual se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura entre 20 °C y 30 °C.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con numerosas vías preparatorias conocidas en la literatura. Ejemplos de métodos sintéticos para preparar los compuestos de la invención se proporcionan en los Esquemas a continuación.

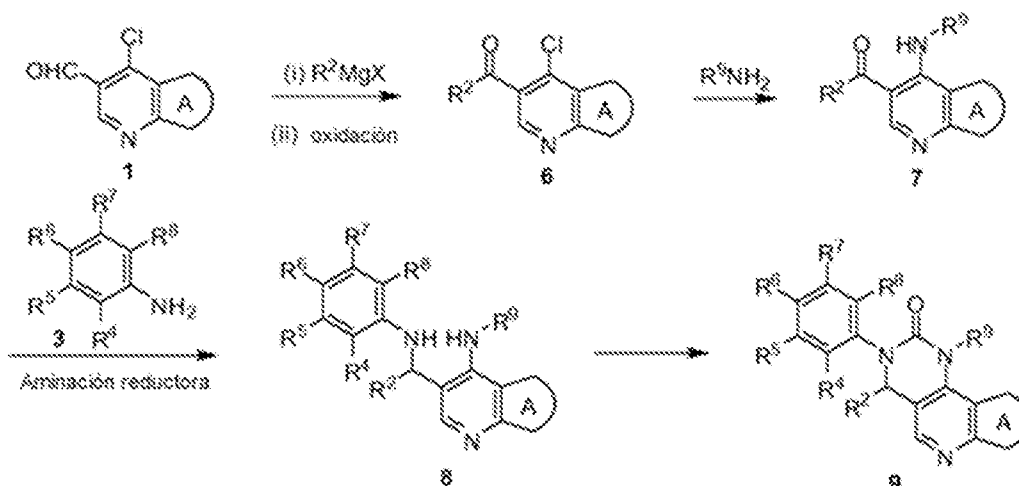
Una serie de derivados de urea de fórmula 5 pueden prepararse por los métodos descritos en el **Esquema 1**. El Compuesto 2 puede prepararse tratando las aminas idóneas R^9NH_2 con aldehído 1; seguido por la aminación reductiva con anilina 3 para proporcionar el compuesto diamino 4. La ciclización del compuesto diamino 4 con trifosgeno o equivalente incluyendo, pero no limitado a, carbonildiimidazol (CDI), fosgeno, difosgeno, etc. puede producir los derivados de urea de fórmula 5.

Esquema 1



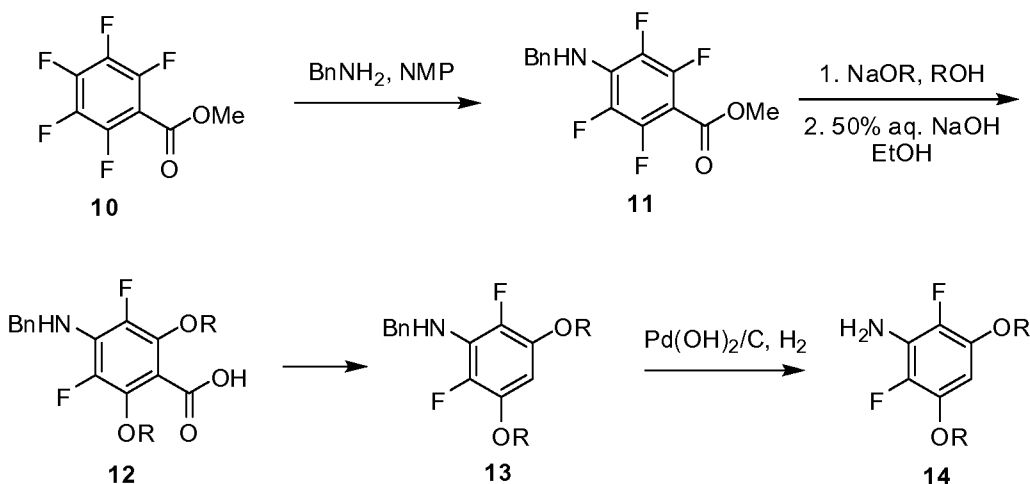
Similarmente, una serie de derivados de urea de fórmula 9 pueden prepararse por los métodos descritos en el **Esquema 2**. La cetona 6 puede obtenerse por reacción del aldehído 1 con reactiv Grignrd apropiado R^2MgX o alquil litio R^2Li seguido por oxidación. La conversión de la cetona 6 a la amino cetona correspondiente 7 puede lograrse por desplazamiento del cloruro con una amina apropiada R^9NH_2 . El derivado diamino 8 puede obtenerse por aminación reductiva de la cetona 7 con anilina 3 usando un agente reductor idóneo tal como, pero no limitado a, cianoborohidrato de sodio, o borohidrato de sodio. La ciclización del compuesto diamino 8 con trifosgeno o carbonildiimidazol (CDI), fosgeno, difosgeno, etc. puede producir los derivados de urea de fórmula 9.

Esquema 2



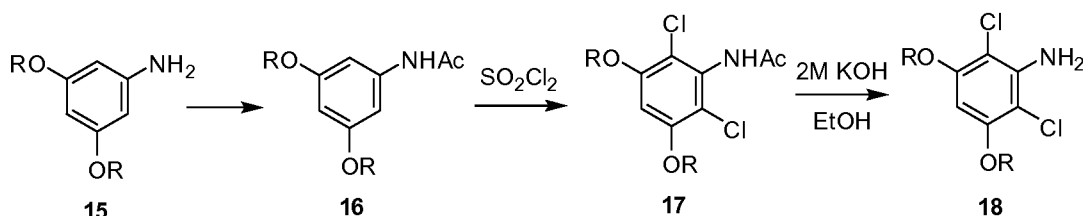
Una serie de derivados de anilina **14** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 3**. El desplazamiento del fluoruro en el compuesto **10** con benzilamina (BnNH_2) proporciona la anilina **11** la cual puede convertirse a bis-éter reaccionando con un alcóxido de sodio idóneo (NaOR donde R es p.ej., metil, alquil, o R^{al}) seguido por saponificación para proporcionar el ácido **12**. El compuesto **13** puede obtenerse por decarboxilación del ácido benzoico **12**, seguido por hidrogenación para remover el grupo protector para producir la anilina **14**.

Esquema 3



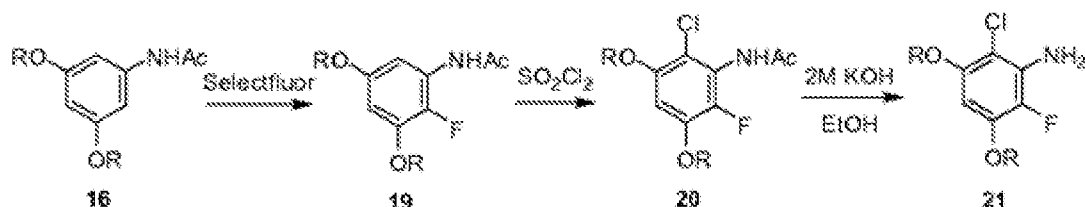
Una serie de derivados de anilina **18** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 4**. El compuesto **16** puede obtenerse por tratamiento de la anilina **15** (donde R = metil o alquil) con anhídrido acético o cloruro de acetilo a temperatura baja. El tratamiento del compuesto **16** con cloruro de azufre puede producir el compuesto **17** el cual luego puede convertirse a los derivados de anilina **18** por la remoción del grupo acetilo bajo condiciones básicas.

Esquema 4



Una serie de derivados de anilina **21** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 5**. El tratamiento del compuesto **16** con Selectfluor® puede proporcionar el mono-fluoruro deseado **19** el cual puede convertirse al compuesto **20** tratando con cloruro de azufre. El grupo acetilo de **20** puede removerse bajo condiciones básicas para dar los derivados de anilina **21**.

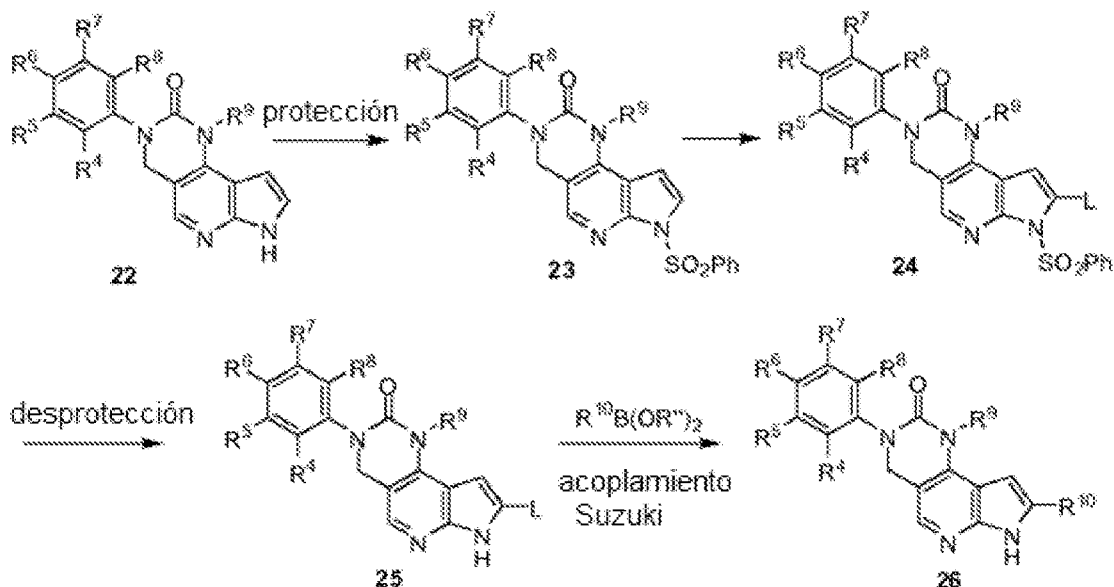
Esquema 5



Una serie de derivados de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin urea **26** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 6**. La protección de la 1H-pirrolo[2,3-b]piridin urea **22**, la cual puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 1**, con reactivos de protección idóneos tales como PhSO_2Cl bajo condiciones básicas pueden producir la urea protegida correspondiente **23**. El haluro de urea **24** (L = halo) puede prepararse por tratamiento de la urea **23** con una base fuerte tal como, pero no limitada a, LDA, LiHMDS, NaHMDS o butillitio en un solvente inerte tal como THF, éter, o HMPA a temperatura baja para proporcionar el intermedio metalado, y seguido por el tratamiento con un reactivo de halógeno tal como yoduro, bromuro, 1,2-

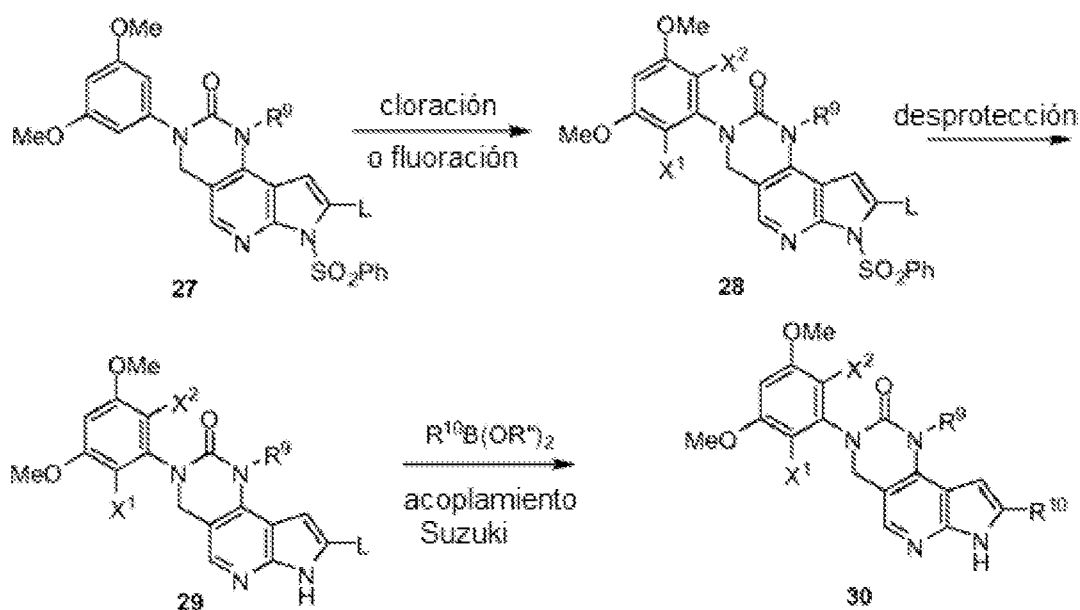
dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano, NBS o NIS. la deprotección del haluro de urea **24** puede dar el product deprotegido correspondiente **25**, el cual puede convertirse a los derivados de urea deseados **26** por acoplamiento Suzuki con un ácido o éster borónico apropiado $R^{10}B(OR'')_2$ ($R'' = H$ o alquil).

Esquema 6



Alternativamente, una serie de derivados de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin urea **30** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 7**. El compuesto **27** puede prepararse usando los procedimientos descritos en el **Esquema 6**. La cloración del compuesto **27** con cloruro de azufre puede dar dicloruro **28** ($X^1 = X^2 = Cl$). Tratando el compuesto **27** con Selectfluor® puede producir el compuesto fluoro-sustituido **28** ($X^1 = X^2 = F$). El grupo protector del compuesto **28** puede ser removido seguido por acoplamiento Suzuki del compuesto **29** con un ácido o éster borónico apropiado $R^{10}B(OR'')_2$ ($R'' = H$ o alquil) como se describe antes para proporcionar los derivados 1H-pirrolo[2,3-b]piridin urea **30**.

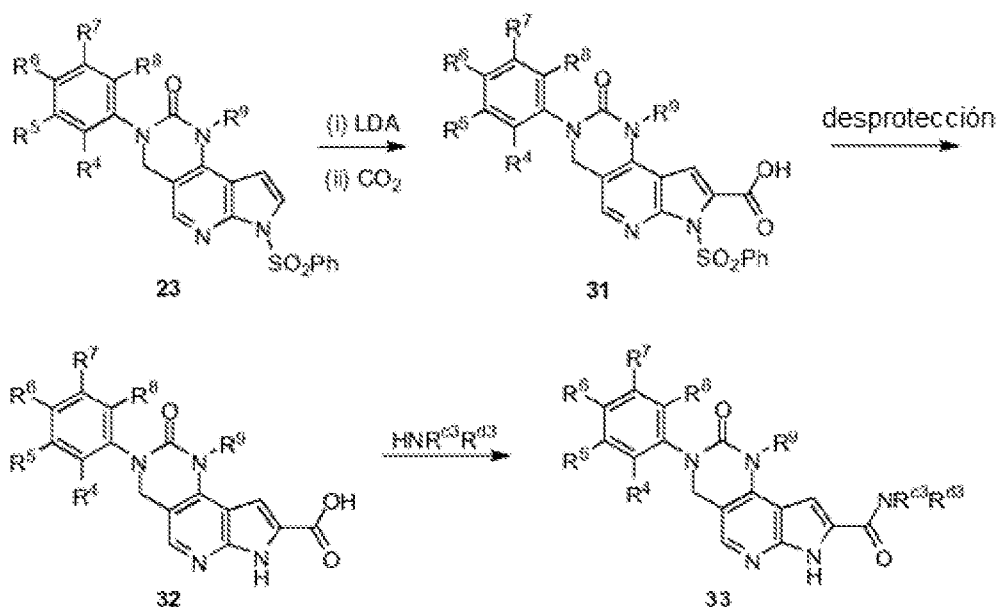
Esquema 7



Una serie de derivados de anilina **33** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 8**. El ácido carboxílico **31** puede obtenerse tratando la urea protegida **23** con una base fuerte tal como,

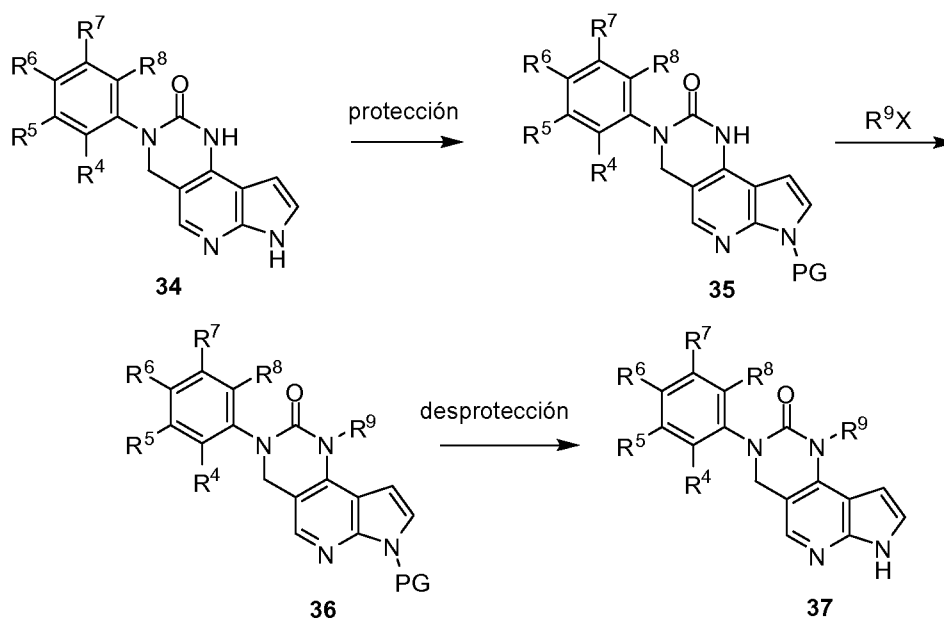
pero no limitada a, LDA, LiHMDS, NaHMDS o butillitio en un solvente inerte tal como THF, éter, o HMPA a temperatura baja, y seguido por la adición de hielo seco a la mezcla de la reacción. La deprotección del ácido carboxílico **31** produce el ácido correspondiente **32**, el cual puede convertirse a la amida **33** por acoplamiento con una amina apropiada (p.ej., $\text{NHR}^{\text{c3}}\text{R}^{\text{c3}}$) en presencia de un reactivo idóneo de acoplamiento a amida tal como, pero no limitado a, HATU, HBTU, BOP, EDCI/HOBT, EDCI/HOAT, o CDI. Alternativamente, la amida **33** puede obtenerse por conversión del ácido **32** al cloruro correspondiente tratando con cloruro de oxalil o cloruro de tionil seguido por reacción con la amina apropiada.

Esquema 8

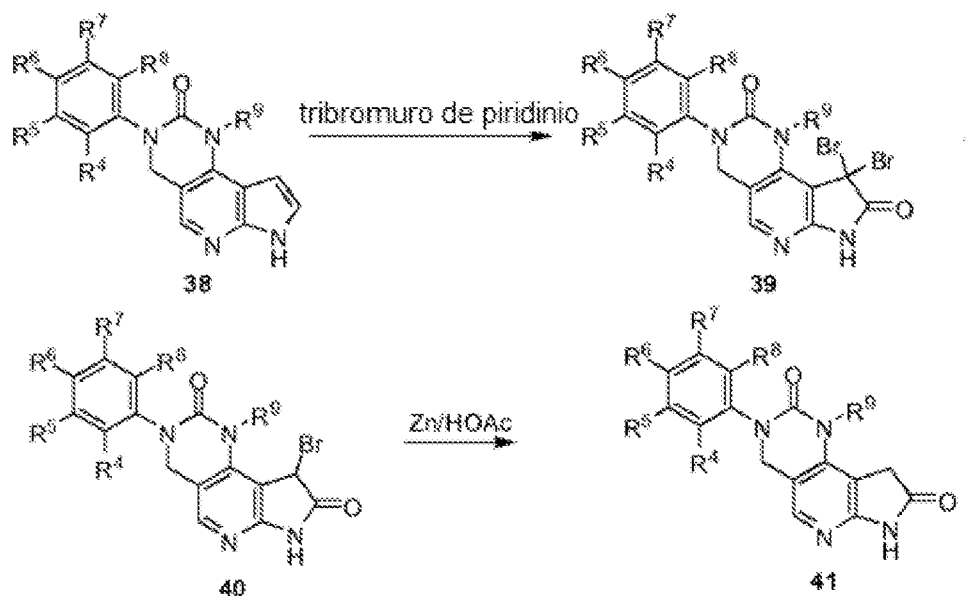


Una serie de derivados de urea **37** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 9. La protección de la 1H-pirolo[2,3-b]piridin urea **34** puede lograrse reaccionando con un reactivo de protección idóneo (PG) bajo condiciones básicas para lograr la urea **35**. La alquilación de la urea **35** con un haluro de alquil (p.ej., R^9 -haluro) bajo condiciones básicas puede producir la urea sustituida correspondiente **36**, seguida por remoción del grupo de protección PG bajo condiciones estándar en la técnica para proporcionar el compuesto final **37**.

Esquema 9

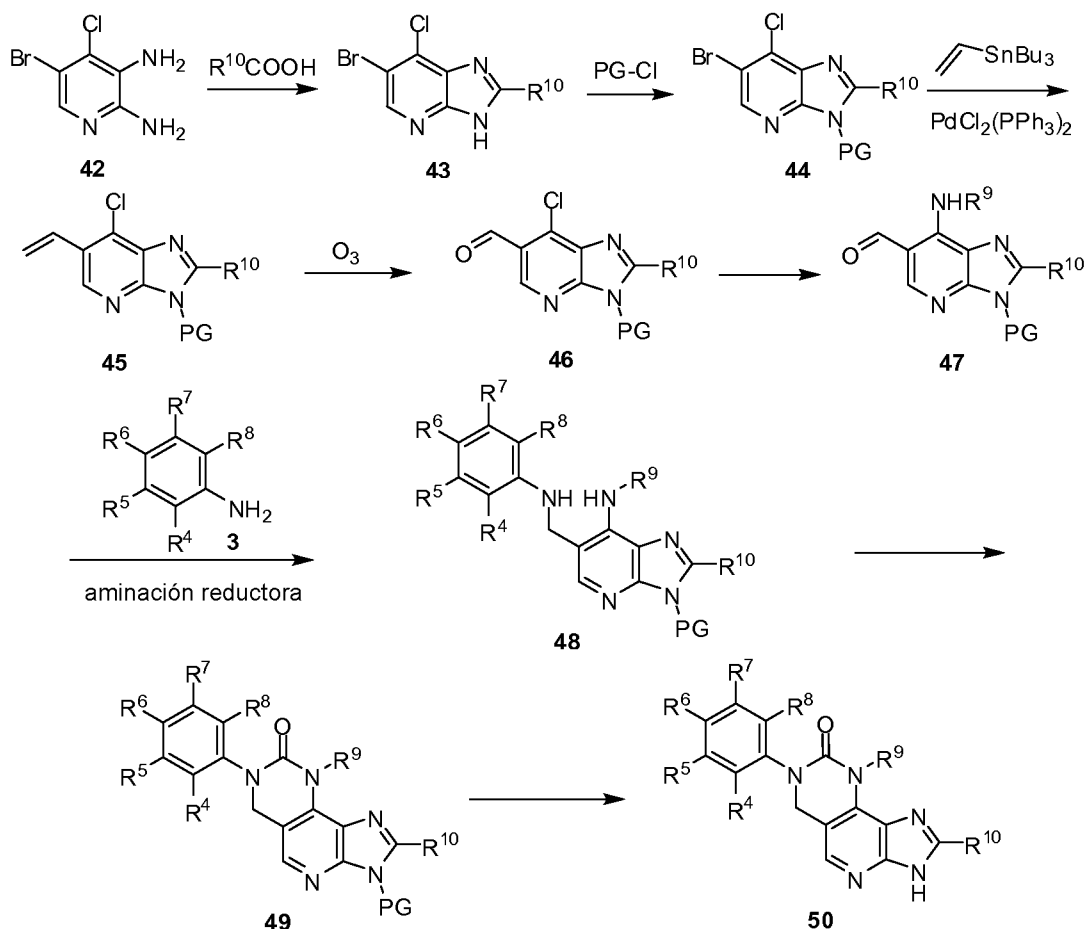


Una serie de derivados de urea **41** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 10**. La urea **38** puede ser tratada con tribromuro o bromuro de piridinio para dar los intermediarios dibromo o monobromo **39** y **40**, respectivamente, los cuales pueden someterse luego a una reacción mediada por Zn/ácido acético para lograr los derivados de urea **41**.

Esquema 10

Una serie de derivados de 3H-pirrol[4,5-b]piridin urea **50** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 11**. La condensación de la piridinil diamina **42** (CAS # 1131604-99-3) con un ácido apropiado $R^{10}COOH$ bajo condición ácida como H_3PO_4 o ácido polifosfórico (PPA) a temperatura elevada puede rendir 3H-imidazo[4,5-b]piridina **43**. El grupo funcional de NH libre del compuesto **43** puede protegerse tratándolo con PG-Cl tal como (pero no limitado a) $MeOCH_2Cl$ o SEMCl, bajo condiciones básicas. El acoplamiento catalizado con paladio del compuesto **44** con tributil(vinil)estannano puede lograr el compuesto **45** el cual puede someterse a ozonolisis para dar el aldehído correspondiente **46**. El cloruro en el compuesto **46** puede ser desplazado con una amina apropiada R^9NH_2 para rendir el amino aldehído correspondiente **47**. El derivado diamino **48** puede obtenerse por aminación reductiva del amino aldehído **47** con anilina **3** usando un agente reductor idóneo tal como, pero no limitado a, cianoborohidrato de sodio, o borohidrato de sodio. La ciclización del compuesto diamino **48** con trifosgeno puede lograr los derivados de urea **49**. La remoción del grupo protector PG en **49** puede dar los derivados de urea **50**.

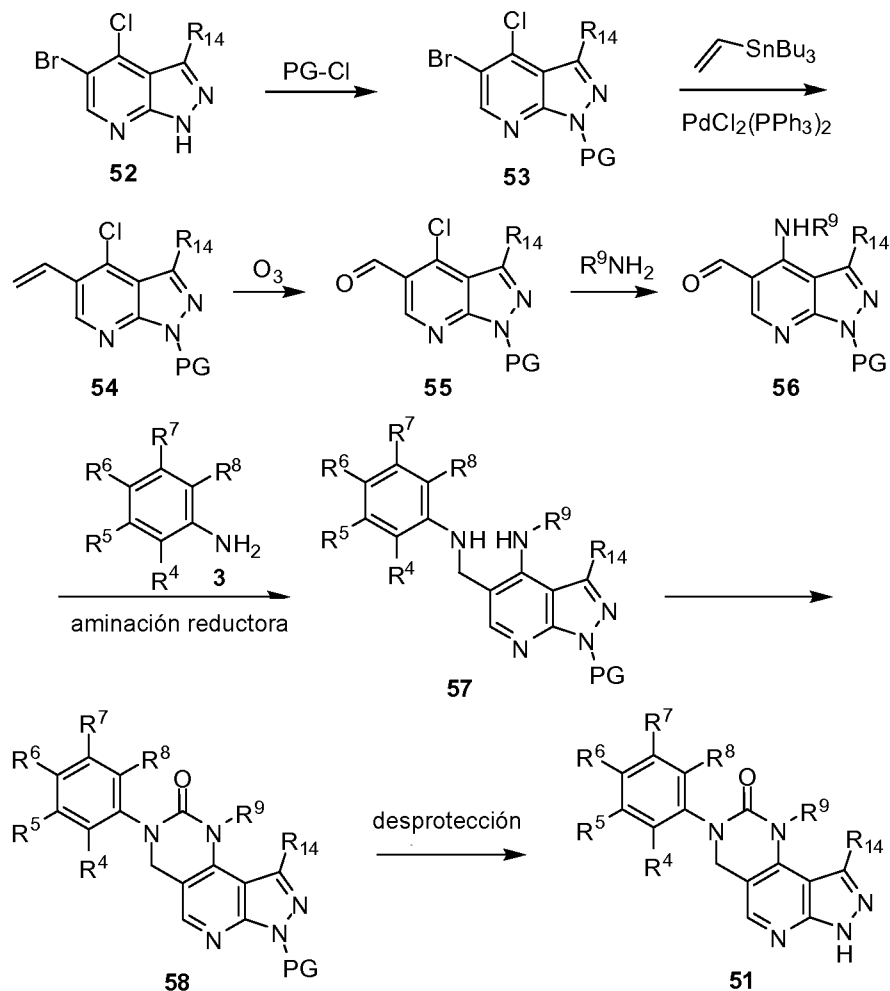
Esquema 11



Una serie de derivados de urea **51** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 12**. El grupo funcional NH libre del compuesto **52** ($R^{14} = H$, CAS #1034769-88-4) puede ser protegido por un grupo protector idóneo para lograr el producto protegido **53**. El acoplamiento catalizado con paladio del compuesto **53** con tributil(vinil)estannano puede lograr el compuesto **54** el cual puede someterse a ozonolisis para dar el aldehído correspondiente **55**. El grupo cloruro de **55** puede ser desplazado con una amina apropiada R^9NH_2 para rendir el amino aldehído correspondiente **56**. El derivado diamino **57** puede obtenerse por aminación reductiva del amino aldehído **56** con anilina **3** usando un agente reductor idóneo, tal como, pero no limitado a, cianoborohidrato de sodio o borohidrato de sodio. La ciclización del compuesto diamino **57** con trifosgeno o equivalente puede lograr los derivados de urea **58**. La remoción del grupo protector de **58** puede dar los derivados de urea **51**.

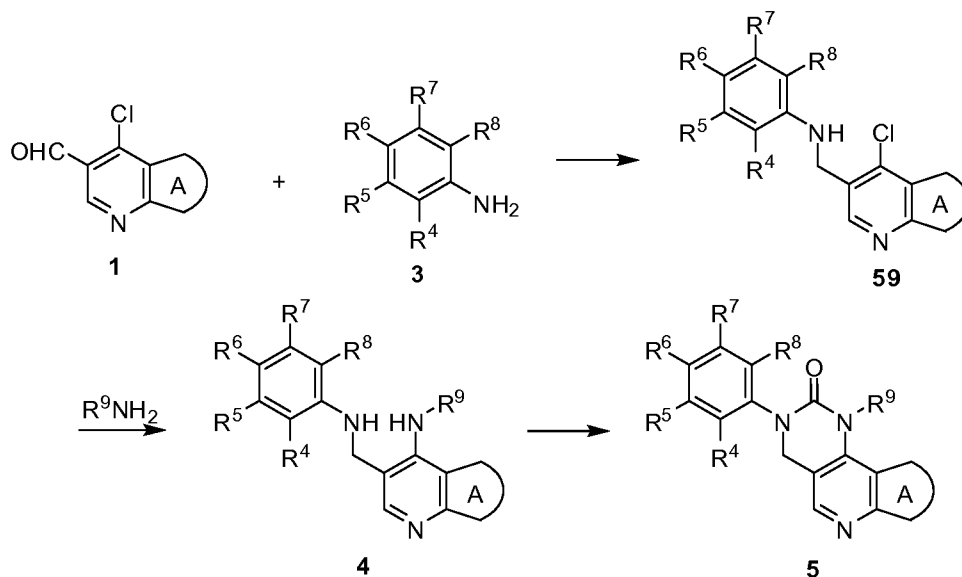
Los compuestos de la invención que tienen núcleos tieno[3,2-b]piridina también pueden hacerse de acuerdo con el **Esquema 12** comenzando con 6-bromo-7-clorotieno[3,2-b]piridina (CAS# 875340-63-9) en lugar de **52**.

Esquema 12



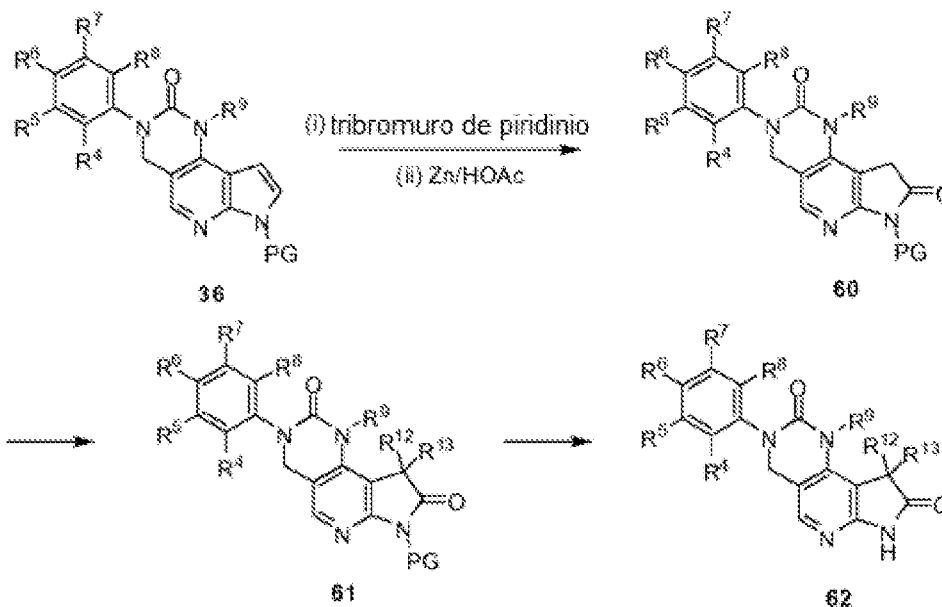
Una serie de derivados de urea de Fórmula 5 pueden prepararse por los métodos descritos en el **Esquema 13**. La aminación reductiva de los derivados aldehído **1** con anilina **3** puede generar el compuesto cloro **59**. La aminación catalizada con paladio del compuesto **59** puede producir el compuesto diamino **4**. El derivado de urea **5** puede obtenerse por ciclización intramolecular del compuesto **4** con trifosgeno o su equivalente.

Esquema 13



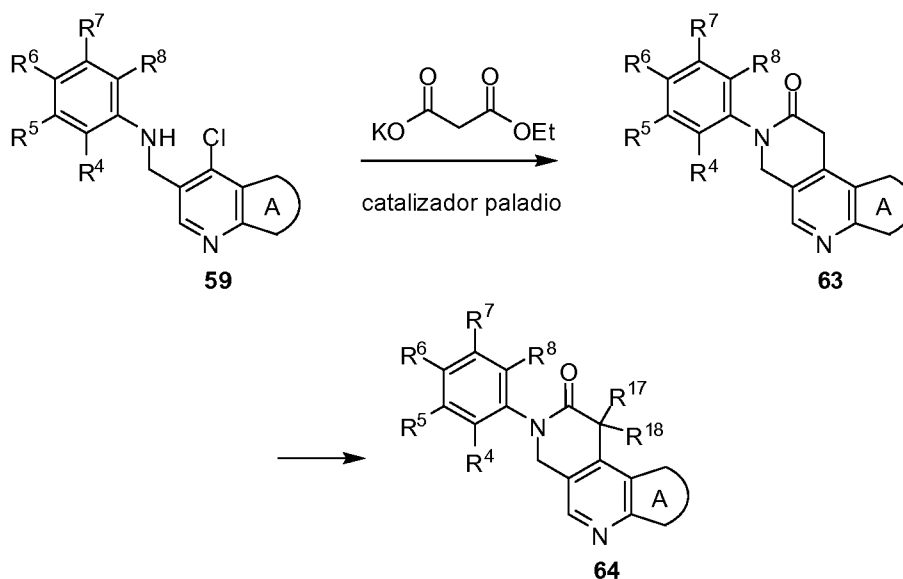
Una serie de derivados aza-oxindol **62** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 14**. La alquilación del compuesto **60**, el cual puede prepararse a partir del compuesto **36** usando condiciones similares a las descritas en el Esquema 10, bajo condiciones básicas tales como pero no limitadas a Cs_2CO_3 , NaH y etc. puede generar el compuesto **61**. La remoción del grupo protector puede lograr los derivados aza-oxindol **62**.

Esquema 14



Una serie de derivados lactam **64** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 15**. El acoplamiento catalizado con paladio del compuesto cloro **59** con etil malonato de potasio o su equivalente, seguido por ciclización intramolecular *in situ* puede generar el lactam **63**, el cual puede luego alquilarse para producir el derivado lactam **64**.

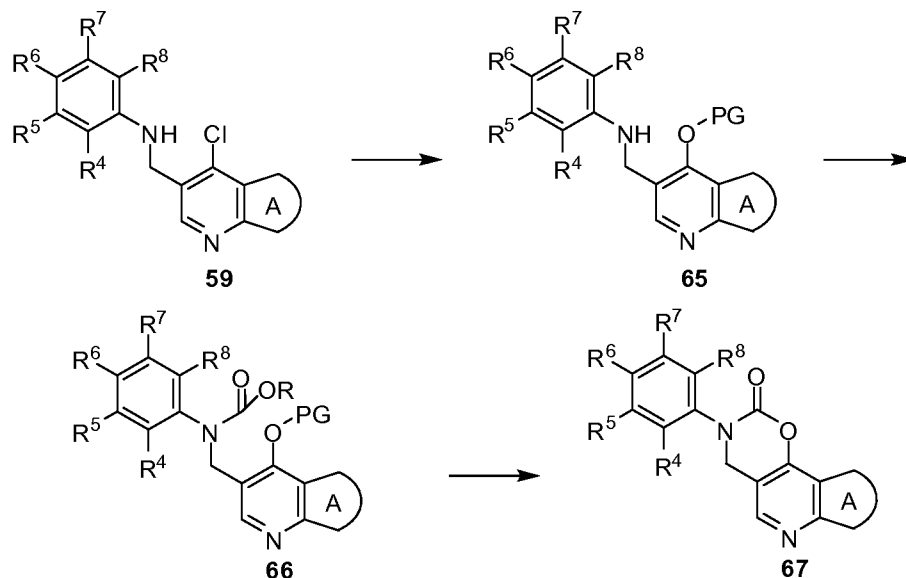
Esquema 15



Una serie de derivados de carbamato cíclico **67** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 16. El desplazamiento del cloruro en el compuesto **59** por alcóxido bajo condiciones básicas puede formar el compuesto **65**, el cual puede reaccionar con cloroformato o su equivalente para dar el compuesto carbamato **66**. La remoción del grupo protector seguida por ciclización *in situ* del compuesto **66** puede producir el

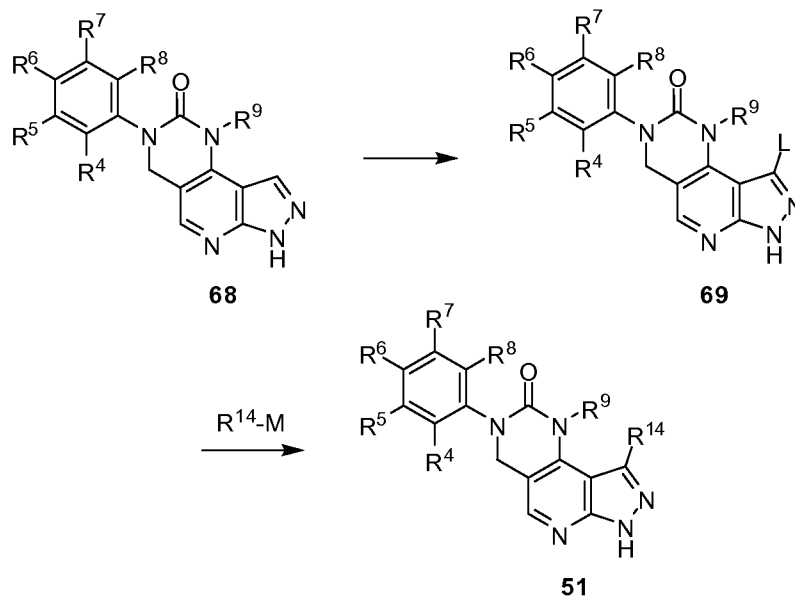
derivado de carbamato cíclico **67**.

Esquema 16



Una serie de derivados de pirazolo[3,4-b]piridin urea **51** pueden prepararse alternativamente de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 17**. La halogenación del compuesto **68**, el cual puede generarse usando los procedimientos descritos en el Esquema **12** o en el Esquema **13**, con un reactivo idóneo tal como, pero no limitado a NCS, NBS o NIS puede rendir el haluro correspondiente **69** (L = Cl, Br o I). El acoplamiento del haluro **69** con R^{14} -M, donde M es un ácido borónico, éster borónico o un reactivo metálico apropiadamente sustituido (p.ej., M es $B(OR)_2$, $SnBu_3$ o $ZnBr$), bajo condiciones de acoplamiento estándar Suzuki, Stille o Negishi puede dar el compuesto **51**.

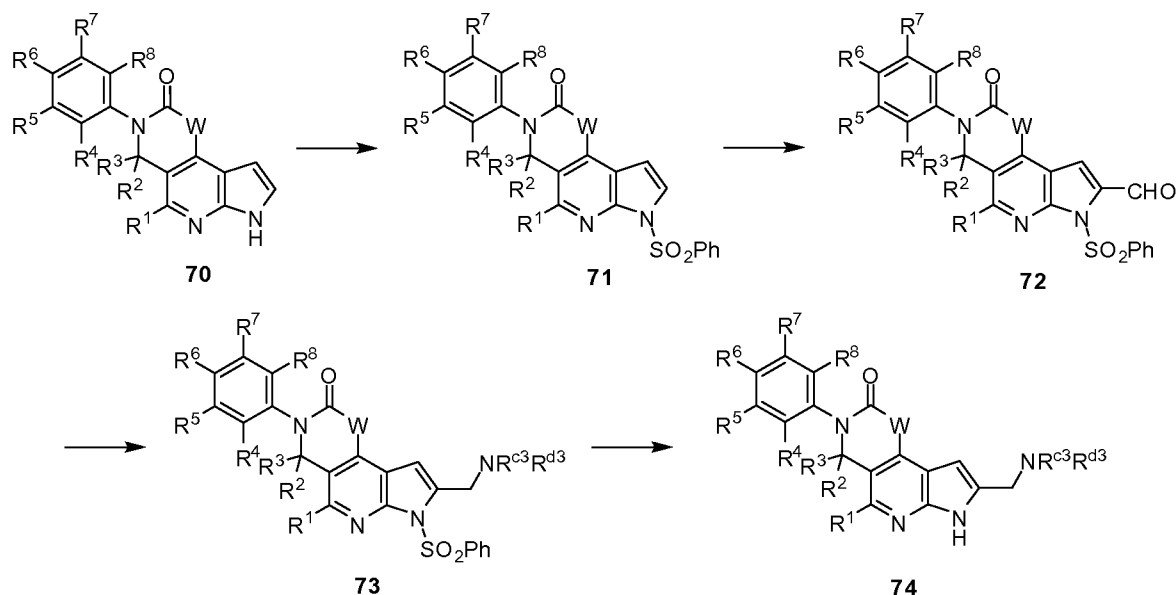
Esquema 17



Una serie de derivados amino tricíclico **74** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 18**. La protección del derivado 1H-pirrólo[2,3-b]piridina **70** con 65 reactivos protectores idóneos tales como, por ejemplo, $PhSO_2Cl$ bajo condiciones básicas puede producir el compuesto protegido correspondiente **71**. El tratamiento del compuesto **71** con una base fuerte tal como, por ejemplo, diisopropilamida de litio (LDA), butillitio o bis(trimetilsilil)amida de litio ($LiHMDS$) en un solvente inerte tal como THF a baja temperatura puede producir el intermediario metalado, el cual puede templarse con un reactivo formil idóneo tal como, por ejemplo, dimetilformamida (DMF) para proporcionar el derivado aldehído **72**. El derivado amino **74** puede prepararse por aminación reductiva del aldehído **72** con una amina apropiada (p.ej., $NHRC_3Rd_3$) para dar el compuesto **73**, seguido por remoción del

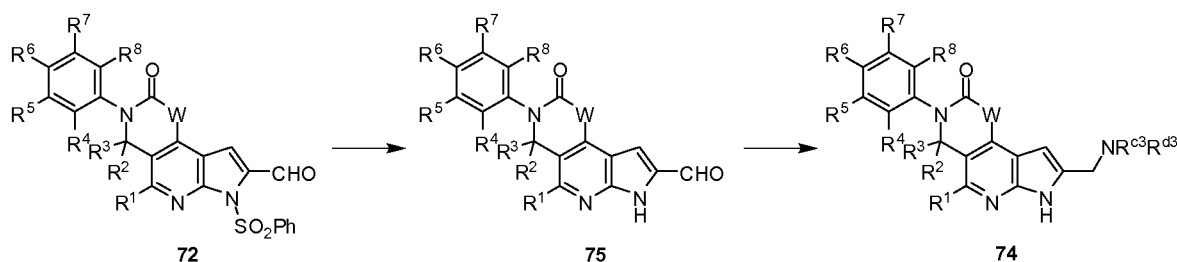
grupo protector PhSO_2 en presencia de una base idónea tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , KOH , KOTBu , o fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF).

Esquema 18



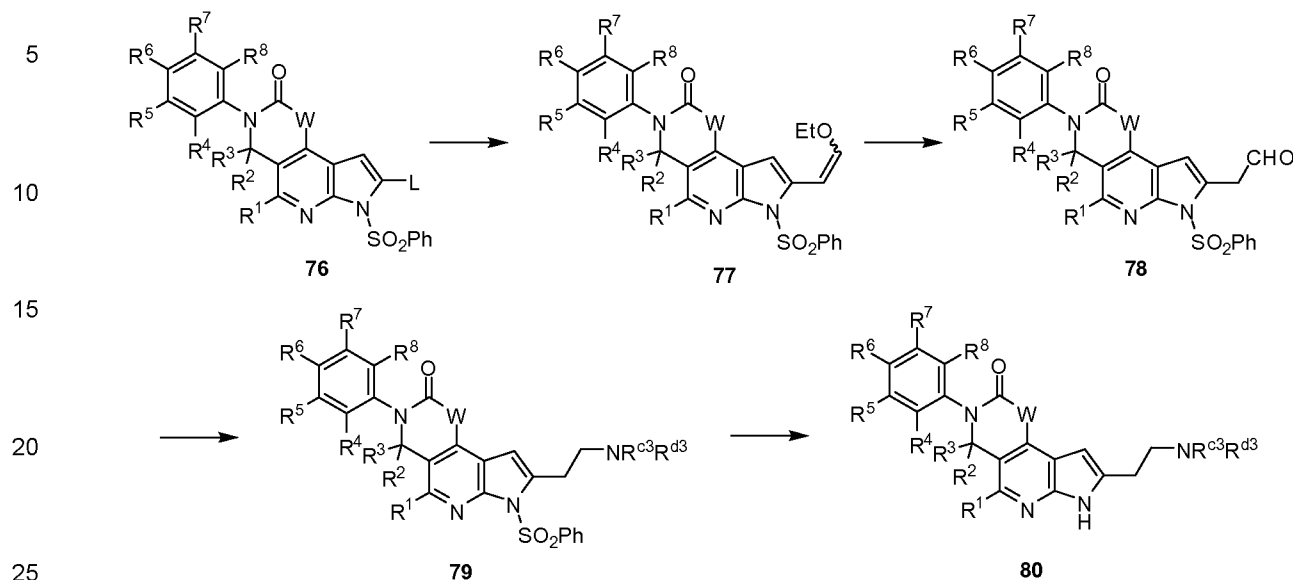
Alternativamente, el compuesto **74** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 19**. La remoción del grupo protector PhSO_2 en el compuesto **72** en presencia de una base idónea tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , KOH , KO^tBu o fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF), puede generar el compuesto **75**. La aminación reductiva del aldehído **75** con una amina apropiada (p.ej., $\text{NHR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$) puede dar el compuesto **74**.

Esquema 19



Una serie de derivados amino tricíclico **80** pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Esquema 20**. El acoplamiento Suzuki del compuesto **76** (L = halógeno), el cual puede prepararse usando procedimientos similares a los descritos en el Esquema **6**, con un ácido o éster borónico puede proporcionar el derivado viniléter **77**, el cual puede luego hidrolizarse en condiciones ácidas acuosas para dar el derivado aldehído **78**. La aminación reductiva del aldehído **78** con una amina apropiada (p.ej., $\text{NHR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$) puede dar el compuesto **79**, seguido por remoción del grupo protector PhSO_2 en presencia de una base idónea tal como, por ejemplo, K_2CO_3 , KOH , KO^tBu , o fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF), para proporcionar los derivados amino **80**.

Esquema 20



Métodos de Uso

Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de una o más enzimas FGFR. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden usarse para inhibir la actividad de una enzima FGFR en una célula o en un individuo o paciente en necesidad de inhibición de la enzima administrando una cantidad inhibitoria de un coompuesto de la invención a la célula, individuo o paciente.

En algunas representaciones, los compuestos de la invención son inhibidores de uno o más de FGFR1, FGFR2, FGFR3, y FGFR4. En algunas representaciones, los compuestos de la invención son inhibidores de uno o más de FGFR1, FGFR2 y FGFR3. En algunas representaciones, los compuestos de la invención son selectivos por una o más enzimas FGFR. En algunos contextos, los compuestos de la invención son selectivos para una o más enzimas FGFR sobre VEGFR2. En algunas representaciones, la selectividad es 2 veces o más, 3 veces o más, 5 veces o más, 10 veces o más, 50 veces o más o 100 veces o más.

Como inhibidores del FGFR, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la expresión anormal o actividad de las enzimas FGFR o ligandos FGFR.

Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de neoplasias incluyen cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer endometrial, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de pulmón (p.ej. adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón no de células pequeñas), cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer esofágico, cáncer de vesícula biliar, cáncer pancreático (p.ej., carcinoma pancreático exocrino), cáncer de estómago, cáncer tiroideo, cáncer de piel (p.ej., carcinoma de células escamosas).

Otros ejemplos de neoplasias incluyen neoplasias hematopoyéticas tales como leucemia, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de linfocito T en adultos, linfoma de linfocitos B, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, neoplasias mieloproliferativas (p.ej., policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria), macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células velludas y linfoma de Burkitt.

Otras neoplasias tratables con los compuestos de la invención incluyen el glioblastoma, melanoma, y rabdosarcoma.

Otras neoplasias tratables con los compuestos de la invención incluyen los tumores del estroma gastrointestinal.

Además de las neoplasias oncogénicas, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos esqueléticos o condrocíticos incluyendo, pero no limitados a, acondroplasia, hipochondroplasia, enanismo, displasia tanatofórica (TD) (formas clínicas TD I y TD II), síndrome de Apert, síndrome de Crouzon, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome cutis gyrate de Beare- Stevenson, síndrome de Pfeiffer y síndromes de craniosinostosis.

Los compuestos de la invención incluso pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades fibróticas, tales como donde un síntoma de la enfermedad o trastorno se caracteriza por fibrosis. Ejemplos de enfermedades fibróticas incluyen la cirrosis hepática, glomerulonefritis, fibrosis pulmonar, fibrosis sistémica, artritis reumatoidea y cicatrización de heridas.

5

En algunas representaciones, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de un trastorno de hipofosfatemia tal como, por ejemplo, el raquitismo hipofosfatémico relacionado con X, raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo y raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante u osteomalacia inducida por tumor.

10

Tal como se usa aquí, el término "célula" pretende referirse a una célula que está *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En algunas representaciones, una célula *ex vivo* puede ser parte de una muestra de tejido extraída de un organismo tal como un mamífero. En algunos contextos, una célula *in vitro* puede ser una célula en un cultivo celular. En algunas representaciones, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero.

15

Tal como se usa aquí, el término "contactar" se refiere al puente entre fracciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "contactar" la enzima FGFR con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene FGFR, así como, por ejemplo, introducir un compuesto para su uso de acuerdo con la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la enzima FGFR.

20

Tal como se usa aquí, el término "individuo" o "paciente", usado de forma intercambiable, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, reses, ovejas, caballos o primates, y más preferiblemente humanos.

25

Tal como se usa aquí, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico.

30

Tal como se usa aquí, el término "tratando" o "tratamiento" se refiere a 1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero aún no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, detener el desarrollo posterior de la patología o sintomatología) o 3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, revertir la patología o sintomatología).

35

Terapia de combinación

40

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales o métodos de tratamiento tales como, por ejemplo, agentes quimioterápicos u otros agentes anticáncer, estimulantes inmunes, inmunosupresores, inmunoterapias, radiación, vacunas antitumorales y antivirales, terapia con citoquinas (p.ej., IL2, GM-CSF, etc.), o quinasa (tirosín o serín/treonín), inhibidores epigenéticos o de trasducción de la señal pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con el ligando, receptor y vía de activación del FGF. Los agentes pueden combinarse con los compuestos presentes en una forma de dosis única, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosis separadas.

45

50

Los agentes para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento del cáncer incluyen agentes quimioterápicos, terapias dirigidas al cáncer, inmunoterapias o radioterapia. Los compuestos de esta invención pueden ser efectivos en combinación con agentes antihormonales para el tratamiento del cáncer de mama y otros tumores. Ejemplos idóneos son los agentes antiestrógeno incluyendo, pero no limitado a tamoxifeno y toremifeno, inhibidores de la aromatasa incluyendo pero no limitados a letrozole, anastrozole y exemestane, adrenocorticosteroides (p.ej., prednisona), progestinas (p.ej., acetato de megestrol) y antagonistas del receptor de estrógeno (p.ej., fulvestrant). Los agentes antihormonales idóneos para el tratamiento del cáncer de próstata y otras neoplasias también pueden combinarse con los compuestos de la presente invención. Éstos incluyen antiandrógenos incluyendo pero no limitados a flutamida, bicalutamida y nilutamida, análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) incluyendo leuprolide, goserelina, triptorelina, e histrelina, antagonistas de la LHRH (p.ej., degarelix), bloqueantes del receptor androgénico (p.ej., enzalutamida) y agentes que inhiben la producción de andrógenos (p.ej., abiraterona).

60

65

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con o en secuencia con otros agentes contra quinastas del receptor de membrana especialmente para los pacientes que han desarrollado resistencia primaria o adquirida a la terapia dirigida. Estos agentes terapéuticos incluyen inhibidores o anticuerpos contra EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, o Flt-3 y contra quinastas de la proteína de fusión asociadas al cáncer tales como Bcr-Abl y EML4-Aik. Los inhibidores contra el EGFR incluyen gefitinib y erlotinib, y los inhibidores contra EGFR/Her2 incluyen,

pero no se limitan a dacomitinib, afatinib, lapatinib y neratinib. Los anticuerpos contra el EGFR incluyen pero no se limitan a cetuximab, panitumumab y necitumumab. Los inhibidores de c - Met pueden usarse en combinación con inhibidores del FGFR. Éstos incluyen (onartumzumab, tivantinib, INC-280). Los agentes contra Abl (o Bcr-Abl) incluyen imatinib, dasatinib, nilotinib, y ponatinib y los que van contra Alk (o EML4-ALK) incluyen crizotinib.

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

La activación de las vías de señalización intracelular es frecuente en el cáncer, y se han combinado agentes dirigidos contra compoennentes de estas vías con agentes dirigidos al receptor para aumentar la eficacia y reducir la resistencia. Ejemplos de agentes que pueden combinarse con los compuestos de la prsente invención incluyen inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR, inhibidores de la vía Raf-MAPK, inhibidores de la vía JAK-STAT e inhibidores de las proteínas chaperonas y de la progresión del ciclo celular.

Los agentes contra la PI3 quinasa incluyen pero no se limitan a topilalisib, idelalisib, buparlisib. Inhibidores de mTOR tales como rapamicina, sirolimus, temsirolimus, y everolimus pueden combinarse con los inhibidores FGFR. Otros ejemplos idóneos incluyen pero no se limitan a vemurafenib y dabrafenib (inhibidores Raf) y trametinib, selumetinib y GDC-0973 (inhibidores MEK). Inhibidores de JAK (ruxolitinib), Hsp90 (tanespimicina), quinastas dependientes de ciclina (palbociclib), HDACs (panobinostat), PARP (olaparib), y proteasomas (bortezomib, carfilzomib) también pueden combinarse con los compuestos de la presente invención.

Agentes quimioterápicos idóneosu otros agentes anticáncer incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes (incluyendo, sin limitación, mostzas nitrogenadas, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenes) tal como la mostaza de uracilo, clormetina, ciclofosfamida (CytosanTM), ifosfamida, melfalan, clorambucil, pipobroman, trietilen-melamine, trietilentiofosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptoizocina, dacarbazina, y temozolomida.

Otros agentes idóneos para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen combinaciones de quimioterapia tales como dupletas basadas en platino usadas en el cáncer de pulmón (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 quimioterápicos idóneos u otros agentes anticáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (incluyendo, sin limitación, antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de la adenosina deaminasa) tales como metotrexate, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, y gemcitabina.

Agentes quimioterápicos idóneos u otros agentes anticáncer incluyen también, por ejemplo, ciertos productos naturales y sus derivados (por ejemplo, alcaloides de la vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfoquinas y epipodofilotoxinas) tales como vinblastina, vincristina, vindesina bleomicina, dactinomycin, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel (TAXOLTM), mitramicina, deoxicoformicina, mitomicin-aC, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN- a), etopósido, y tenipósido.

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

También idóneos son agentes citotóxicos tales como epipodofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrone; complejos de coordinación con platino tales como cisplatino y carboplatino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyético.

Los compuestos de acuerdo con la invencion también pueden combinarse con medicamentos de inmunoterapia, incluyendo citoquinas tales como interferon alfa, interleuquina 2, y factor de necrosis tumoral (TNF).

Otros agentes anticáncer incluyen anticuerpos terapéuticos a moléculas coestimuladoras tales como CTLA-4, 4-1BB y PD-1, o anticuerpos a citoquinas (IL-10, TGF-β, etc.).

Otros agentes anticáncer también incluyen los que bloquean la migración de células inmunes tales como los antagonistas a los receptores de quimioquinas, incluyendo CCR2 y CCR4.

Otros agentes anticáncer también incluyen los que aumentan el sistema inmune tales como los coadyuvantes o transferencia adoptiva de linfocitos T.

Las vacunas anticáncer incluyen células dendríticas, péptidos sintéticos, vacunas de DNA y virus recombinantes.

Los métodos para la administración segura y efectiva de muchos de estos agentes quimioterápicos son conocidos por los expertos en la materia. Además, su administración se describe en la literatura estándar. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterápicos se describe en el "Physicians' Desk Reference" (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), la divulgación de la cual se incorpora en la presente como referencia como se expone en su totalidad.

Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosis

Cuando se emplean como farmacéuticos, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas las cuales se refieren a una combinación de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse en una forma conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea tratamiento local o sistémico y del área a ser tratada. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo administración intranasal, intravaginal y rectal), pulmonar (p.ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y trasdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas oculares), inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción por catéter con balón o insertos oftálmicos colocados quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o intracraneal, p.ej., administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolus, o puede ser, por ejemplo, por bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración tópica pueden incluir parches trasdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aspersores, líquidos y polvos. Portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o en aceite, espesadores y similares pueden ser necesarios o deseables.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas las cuales contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención anteriormente enumerados en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo es mezclado con un excipiente, diluido por un excipiente o encerrados dentro de tal portador en formas de, por ejemplo, una cápsula, sachet, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, el cual actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden ser en la forma de tabletas, píldoras, polvos, tabletas sachets, cachets, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % por peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones estériles inyectables, y polvos estériles empaquetados.

Al preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinar con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse a un tamaño de partícula de menos de 200 red. Si el compuesto activo es sustancialmente hidrosoluble, el tamaño de la partícula puede ajustarse en la molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, p.ej., unos 40 red.

Algunos ejemplos de excipientes idóneos incluyen lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y celulosa de metilo. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; agentes preservantes como metil- y propilhidroxibenzoatos; agentes endulzantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo luego de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos por la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma de unidad de dosis, conteniendo cada dosis entre 5 y 100 mg, más usualmente entre 10 y 30 mg, del ingrediente activo. El término "formas de unidad de dosis" se refiere a unidades físicamente discretas idóneas como dosis unitarias para seres humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico idóneo.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio rango de dosis y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Sin embargo, hay que comprender que la cantidad del compuesto realmente administrada usualmente será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la vía escogida de administración, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta

del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

Para preparar composiciones sólidas como tabletas, 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 refieran a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa uniformemente a través de la composición de forma que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de unidad de dosis igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de unidad de dosis del tipo descrito antes que contienen, por ejemplo, 0.1 a 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Las tabletas o píldoras de la presente invención pueden cubrirse o componerse para proporcionar una forma de dosis que logre la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente interno de dosis y un componente externo de dosis, estando el último en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica la cual sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o sea de liberación retardada. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o cubiertas entéricas, incluyendo tales materiales algunos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes saborizados idóneamente o suspensiones oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite 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 éstos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes idóneos farmacéuticamente aceptables como se describe antes. En algunas representaciones, las composiciones se administran por la vía oral o nasal respiratoria para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas con el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente a partir del equipo de nebulización o el equipo de nebulización puede unirse a una máscara facial o máquina de respiración a presión positiva intermitente. Las composiciones para solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal con equipos que administran la formulación de forma apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de los 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 las aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya sufre una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando así como del juicio del clínico responsable dependiendo de factores tales como la severidad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden ser en la forma de composiciones farmacéuticas descritas antes. Estas composiciones pueden esterilizarse por técnicas convencionales de esterilización, o pueden filtrarse de forma estéril. Las soluciones acuosas pueden empacarse para su uso de esta forma, o liofilizadas, combinando la preparación liofilizada con un portador acuoso estéril antes de su administración. El pH de las preparaciones del compuesto estará entre 3 y 11, mas preferiblemente entre 5 y 9 y más preferiblemente entre 7 y 8. Se comprenderá que el uso de algunos de los excipientes previos, portadores o estabilizantes resultará en la formación de sales farmacéuticas.

Las dosis terapéuticas de los compuestos de la presente invención pueden variar de acuerdo a, por ejemplo, el uso particular para el cual se hace el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y condición del paciente y el juicio del médico prescriptor. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de algunos factores incluyendo dosis, características químicas (p.ej., hidrofobia) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución amortiguadora fisiológica acuosa que contienen 0.1 a 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis están entre 1 mg/kg a 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas representaciones, el rango de dosis está entre 0.01 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal al día. La dosis probablemente depende de variables tales como el tipo y extensión de la progresión de la enfermedad o trastorno, la salud global del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas pueden extraoplarse a partir de las curvas de dosis-respuesta derivadas a partir de sistemas de prueba in vitro o en modelos en animales.

Los compuestos para su uso de acuerdo con la invención también pueden formularse en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales definidos en las reivindicaciones.

Compuestos Marcados y Métodos de Prueba

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con el tinte fluorescente, marca, metal pesado o compuestos radiomarcados de la invención que serían útiles no solo en imagenología sino también en pruebas, *in vitro* e *in vivo*, para localizar y cuantificar la enzima FGFR en muestras de tejido, incluyendo humanos, y para identificar los ligandos de la enzima FGFR por unión e inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye pruebas de la enzima FGFR que contienen tales compuestos marcados.

La presente invención incluye además compuestos marcados con isótopos de la invención. Un compuesto "isotópicamente" marcado o "radiomarcado" es un compuesto de la invención donde uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado en la naturaleza (es decir, que ocurre naturalmente). Los radionúclidos idóneos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a ^2H (también escrito como D por deuterio), ^3H (también escrito como T por tritio) ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que está incorporado en los compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para pruebas de marcado y competencia de la enzima FGFR *in vitro*, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , o ^{35}S generalmente serán más útiles. Para las aplicaciones de radioimagen ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br generalmente serán más útiles.

Se comprende que un "radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que tiene incorporado al menos un radionúclido. En algunas representaciones el radionúclido es seleccionado a partir del grupo consistente en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . Los métodos sintéticos para incorporar los radioisótopos en los compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y son conocidos por la técnica.

Un compuesto radiomarcado de la invención puede usarse en una prueba de pesquisa para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) puede ser evaluado por su capacidad de reducir la unión del compuesto radiomarcado de la invención a la enzima FGFR. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba de competir con el compuesto radiomarcado por la unión a la enzima FGFR se correlaciona directamente con su capacidad de unión.

Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con FGFR, obesidad, diabetes y otras enfermedades referidas aquí las cuales incluyen uno o más contenedores que contengan una composición farmacéutica que comprenda una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes convencionales del kit farmacéutico, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, etc., como será fácilmente aparente para los expertos en la materia. Las instrucciones, como insertos o etiquetas, que indican cantidades de los componentes a ser administrados, guías para su administración y/o guías para mezclar los componentes, también pueden incluirse en el kit.

La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos son ofrecidos para propósitos ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia fácilmente reconocerán una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se encontró que los compuestos de los Ejemplos de uno o más FGFR's descritos a continuación.

EJEMPLOS

A continuación se proporcionan procedimientos experimentales para los compuestos de la invención. Se realizaron purificaciones preparatorias por LC-MS de algunos de los compuestos en sistemas de fraccionamiento Waters dirigidos por masa. Los controles básicos del equipo, protocolos y software de control para la operación de estos sistemas se han descrito en detalle en la literatura. Ver p.ej., "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 fueron sometidos a espectroscopia de masa por cromatografía líquida analítica (LCMS) para chequeo de pureza bajo las siguientes condiciones: Instrumento: Agilent 1100 series, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C18 5 mm, 2.1 x 5.0 mm, Amortiguadores: fase móvil A: 0.025% TFA en agua y fase móvil B: 0.025% TFA en acetonitrilo; gradiente 2% a 80% de B en 3 minutos con flujo 1.5 mL/minuto.

Algunos de los compuestos preparados también se separaron en una escala preparativa por cromatografía

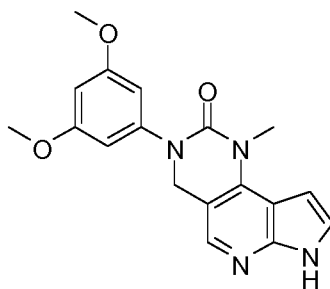
líquida de alto desempeño en fase inversa (RP-HPLC) con detector MS o cromatografía flash (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones preparativas de la columna de cromatografía líquida de alto desempeño en fase inversa (RP-HPLC) son las siguientes:

pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 mm, columna de 19 x 100 mm, elución con fase móvil A: 0.1% TFA (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: 0.1% TFA en acetonitrilo; el flujo era 30 mL/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto usando el protocolo de Optimización de Método Específico para el Compuesto como se describe en la literatura [ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. El flujo usado con la columna de 30 x 100 mm fue 60 mL/minuto.

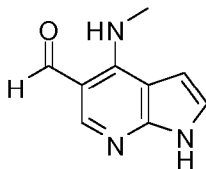
pH = 10 purificaciones: Waters XBridge C₁₈ 5 mm, columna 19 x 100 mm, elución con fase móvil A: 0.15% NH₄OH en agua y fase móvil B: 0.15% NH₄OH en acetonitrilo; el flujo era 30 mL/minuto, se optimizó el gradiente de separación para cada compuesto usando el protocolo de Optimización de Método Específico del Compuesto como se describe en la literatura [Ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. El flujo usado con la columna de 30 x 100 mm fue 60 mL/minuto.

Ejemplo de referencia 1

3-(3,5-Dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

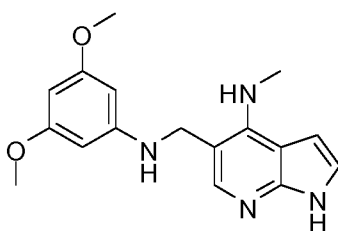


Paso 1: 4-(metilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbaldehído



[0191] Una mezcla de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (CAS # 958230-19-8) de Adesis, cat #4-263; Synnovator, cat #PBN2011188: 2.71 g, 15 mmol) y metilamina (33 peso. % en etanol, 24 mL, 200 mmol) en 2-metoxietanol (6 mL) se calentó a 110 °C y se revolvió toda la noche en un matraz de presión sellado. Luego la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en solución HCl (1 N, 25 mL) y se calentó a 50 °C. Luego de revolver por 2 h, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. El precipitado amarillo claro se recolectó a través de filtración, se enjuagó con agua y hexanos y luego se secó *in vacuo* para lograr el producto deseado (2.54 g, 97 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS calculado para C₉H₁₀N₃O [M+H]⁺ m/z: 176.1; encontrado 176.1.

Paso 2: 5-[(3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-N-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-amina



A una mezcla de 4-(metilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (1.75 g, 10 mmol) y 3,5-dimetoxibenzenamina (2.30 g, 15.0 mmol) en etanol (50 mL) se agregó ácido acético (8.5 mL, 150 mmol). La suspensión amarilla clara resultante se calentó a reflujo. Luego de revolver por 3 h, la solución roja resultante se enfrió a

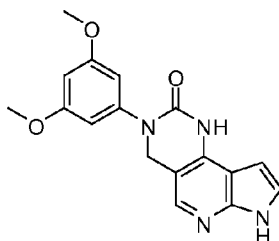
temperatura ambiente y se agregó cianoborohidruro de sodio (1.9 g, 30 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente toda la noche y luego se neutralizó con solución saturada de Na_2CO_3 . La mezcla se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Biotage®): 40 g, eluida con 0 a 10 % MeOH/DCM para lograr el producto deseado (2.33 g, 75 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 313.2; encontró 313.1.

Paso 3: 3-(3,5-Dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

A una solución agitada de 5-[(3,5-dimetoxifenil)amino]metil-N-metil-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-4-amina (16 mg, 0.05 mmol) y trietilamina (21 mL, 0.15 mmol) en tetrahidrofurano (1.5 mL) se agregó trifosgeno (18 mg, 0.06 mmol) en tetrahidrofurano (0.5 mL) a 0 °C. La suspensión amarilla resultante se revolvió a 0 °C por 30 min luego se agregó una solución de NaOH (1 N, 1 mL). Todo el precipitado se disolvió para lograr dos capas de soluciones y la mezcla de reacción se revolvió a 0 °C por otros 30 min. la capa orgánica que contiene el producto deseado se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 339.1; encontró: 339.1.

Ejemplo de referencia 2

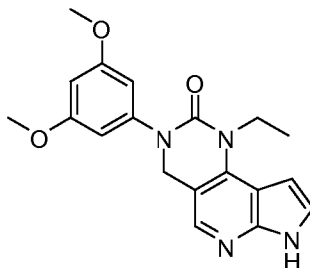
3-(3,5-Dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



[0196] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 1* reemplazando el hidróxido de aluminio a metilamina y elevando la temperatura de la reacción a 130 °C en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 325.1; encontró: 325.1.

Ejemplo de referencia 3

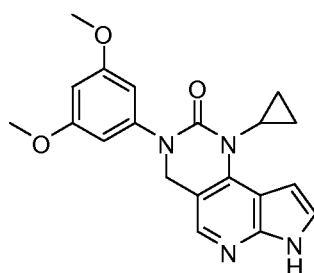
3-(3,5-Dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 1* con etilamina (2 M en THF) reemplazando metilamina y elevando la temperatura de la reacción a 130 °C en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 353.2; encontró: 353.1. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 6.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.42 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 4

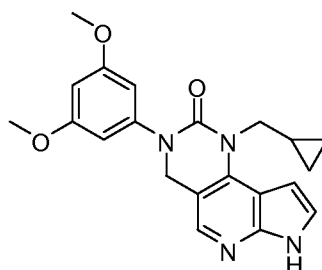
1-Ciclopropil-3-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo [3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



[0200] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 1* con ciclopropilamina reemplazando metilamina y elevando la temperatura de la reacción a 130 °C en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{20}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 365.2; encontró: 365.2. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 0.76 - 0.66 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 5

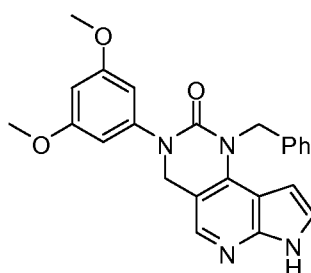
1-(Ciclopropilmetil)-3-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



[0202] Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 1* con ciclopropilmetilamina reemplazando metilamina y elevando la temperatura de la reacción a 130 °C en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{21}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 379.2; encontró: 379.1.

Ejemplo de referencia 6

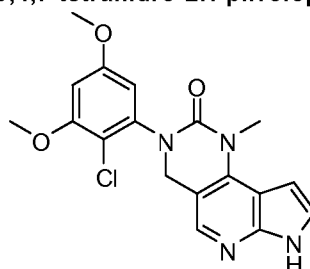
1-Benzil-3-(3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



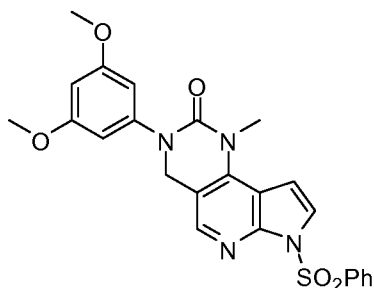
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 1* con benzilamina reemplazando metilamina y elevando la temperatura de la reacción a 130 °C en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{24}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 415.2; encontró: 415.2.

Ejemplo de referencia 7

3-(2-Cloro-3,5-Dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 3-(3,5-Dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



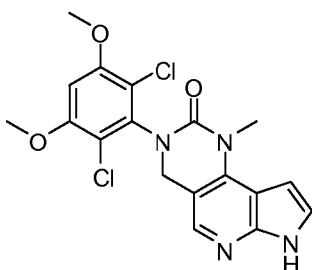
A una solución agitada de 5-[[3,5-dimetoxifenil]amino]metil-N-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina (*Ejemplo 1, paso2*: 2.33 g, 7.46 mmol) y trietilamina (3.1 mL, 22 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se le agregó trifosgeno (2.66 g, 8.95 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0 °C. La solución amarilla resultante se agitó a 0 °C por 30 min luego se agregó solución de NaOH (1 N, 20 mL). Todo el precipitado se disolvió para lograr dos capas de soluciones y la mezcla de reacción se revolvió a 0 °C por otros 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. Los solventes se removieron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y se enfrió a 0 °C luego se agregó hidruro de sodio (60 p. % dispersión en aceite mineral, 600 mg, 15 mmol) en tres porciones. La solución marrón resultante se agitó a 0 °C por 30 min luego se cloruro de benzenosulfonyl (1.4 mL, 11 mmol) gota a gota. Luego de agitar a 0 °C por 30 min, la reacción se refrescó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. Los solventes se removieron bajo presión reducida y el residuo se purificó por columna (Biotage®): 40 g columna de gel de sílice, eluido con 20 a 50 % EtOAc/Hexanos para dar un sólido amarillo claro el cual se trituró con dietiléter para dar el producto puro (2.75 g, 77 %) como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₂₄H₂₃N₄O₅S [M+H]⁺ m/z: 479.1; encontró: 479.1.

Paso 2: 3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

A una solución agitada de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (29 mg, 0.06 mmol) en acetonitrilo (3 mL, 60 mmol) a 0 °C se agregó cloruro de sulfurilo (7.36 mL, 0.09 mmol) en dichlorometano (0.2 mL) gota a gota por 5 min. La solución amarilla clara resultante se agitó a 0 °C por 10 min, en cuyo momento la LC-MS indicó consumo completo del material inicial. La reacción se refrescó con solución saturada de NaHCO₃ a 0 °C luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo y carbonato de potasi (50 mg, 0.36 mmol) se disolvieron en metanol (9.5 mL) y agua (0.5 mL). La solución resultante se calentó a 65 °C y se agitó por 2 h. La mezcla se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₁₈H₁₈ClN₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 373.1; encontró: 373.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 8

3-(2,6-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

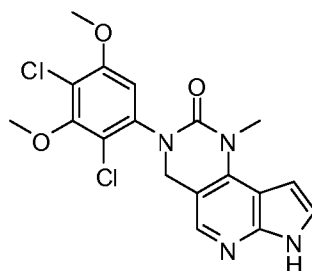


Este compuesto se formó en la misma reacción como se describe para el *Ejemplo 7, Paso 2*. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₁₈H₁₇Cl₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 407.1; encontró: 407.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.66 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 9

3-(2,4-dicloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-

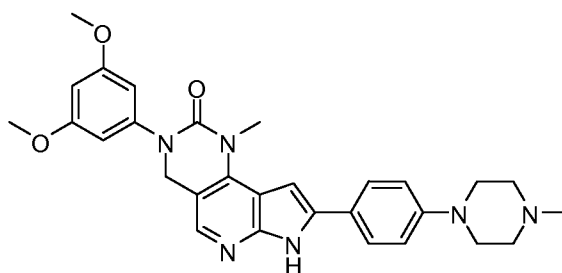
2-ona



Este compuesto se formó como un producto menor en la misma reacción que se describió para el *Ejemplo 7*, Paso 2. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{18}H_{17}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 407.1; encontró: 407.0. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (br, 1H), 4.95 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 10

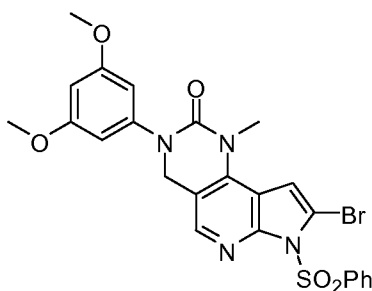
3-(3,5-Dimetoxifenil)-1-metil-8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)carbonyl]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: Preparación de la solución de diisopropilamida de litio (LDA) (1 M en THF)

A una solución fría (-78 °C) de N,N-diisopropilamina (0.14 mL, 1.0 mmol) en tetrahidrofuran (0.46 mL) se agregó n-butilitio (2.5 M en hexanos, 0.40 mL, 1.0 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C por 5 min luego se calentó a 0 °C y se revolvió por 20 min para lograr 1 mL de solución 1 M LDA en THF.

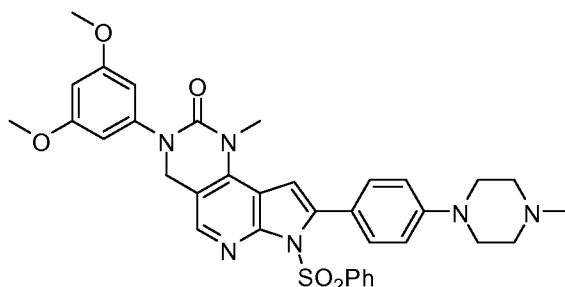
Paso 2: 8-bromo-3-(3,5-Dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



A una solución fría (-78 °C) de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (*Ejemplo 7*, Paso 1; 49 mg, 0.10 mmol) en tetrahidrofuran (3 mL) se agregó solución agregada preparada al fresco de diisopropilamida de litio (LDA) (1 M en THF, 0.30 mL) gota a gota. La solución resultante se revolvió a -78 °C por 30 min luego se agregó una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (37 mg, 0.11 mmol) en tetrahidrofuran (0.2 mL). Luego de agitar a -78 °C por 1 h, la reacción se refrescó con solución saturada de NH_4Cl a -78 °C luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron luego se enjuagaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Los solventes se removieron bajo presión reducida. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{24}H_{22}BrN_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 557.0; encontró:

557.1.

Paso 3: 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pírido[4,3-d]pirimidin-2-ona



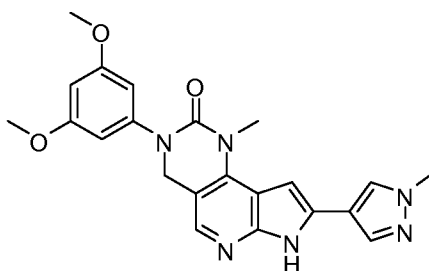
Una mezcla de 8-bromo-3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pírido[4,3-d]pirimidin-2-ona (12 mg, 0.022 mmol), 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (de Alfa Aesar, cat# H51659, 13 mg, 0.043 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio (II) en complejo con diclorometano (1:1) (4 mg, 0.004 mmol), y carbonato de potasio (6.0 mg, 0.043 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3 mL) luego se agregó agua (0.3 mL). La mezcla se desgasificó luego se llenó de nuevo con nitrógeno. Este proceso se repitió tres veces. La mezcla de la reacción se calentó a 90 °C y se revolvió por 1 h, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por columna (Biotage®): 12 g, eluida con 0 a 10 % MeOH/DCM para lograr el producto deseado (12 mg, 86 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS calculado para C₃₅H₃₇N₆O₅S [M+H]⁺ m/z: 653.3; encontró: 653.3.

Paso 4: 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pírido[4,3-d]pirimidin-2-ona

A una solución agitada de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pírido[4,3-d]pirimidin-2-ona (12 mg, 0.02 mmol) en tetrahidrofuran (2 mL) se agregó t-butoxido de potasio (1 M en THF, 0.2 mL). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 min luego se diluyó con metanol y se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido amarillo. LC-MS calculado para C₂₉H₃₃N₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 513.3; encontró: 513.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.40 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 204.83 (s, 2H); 3.98 (s, 2H); 3.75 (s, 6H); 7.403,70 (m, 3H); 3.54 (br s, 2H); 3.18 (br s, 2H); 3.05 (s, 2H); 2.88 (m, 3H);

Ejemplo de Referencia 11

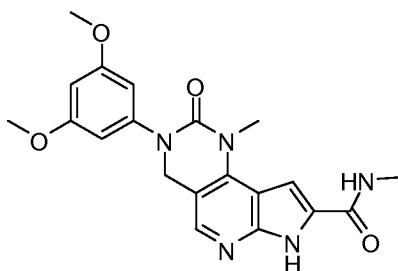
3-(3,5-Dimetoxifenil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pírido[4,3-d]pirimidin-2-ona,



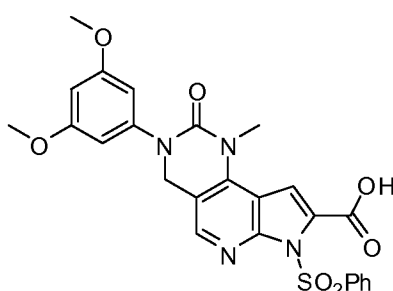
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 10* con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol reemplazando 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina. LC-MS calculado para C₂₂H₂₃N₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 419.2; encontró: 419.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.40 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.67 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 12

3-(3,5-Dimetoxifenil)-N,1-dimetil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pírido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida

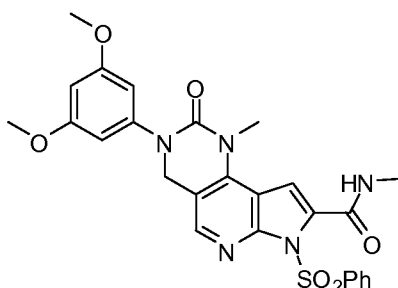


Paso 1: 3-(3,5-Dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico



A una solución fría (-78 °C) de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (44 mg, 0.092 mmol) en tetrahidrofuran (3 mL) se agregó solución de LDA solution (preparada al fresco, 1M en THF, 0.30 mL, 0.3 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó a -78 °C por 30 min luego se bulló gas CO₂ seco (preparado a partir de hielo seco pasando a través de un tubo de secado) en la mezcla de reacción por 30 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente lentamente y se acidificó con 1 N HCl luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con agua y salmuera luego se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₅H₂₃N₄O₇S [M+H]⁺ m/z: 523.1; encontró: 523.2.

Paso 2: 3-(3,5-dimetoxifenil)-N,1-dimetil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida



El producto crudo del *Paso 1* y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfoniohexafluorofosfato (41 mg, 0.092 mmol) se disolvieron en tetrahidrofuran (5 mL) luego se agregó trietilamina (38 mL, 0.28 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 5 min luego se agregó metilamina (2 M in THF, 140 mL, 0.28 mmol). Luego de revolver a temperatura ambiente por 30 min, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc luego se enjuagó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Los solventes se removieron bajo presión reducida y el residuo se purificó por columna (Biotage®): 12 g columna de gel de sílice, eluida con 30 a 100 % EtOAc/Hexanos para lograr el producto deseado (21 mg, 43 %). LC-MS calculado para C₂₆H₂₆N₅O₆S [M+H]⁺ m/z: 536.2; encontró: 536.1.

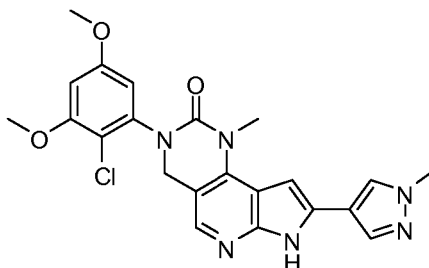
Paso 3: 3-(3,5-dimetoxifenil)-N,1-dimetil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida

A una solución agitada de 3-(3,5-dimetoxifenil)-N,1-dimetil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida (21 mg, 0.039 mmol) en tetrahidrofuran (3 mL) se agregó tert-butóxido de potasio (1 M en THF, 0.4 mL, 0.4 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente

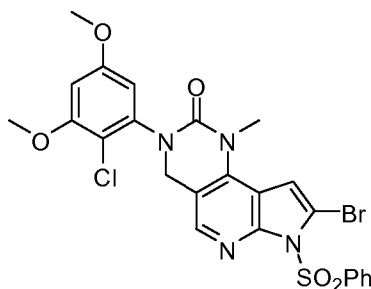
por 15 min luego se diluyó con MeOH y se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{20}H_{22}N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 396.2; encontró: 396.2.

Ejemplo de Referencia 13

53-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona,



Paso 1: 8-bromo-3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



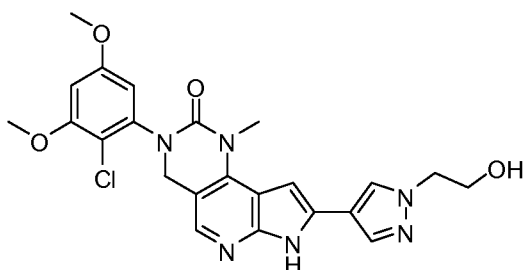
A una solución fría (0 °C) de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (96 mg, 0.20 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agregó una solución de cloruro de sulfurilo (16 mL, 0.20 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) gota a gota. Luego de revolver a 0 °C por 5 min, la reacción se refrescó con agua luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con agua, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofuran (3 mL, 40 mmol) y se enfrió a -78 °C luego se agregó solución de LDA (preparada al fresco, 1M en THF, 0.70 mL, 0.70 mmol). La solución amarilla resultante se revolvó a -78 °C por 30 min luego se agregó una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (72 mg, 0.22 mmol) en 0.5 mL de THF. La solución marrón resultante se agitó a -78 °C por 1h, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se refrescó con solución saturada de NH_4Cl a -78 °C luego se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se enjuagó con agua, y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por Biotage®: 12 g, eluida con 0 a 5 % EtOAc/DCM para lograr el producto deseado (45 mg, 38%) como un sólido amarillo.

Paso 2: 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

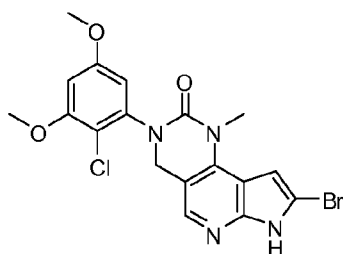
Una mezcla de 8-bromo-3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (15 mg, 0.025 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10 mg, 0.051 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), en complejo con diclorometano (1:1) (2 mg, 0.002 mmol) y carbonato de potasio (10. mg, 0.076 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3 mL, 40 mmol), luego se agregó agua (0.3 mL, 20 mmol). La mezcla se desgasificó luego se llenó de nuevo con nitrógeno tres veces. La solución roja resultante se calentó a 90 °C y se revolvó por 30 min, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc luego se enjuagó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se secó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofuran (3 mL) luego se agregó tert-butoxido de potasio (1M en THF, 0.2 mL, 0.2 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min luego se diluyó con MeOH y se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{22}H_{22}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 453.1; encontró: 453.1. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 14

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-metil-[1-(2-hidroxietil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 8-bromo-3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



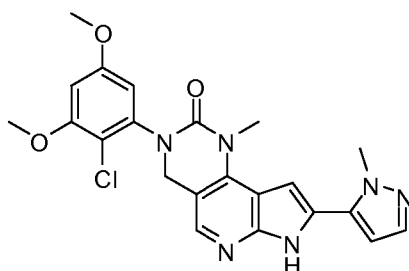
A una solución de 8-bromo-3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (15 mg, 0.025 mmol) en tetrahidrofuran (3 mL) se agregó tert-butoxido de potasio (1M en THF, 0.1 mL, 0.1 mmol). Luego de revolver a temperatura ambiente por 20 min, la reacción se refrescó con agua y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₃H₁₇BrClN₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 451.0; encontró: 451.0.

Paso 2: 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-metil-[1-(2-hidroxietil-1H-pirazol-4-il)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

Una mezcla del producto crudo del Paso 1, 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etanol (12 mg, 0.051 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfo) ferroceno]dicloropaldio(II) en complejo con diclorometano (1:1) (2 mg, 0.002 mmol), y carbonato de potasio (10 mg, 0.076 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0.3 mL). La mezcla se desgasificó luego se llenó de nuevo con nitrógeno tres veces. La solución resultante se calentó a 90 °C. Luego de revolver por 7 h, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MeOH, luego se filtró y purificó por RP-HPLC (pH = 10) para lograr el producto como un sólido amarillo. LC-MS calculado para C₂₃H₂₄ClN₆O₄ [M+H]⁺ m/z: 483.2; encontró: 483.2.

Ejemplo de Referencia 15

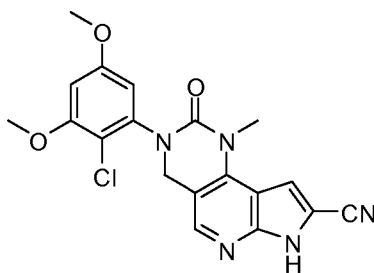
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



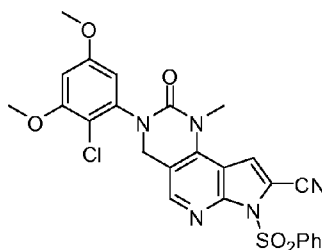
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 14, Paso 2* con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol reemplazando a 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etanol y un tiempo de reacción de 2 h. LC-MS calculado para $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 453.1; encontró: 453.1. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 16

3-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbonitrilo



Paso 1: 3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbonitrilo



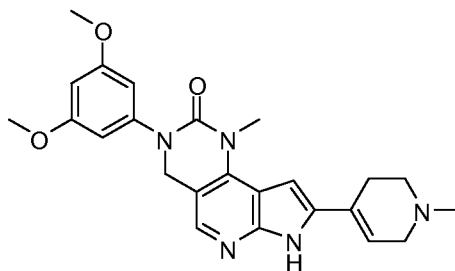
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 13, Paso 1* con 4-metilbencenosulfonilcianuro reemplazando 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano. La mezcla de la reacción se purificó por RP-HPLC (pH = 10) para lograr el producto puro como un sólido blanco.

Paso 2: 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbonitrilo

El grupo protector fenilsulfonil se removió usando condiciones similares a las descritas en el *Ejemplo 10, Paso 4*. El producto se purificó por RP-HPLC (pH = 10) para lograr un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{19}H_{17}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 398.1; encontró: 398.0.

Ejemplo de Referencia 17

3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

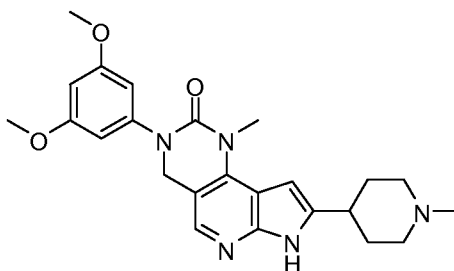


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 10* con 1-metil-

4-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina reemplazando 1-metil-4-[4-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{24}H_{28}N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 434.2; encontró: 434.2.

5 Ejemplo de Referencia 18

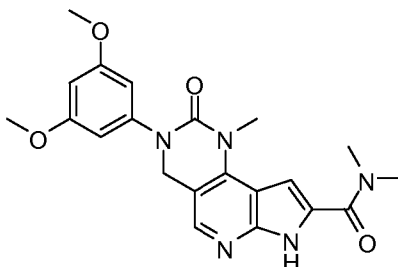
3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



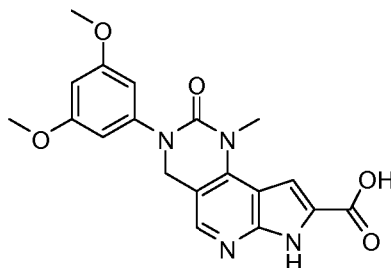
Una mezcla de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-yl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (8 mg, 0.02 mmol) y paladio (10 p. % sobre carbono, 10 mg, 0.009 mmol) se disolvió en metanol (5 mL). La mezcla de la reacción se revolvió bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente por 2 h, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de la reacción se filtró y purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{24}H_{30}N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 436.2; encontró: 436.2.

Ejemplo de Referencia 19

3-(3,5-dimetoxifenil)-N,N,1-trimetil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida



Paso 1: 3-(3,5-Dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico



A una mezcla agitada de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico (preparada como se describe en el *Ejemplo 12, Paso 1*; 1 eq.) en THF se agregó tert-butoxido de potasio (1M en THF, 5 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 20 min luego se acidificó con 1N HCl. La mezcla se diluyó con agua luego se extrajo con diclorometano/alcohol isopropílico (2:1). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre Na_2SO_4 . Los solventes se removieron bajo presión reducida y el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{19}H_{19}N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 383.1; encontró: 383.1.

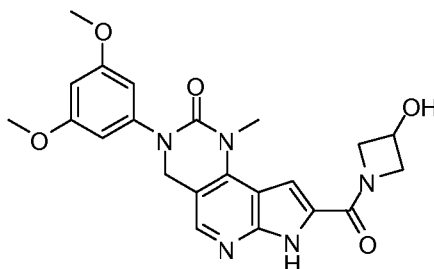
Paso 2: 3-(3,5-dimetoxifenil)-N,N,1-trimetil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-

carboxamida

A una solución de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidine-8-ácido carboxílico (13 mg, 0.034 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (16 mg, 0.037 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se agregó trietilamina (50 mL, 0.3 mmol) y dimetilamina (2M en THF, 80 mL, 0.2 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH luego se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{21}H_{24}N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 410.2; encontró: 410.2.

Ejemplo de Referencia 20

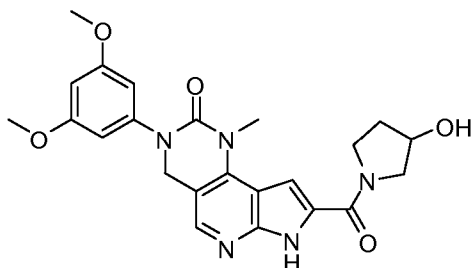
3-(3,5-Dimetoxifenil)-8-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 19, Paso 2* con hidrocloreto de -azetidin-3- ol reemplazando a dimetilamina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{22}H_{24}N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 438.2; encontró: 438.2.

Ejemplo de Referencia 21

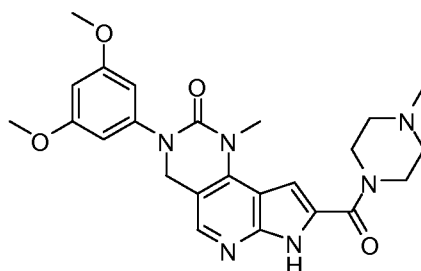
3-(3,5-dimetoxifenil)-8-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 19, Paso 2* con 3-pirrolidinol reemplazando a dimetilamina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{23}H_{26}N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 452.2; encontró: 452.2.

Ejemplo de Referencia 22

3-(3,5-Dimetoxifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

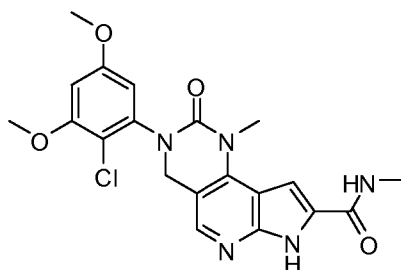


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 19, Paso 2* con 1-metil-piperacina reemplazando a dimetilamina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado

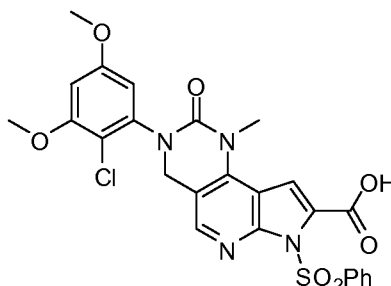
como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{24}H_{29}N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 465.2; encontró: 465.2.

Ejemplo de Referencia 23

5 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-N,1-dimetil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida

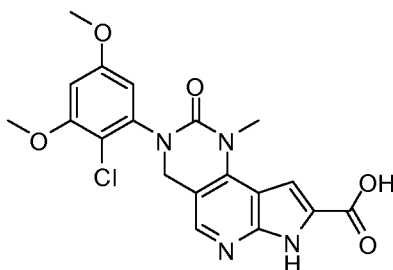


Paso 1: 3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico



A una solución fría (0 °C) de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (107 mg, 0.224 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agregó una solución de cloruro de sulfurilo (18 mL, 0.224 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) gota a gota. Luego de revolver a 0 °C por 5 min, la reacción se refrescó con agua y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con agua, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofuran (3 mL) y se enfrió a -78 °C luego se agregó solución de LDA (preparada al fresco, 1M en THF, 0.78 mL, 0.78 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a -78 °C por 30 min luego se pasaron burbujas de gas CO_2 seco (preparado a partir de hielo seco pasando a través de un tubo de secado) en la mezcla de reacción por 30 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente lentamente y se acidificó con 1 N HCl luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{25}H_{22}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 557.1; encontró: 557.1.

Paso 2: 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico



A una solución de 3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico (20 mg, 0.04 mmol) en tetrahidrofuran (3 mL) se agregó tert-butoxido de potasio (1M en THF, 0.2 mL, 0.2 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min luego se refrescó con agua y se acidificó con 1 N HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y luego se enjuagaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . El solvente se removió bajo presión reducida para lograr el producto crudo el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{19}H_{18}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 417.1; encontró: 417.1.

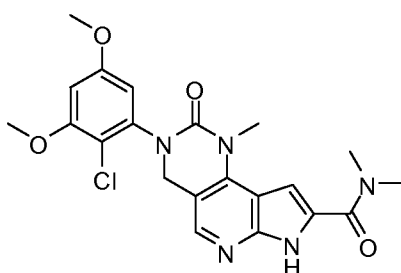
Paso 3: 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-N,1-dimetil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-

*d]*pirimidin-8-carboxamida

A una solución del producto crudo del *Paso 2* y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (17 mg, 0.039 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se agregó trietilamina (25 mL, 0.18 mmol) y metilamina (2M en THF, 54 mL, 0.11 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 30 min en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con MeOH luego se purificó por RP-HPLC (pH = 10) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{20}H_{21}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 430.1; encontró: 430.1. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 24

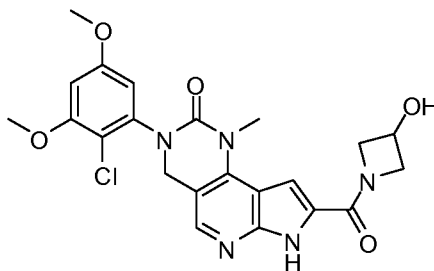
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-N,N,1-trimetil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 23, Paso 3* con dimetilamina (2 M en THF) reemplazando a metilamina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{21}H_{23}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 444.1; encontró: 444.1.

Ejemplo de Referencia 25

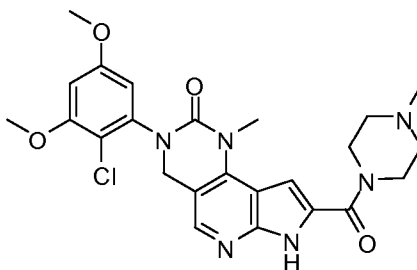
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(3-hidroxiazetidín-1-il)carbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 23, Paso 3* con hidrocloreto de azetidín-3-ol reemplazando a metilamina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{22}H_{23}ClN_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 472.1; encontró: 472.2.

Ejemplo de Referencia 26

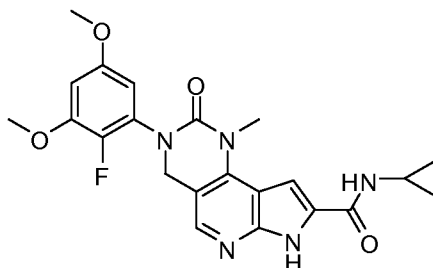
3-(2-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



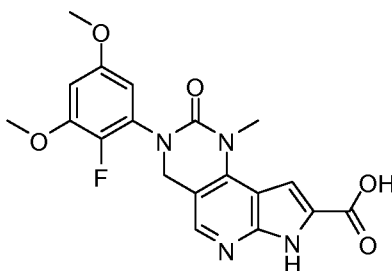
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 23, Paso 3 con 1-metil-piperazina reemplazando a metilamina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{24}H_{28}ClN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 499.2; encontró: 499.2. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.50 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.50 (br, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (br, 2H), 3.42 (br, 2H), 3.13 (br, 2H), 2.87 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 27

N-Ciclopropil-3-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida



Paso 1: 3-(2-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico



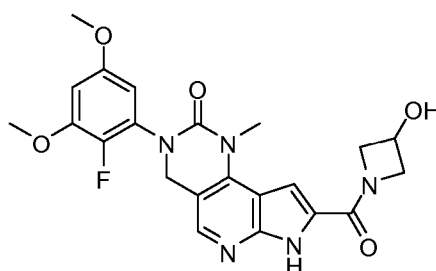
A una solución agitada de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico (125 mg, 0.239 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano ditetrafluoroborato (de Aldrich, cat#439479, 102 mg, 0.287 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h, en cuyo momento la LCMS indicó la completación de la reacción al producto deseado. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y se enjuagó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , luego se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofuran (5 mL) luego se agregó tert-butoxido de potasio (1M en THF, 1.2 mL, 1.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min luego se acidificó con 1 N HCl. La mezcla se extrajo con DCM/IPA (2:1) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{19}H_{18}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 401.1; encontró: 401.1.

Paso 2: N-Ciclopropil-3-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida

A una solución de 3-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico (6 mg, 0.015 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (8 mg, 0.018 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.5 mL) se agregó trietilamina (20 mL, 0.1 mmol) y ciclopropilamina (5.2 mL, 0.075 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con MeOH luego se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{22}H_{23}FN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 440.2; encontró: 440.1.

Ejemplo de Referencia 28

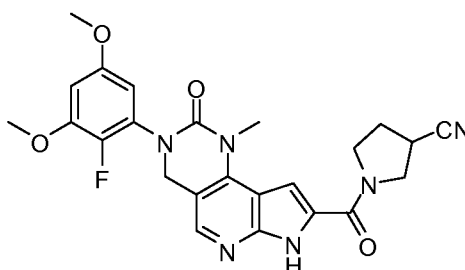
3-(2-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(3-hidroxiazetidín-1-il)carbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-on,



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 27, Paso 2* con hidrocloreto de azetidina-3-ol reemplazando a ciclopropilamina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{22}H_{23}FN_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 456.2; encontró: 456.2.

Ejemplo de Referencia 29

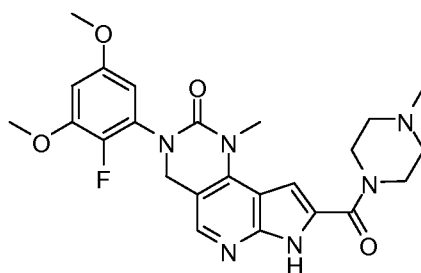
1-[[3-(2-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol-3-ilo]pirimidin-8-il]carbonil]pirrolidin-3-carbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 27, Paso 2* con hidrocloreto de pirrolidin-3-carbonitrilo reemplazando a ciclopropilamina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{24}H_{24}FN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 479.2; encontró: 479.2.

Ejemplo de Referencia 30

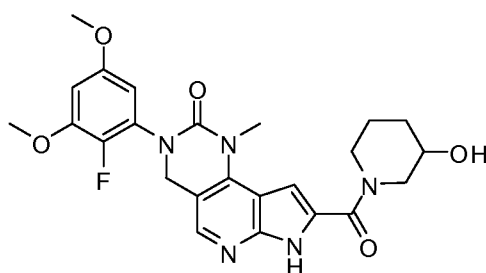
3-(2-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3-ilo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 27, Paso 2* con 1-metilpiperazina reemplazando a ciclopropilamina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{24}H_{28}FN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 483.2; encontró: 483.2. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.07 - 7.48 (m, 1H), 6.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.7 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (br, 2H), 3.39 (br, 2H), 3.14 (br, 2H), 2.86 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 31

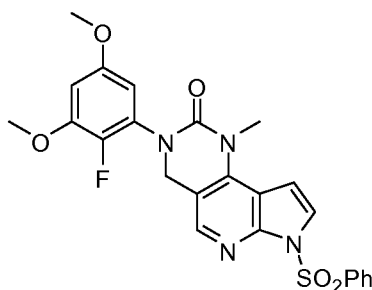
3-(2-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(3-hidroxipiperidin-1-il)carbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3-ilo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



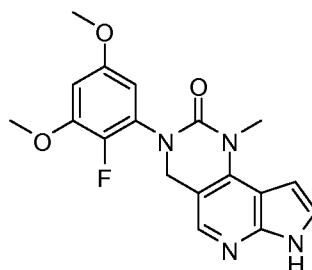
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 27, Paso 2* con piperidin-3- ol reemplazando a ciclopropilamina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{24}H_{27}FN_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 484.2; encontró: 484.2.

Ejemplo de referencia 32

3-(2-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

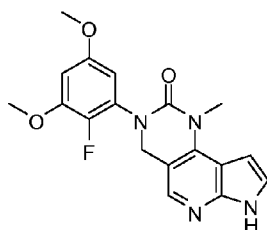


Paso 1: 3-2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



A una solución de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (*Ejemplo 7, Paso 1*: 63.0 mg, 0.132 mmol) en acetonitrilo (9 mL) se agregó 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano ditetrafluoroborato (95.6 mg, 0.270 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente toda la noche. Luego la solución resultante se concentró para remover los solventes. El residuo se disolvió en AcOEt, y se enjuagó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$. Los solventes se removieron bajo presión reducida para lograr el producto crudo el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{24}H_{22}FN_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 497.1; encontró: 497.1.

Paso 2: 3-2-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

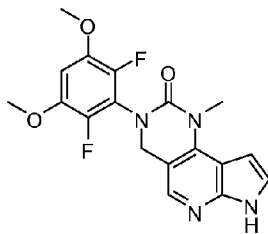


A una solución del residuo anterior en el *Paso 1* en THF (2 mL) se agregó tert-butoxido de potasio 1.0 M (390

mL, 0.39 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 min, luego se concentró para remover el solvente. La mezcla se diluyó con MeOH luego se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{18}H_{18}FN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 357.1; encontró: 357.1. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 5.2, 2.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 33

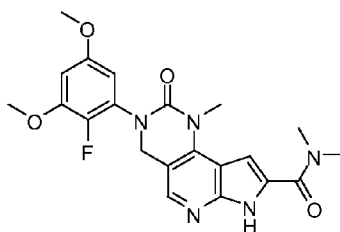
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



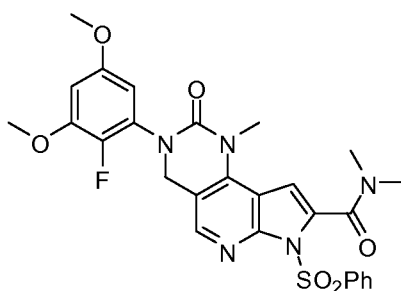
Este compuesto se formó en la misma reacción que se describe para el *Ejemplo 32*. LC-MS calculado para $C_{18}H_{17}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 375.1; encontró: 375.2. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.98 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 34

3-(2-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)-N,N,1-trimetil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida



Paso 1: 3-(2-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)-N,N,1-trimetil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida



A una solución de N,N-diisopropilamina (1.0E2 mL, 0.76 mmol) en THF (0.5 mL) se agregó 2.5 M n-butilitio en hexanos (0.30 mL, 0.76 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C por 5 min, luego se calentó a 0 °C y se agitó por 20 min. luego se enfrió a -78 °C otra vez.

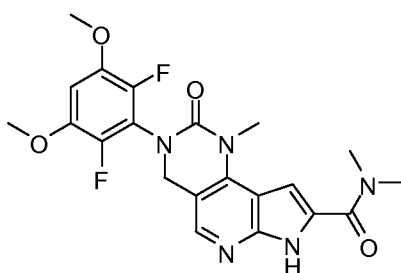
A una solución de 3-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (75.0 mg, 0.151 mmol) (mezclada con 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona, *Ejemplo 32, Paso 1*) en tetrahidrofuran (1.0 mL) se agregó solución preparada de LDA gota a gota a -78 °C. La solución amarilla resultante se agitó a -78 °C por 50 min, luego se agregó una solución de cloruro de N,N-dimetilcarbamoyl (70 mL, 0.76 mmol) en tetrahidrofuran (1.0 mL) gota a gota. La mezcla de la reacción se agitó a -20 °C por 1 hora, y se refrescó con una solución de NH_4Cl saturado, y luego se extrajo con AcOEt dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. Los solventes se removieron bajo presión reducida para lograr el producto crudo el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{27}H_{27}FN_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 568.2; encontró: 568.2.

Paso 2: 3-(2-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)-N,N,1-trimetil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida

A una solución del residuo anterior en el Paso 1 en THF (2 mL) se agregó tert-butoxido de potasio 1.0 M en THF (450 mL, 0.45 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 min, luego se concentró para remover el solvente. La mezcla se diluyó con MeOH luego se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{21}H_{23}FN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 428.2; encontró: 428.2. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.72 - 6.66 (m, 1H), 6.64 - 6.60 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.35 - 2.95 (m, 6H).

Ejemplo de Referencia 35

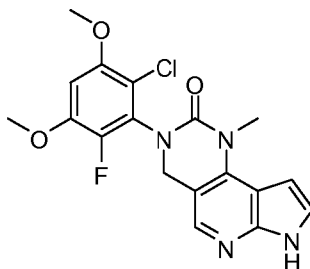
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-N,N,1-trimetil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida



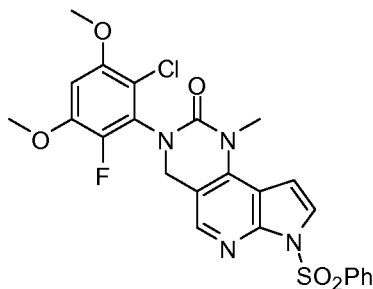
Este compuesto se formó en la misma reacción descrita para el Ejemplo 34, LC-MS calculado para $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 446.2; encontró: 446.2. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.36 - 2.92 (m, 6H).

Ejemplo de referencia 36

3-(2-Cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



A una solución de 3-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (290.0 mg, 0.5841 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregó una solución de cloruro de sulfurilo (49.6 mL, 0.613 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C por 10 min. La reacción se refrescó con agua luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con agua y salmuera y se seco sobre Na_2SO_4 . Los solventes se removieron bajo presión reducida para lograr el

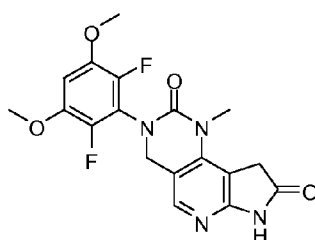
producto crudo el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{24}H_{21}ClFN_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 531.1; encontró: 531.1.

Paso 2: 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

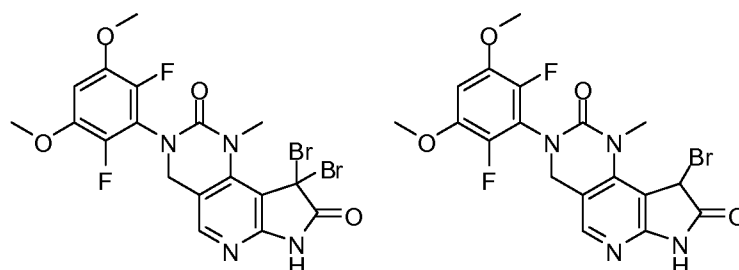
A una solución del residuo anterior en el Paso 2 en THF (3 mL) se agregó tert-butoxido de potasio 1.0 M en THF (1.8 mL, 1.8 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 min, luego se concentró para remover el solvente. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{18}H_{17}ClFN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 391.1; encontró: 391.1. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 37

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



Paso 1: 9,9-Dibromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidine-2,8-diona y 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



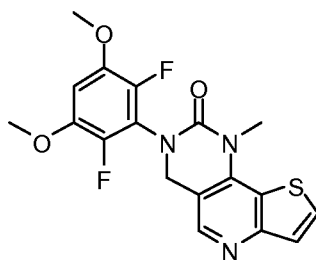
Se agregó tribromuro de piridinio (120 mg, 0.37 mmol) a una mezcla de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d] pirimidin-2-ona (40.0 mg, 0.107 mmol) en tert-butil alcohol (1.2 mL) y luego la reacción se agitó a 30 °C toda la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se enjuagó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y luego se concentró para proporcionar el producto crudo como una mezcla de los dos productos anteriores los cuales se usaron en el siguiente paso directamente. LCMS $(M+H)^+$: m/z = 549.0, 471.0.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona

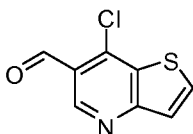
Se agregó zinc (10 mg, 0.2 mmol) a una mezcla de 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d] pirimidin-2,8-diona (10.0 mg, 0.0213 mmol) y 9,9-dibromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d] pirimidin-2,8-diona (10.0 mg, 0.0182 mmol) en metanol (0.3 mL) / ácido acético (0.3 mL), luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de la reacción se filtró y luego el producto se purificó por RP-HPLC (pH = 2). LC-MS calculado para $C_{18}H_{17}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 391.1; encontró: 391.1. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.39 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 38

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,4-dihidrotieno[2',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



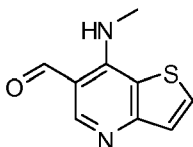
Paso 1: 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbaldehído



A una solución de etil 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carboxilato (CAS # 90690-94-1) adquirido en Synthoix, Inc, cat#E4282, 409 mg, 1.69 mmol) en tetrahidrofuran (5.0 mL) a 0 °C se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1.0 M en hexano, 5.1 mL, 5.1 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura por 2 h antes de refrescar con MeOH (5 mL) y solución de NaHCO₃ (10 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró in vacuo. El alcohol crudo se usó sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₈H₇ONSCl [M+H]⁺ m/z: 200.1; encontró 200.1.

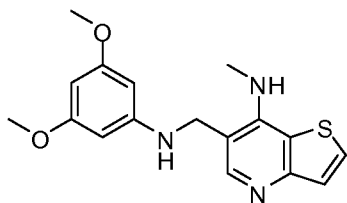
A una solución del alcohol obtenido antes en cloruro de metileno (5.0 mL) se agregó bicarbonato de sodio (710 mg, 8.5 mmol) y periodinano Dess-Martin (860 mg, 2.0 mmol). La mezcla resultante se agitó por 1 h antes de refrescar con solución de Na₂S₂O₃ (5 mL) y solución de NaHCO₃ (5 mL). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró in vacuo. La mezcla cruda se purificó por columna flash (MeOH/DCM, 3%~20%) para lograr el aldehído (237 mg, 72% para dos pasos) como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₈H₅ONSCl [M+H]⁺ m/z: 198.1; encontró 198.1.

Paso 2: 7-(metilamino)tieno[3,2-b]piridin-6-carbaldehído



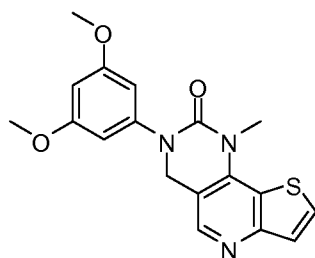
Una solución de 7-clorotieno[3,2-b]piridin-6-carbaldehído (237 mg, 1.20 mmol) en metilamina (33% en etanol, 2.0 mL, 16.0 mmol) se calentó a 110 °C por 3 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró in vacuo. La imina cruda se disolvió en cloruro de hidrógeno (1.0 M en agua, 3.6 mL, 3.6 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C por 3 h. La solución se neutralizó con NaOH (2.0 M, 1.7 mL, 3.4 mmol) y solución saturada de NaHCO₃. Luego que se filtró y secó sobre alto vacío, se obtuvo el 7-(metilamino)tieno[3,2-b]piridin-6-carbaldehído puro (150 mg, 65%) como un sólido amarillo. LC-MS calculado para C₉H₉ON₂S [M+H]⁺ m/z: 193.2; encontró 193.2.

Paso 3: 6-[(3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-N-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina



A una solución de 7-(metilamino)tieno[3,2-b]piridin-6-carbaldehído (75 mg, 0.39 mmol) en etanol (3.0 mL) se agregó 3,5-dimetoxianilina (120 mg, 0.78 mmol) y ácido acético (0.223 mL, 3.92 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C por 2 h antes de enfriar a temperatura ambiente. Se agregó cianoborohidruro de sodio (120 mg, 2.0 mmol) a la solución y la mezcla se agitó por otras 2 h. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por RF-HPLC (pH 10) para lograr 6-[(3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-N-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina (96 mg, 74%) como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₁₇H₂₀O₂N₃S [M+H]⁺ m/z: 330.1; encontró 330.1.

Paso 4: 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,4-dihidrotieno[2',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona



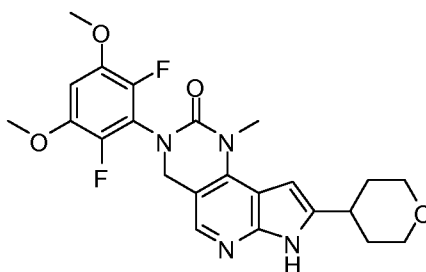
A una solución de 6-[[3-(3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-N-metiltieno[3,2-b]piridin-7-amina (96 mg, 0.13 mmol) en CH₃CN (3.0 mL) se agregó 1,1'-tiocarbonildiimidazol (210 mg, 1.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110 °C por 12 h antes de que se concentrara in vacuo. La mezcla cruda se purificó por columna flash (MeOH/DCM 5%~ 20%) para lograr 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,4-dihidrotieno[2',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (120 mg, 86%) como un sólido amarillo. LC-MS calculado para C₁₈H₁₈O₃N₃S [M+H]⁺ m/z: 356.1; encontró 356.1.

Paso 5: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,4-dihidrotieno[2',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2(1H)-ona

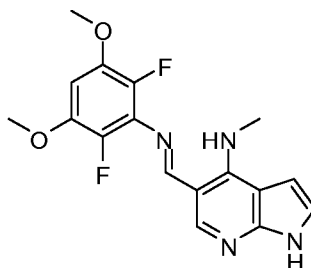
A una solución de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,4-dihidrotieno[2',3':5,6]pirido [4,3-d]pirimidin- 2(1H)-ona (10.0 mg, 0.0281 mmol) en CH₃CN (1.0 mL) se agregó 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano ditetrafluoroborato (Selectfluor®) (24.9 mg, 0.0703 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h antes que se diluyera con MeOH (9 mL). El compuesto se purificó por RF-HPLC (pH = 10) para lograr 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3,4-dihidrotieno[2',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2(1H) (3.0 mg, 27%) como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₁₈H₁₆F₂N₃O₃S [M+H]⁺ m/z: 392.1; encontró 392.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.71 (s, 3H).

Ejemplo de Referencia 39

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(tetrahidro-2H-pyran-4-il)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

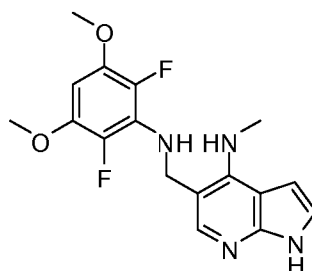


Paso 1: 5-[[E]-[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)imino]metil]-N-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina



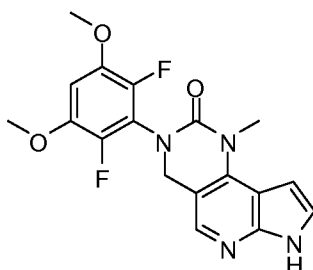
Una mezcla de 4-(metilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (1.98 g, 11.3 mmol, preparada como se describe en el *Ejemplo 1, Paso 1*), 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (2.6 g, 14 mmol) y ácido D-(+)-10-canforsulfónico (Aldrich, cat # 21360: 0.72 g, 3.1 mmol) en tolueno (200 mL) se calentó a reflujo con remoción azeotrópica de agua a través de una trampa Dean-stark por 48 h. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación. LC-MS calculado para C₁₇H₁₇F₂N₄O₂ [M+H]⁺ m/z: 347.1; encontró 347.1.

Paso 2: 5-[[[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-N-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina



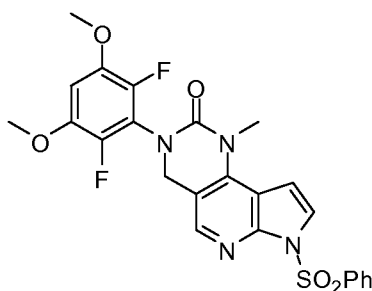
El producto crudo del *Paso 1* se disolvió en tetrahidrofuran (200 mL) y se enfrió a 0 °C luego se añadió LiAlH₄ (0.86 g, 23 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 50 °C y se agitó toda la noche. La reacción se refrescó por la adición de una cantidad mínima de agua a 0 °C luego se filtró a través de Celite y se enjuagó con THF. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluida con 0-5 % metanol en diclorometano para lograr el producto deseado (2.00, 51%) como un sólido amarillo. LC-MS calculado para C₁₇H₁₉F₂N₄O₂ [M+H]⁺ m/z: 349.1; encontró 349.1.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



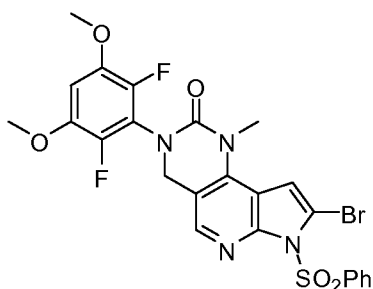
Se agregó trifosgeno (2.0 g, 6.8 mmol) a una solución del producto del *Paso 2* y trietilamina (7.9 mL, 56 mmol) en tetrahidrofuran (160 mL) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h, luego se agregó 1M NaOH (50 mL). Luego de agitar por 30 min a temperatura ambiente, solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. La mezcla se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₁₈H₁₇F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 375.1; encontró 375.0.

Paso 4: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



A una solución agitada de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (2.30 g, 6.14 mmol) en tetrahidrofuran (30 mL) se agregó NaH (60 % en aceite mineral, 0.344 g, 8.60 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a 0 °C por 30 min luego se agregó cloruro de bencenosulfonil (0.94 mL, 7.4 mmol). Luego de agitar a 0 °C por 1 h, la reacción se refrescó con solución saturada de NH₄Cl luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, luego se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo en DCM (0-30%) para lograr el producto deseado (1.89 g, 68.8%). LC-MS calculado para C₂₄H₂₁F₂N₄O₅S [M+H]⁺ m/z: 515.1; encontró 515.0.

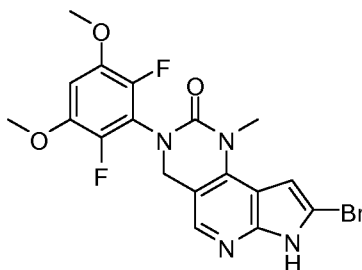
Paso 5: 8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



(1) Preparación de solución LDA: A una solución agitada de N,N-diisopropilamina (0.632 mL, 4.51 mmol) en tetrahidrofuran (10 mL) a -78°C se agregó 2.5 M n-butilitio en hexanos (1.6 mL, 4.0 mmol) gota a gota. Luego que se formó un precipitado blanco, la mezcla se calentó a 0°C y se agitó por 10 min.

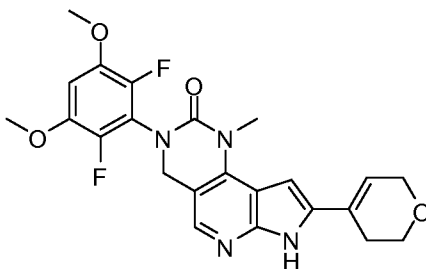
(2) A una solución agitada de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (1.60 g, 3.11 mmol) en tetrahidrofuran (100 mL) a -78°C se agregó la solución de LDA preparada al fresco gota a gota. Luego de 30 min, se agregó una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetane (1.06 g, 3.26 mmol) en tetrahidrofuran (6 mL) gota a gota. La solución amarilla clara se agitó a -78°C por 1 h. La mezcla de la reacción se refrescó con solución acuosa saturada de NH_4Cl luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , luego se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice con EtOAc en DCM (0-10 %) para lograr el producto deseado (1.50 g, 81.3 %). LC-MS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 593.0; encontró 592.9.

Paso 6: 8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



A una solución agitada de de 8-bromo-3-(2,6-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (1.50 g) en tetrahidrofuran (10 mL) se agregó 5.0 M metóxido de sodio en metanol (1.9 mL, 9.3 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente por 1 h, la mezcla se diluyó con agua y se ajustó a pH = 8 con 1 N HCl, luego se concentró para remover el THF. El sólido se filtró, se enjuagó con agua y se secó al vacío para lograr el producto deseado (0.83 g). LC-MS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 453.0; encontró: 453.0.

Paso 7: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Una mezcla de 8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (10.0 mg, 0.0221 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piran (6.0 mg, 0.029 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) diclorometano en complejo con (1:1) (2 mg, 0.003 mmol) y carbonato de potasio (9.1 mg, 0.066 mmol) en 1,4-dioxano (0.80 mL) y agua (0.20 mL) fue desgasificada y rellena con nitrógeno. Luego de agitar a 95°C por 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con

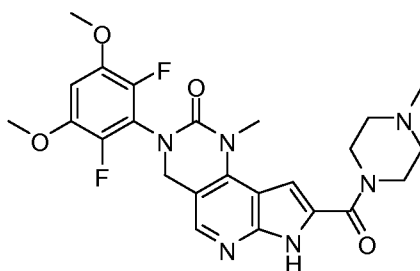
MeOH, y se filtró. La solución se usó en el siguiente paso. LC-MS calculado para $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 457.2; encontró 457.1.

Paso 8: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

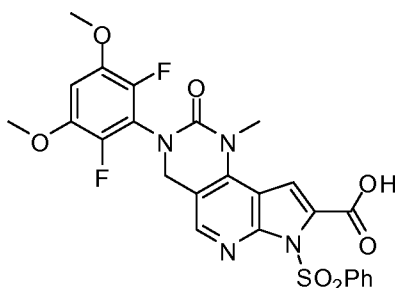
Se agregó paladio sobre carbono activado (10 p %, 10 mg) a la solución del producto del Paso 7 en metanol (5 mL) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un balón de H_2 por 2 h. La mezcla se filtró y purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 459.2; encontró 459.1.

Ejemplo de Referencia 40

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]3,4,7-tetrahydro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

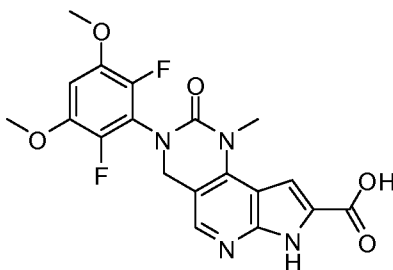


Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico



A una solución agitada de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7,4,7-tetrahydro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (700 mg, 1.36 mmol) en tetrahydrofuran (20 mL) se agregó NaH (60 % en aceite mineral, 0.344 g, 8.60 mmol) a $-78^\circ C$. La mezcla de la reacción se agitó a $-78^\circ C$ por 30 min luego se bulló gas CO_2 seco (preparado a partir de hielo seco pasando a través de un tubo de secado) en la mezcla de reacción por 30 min. La reacción se refrescó luego con 1N HCl a $-78^\circ C$. Luego de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna: 0 a 5 % MeOH/DCM, para dar el producto deseado (519 mg, 68%). LC-MS calculado para $C_{25}H_{21}F_2N_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 559.1; encontró 559.1.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico



A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-

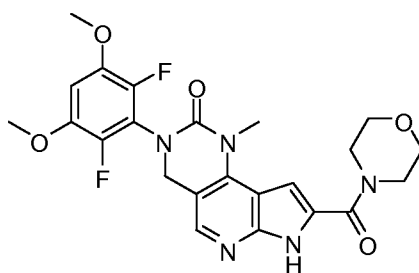
pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico (762 mg, 1.36 mmol) en tetrahidrofuran (23 mL) se agregó 1.0 M de tert-butoxido de potasio en THF, (6.0 mL, 6.0 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa hasta el producto deseado. La reacción se refrescó con agua luego se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con 1N HCl y el precipitado blanco se recolectó a través de filtración y se secó para lograr el producto puro (528 mg, 93 %) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{19}H_{17}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 419.1; encontró 419.1.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperacina-1-il)carbonil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

A una solución agitada de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ácido carboxílico (207 mg, 0.495 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se agregó trietilamina (210 mL, 1.5 mmol), seguido por benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (230 mg, 0.52 mmol). La mezcla se agitó por 5 min a temperatura ambiente luego se agregó 1-metilpiperacina (160 mL, 1.5 mmol). Lugo de agitar a temperatura ambiente por 30 min, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH luego se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto puro (200 mg, 81 %) como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{24}H_{27}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 501.2; encontró 501.1.

Ejemplo de Referencia 41

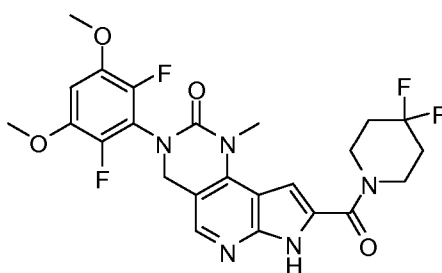
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimethoxyphenyl)-1-methyl-8-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 40, Paso 3 con morfolina reemplazando a 1-metilpiperacina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{23}H_{24}F_2N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 488.2; encontró: 488.2.

Ejemplo de Referencia 42

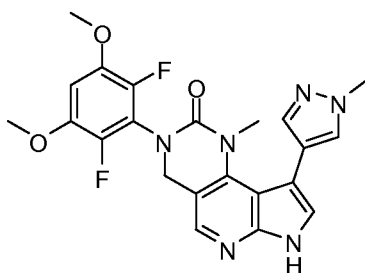
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)carbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



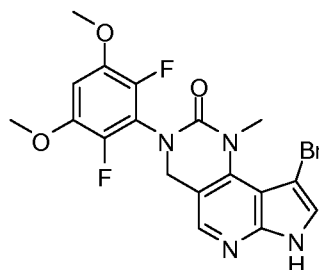
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 40, Paso 3 con hidrocloreto de 4,4-difluoropiperidina reemplazando a 1-metilpiperacina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{24}H_{24}F_4N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 522.2; encontró: 522.1.

Ejemplo de referencia 43

3-(2,6-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

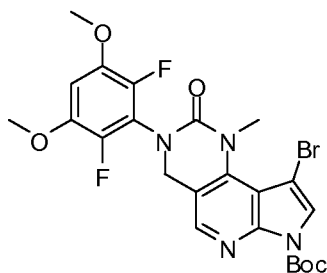


Paso 1: 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pírido[4,3-d]pírimidin-2-ona



A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pírido[4,3-d]pírimidin-2-ona (168.0 mg, 0.4488 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se agregó una solución de N-bromo-succinimida (88 mg, 0.49 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.56 mL) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La reacción se refrescó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se enjuagó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Los solventes se removieron bajo presión reducida para lograr el producto crudo el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₁₈H₁₆BrF₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 453.0; encontró: 453.1.

Paso 2: tert-butil 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7H-pirrol[3',2':5,6]pírido[4,3-d]pírimidin-7-carboxilato



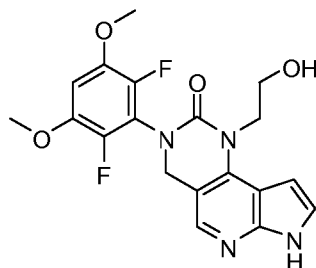
A una solución agitada de 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pírido[4,3-d]pírimidin-2-ona (200 mg, 0.4 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se agregó di-tert-butil carbonato (180 mg, 1.0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (10.8 mg, 0.088 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h en cuyo momento el análisis LC-MS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 10% AcOEt en CH₂Cl₂ para lograr el compuesto deseado (170 mg, 70 %). LC-MS calculado para C₂₃H₂₄BrF₂N₄O₅ [M+H]⁺ m/z: 553.1; encontró: 553.0.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pírido[4,3-d]pírimidin-2-ona

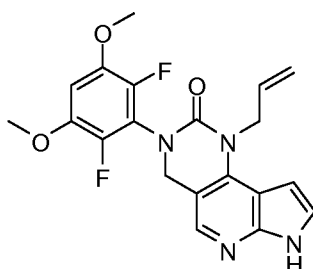
Una mezcla de tert-butil 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7H-pirrol[3',2':5,6]pírido[4,3-d]pírimidin-7-carboxilato (35.0 mg, 0.063 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (26 mg, 0.13 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfin)paladio (6 mg, 0.01 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (33 mL, 0.19 mmol) en 1,4-dioxano (1.7 mL) y agua (0.2 mL) se desgasificó y luego se llenó con nitrógeno. Luego de agitar a 120 °C por 2 h, la mezcla de la reacción se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en TFA/CH₂Cl₂ (1:1, 1 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₂H₂₁F₂N₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 455.2; encontró: 455.1.

Ejemplo de referencia 44

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

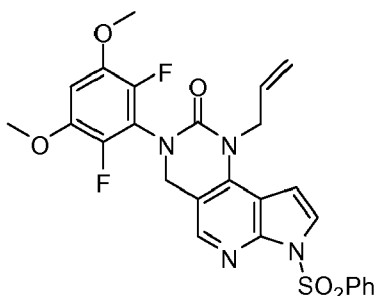


Paso 1: 1-alil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



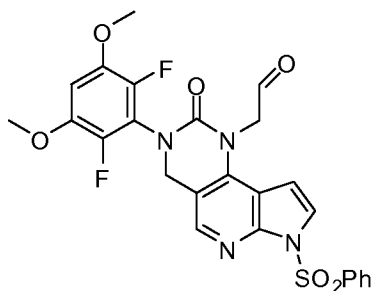
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 39*, Pasos 1-3, con 4-(alilamino)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (preparado de acuerdo con el *Ejemplo 1*, Paso 1) reemplazando 4-(metilamino)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-carbaldehído. LC-MS calculado para $C_{20}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 401.1; encontró: 401.1.

Paso 2: 1-alil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



A una solución de 1-2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (0.35 g, 0.89 mmol) en DMF (4 mL) se agregó hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.053 g, 1.3 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó por 20 min luego se agregó cloruro de bencenosulfonilo (0.14 mL, 1.1 mmol) y la reacción se agitó por otra 1 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado formado se recolectó a través de filtración y luego se enjuagó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{26}H_{23}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 541.1; encontró: 541.1.

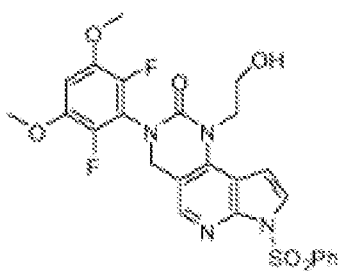
Paso 3 [3-(2,6-difluoro-3,5-Dimetoxifenil)-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]acetaldehído



A una solución de 1-alil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (120 mg, 0.22 mmol) en tert-butil alcohol (2 mL) se agregó N-óxido de N-metilmorfolina (28.6 mg, 0.244 mmol) y agua (0.70 mL, 39 mmol). A esta solución se le agregó luego tetraóxido acuoso de osmio (0.070 mL, 0.011 mmol, 4%). Se agregó otra porción de N-óxido N-metilmorfolina (28.6 mg, 0.244 mmol) luego de 3 h. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 días. La solución se diluyó con agua, se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y luego se concentraron.

El residuo se disolvió en THF (1.7 mL) / agua (0.83 mL) y luego se agregó periodato de sodio (0.14 g, 0.66 mmol) seguido por ácido acético (0.0032 mL, 0.055 mmol) a 0 °C. Luego de agitar por 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con agua, se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/CH₂Cl₂ (0 a 20%). LC-MS calculado para C₂₅H₂₁F₂N₄O₆S [M+H]⁺ m/z: 543.1; encontró: 543.1.

Paso 4 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



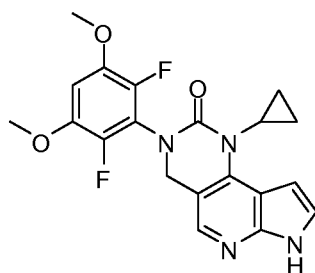
A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-7-(fenilsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]acetaldehído (50.0 mg, 0.0922 mmol) en metanol (1.5 mL) se agregó tetrahidroboreto de sodio (7.0 mg, 0.18 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente por 30 min, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno luego se enjuagó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, y luego la mezcla se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto el cual se usó en el siguiente paso directamente. LC-MS calculado para C₂₅H₂₃F₂N₄O₆S [M+H]⁺ m/z: 545.1; encontró: 545.1.

Paso 5 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

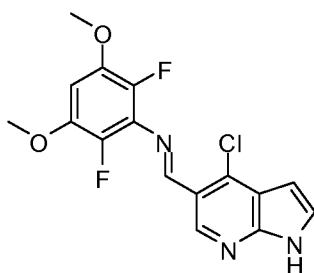
Se agregó 6.0 M hidróxido de potasio en agua (0.1 mL, 0.6 mmol) a una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (30.0 mg, 0.0551 mmol) en THF (0.6 mL) y luego la mezcla se agitó a 70 °C toda la noche. El producto se purificó por HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₁₉H₁₉F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 405.1; encontró: 405.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H).

Ejemplo de Referencia 45

1-Ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

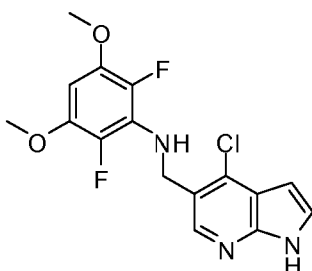


Paso 1: N-[(1E)-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metilen]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina



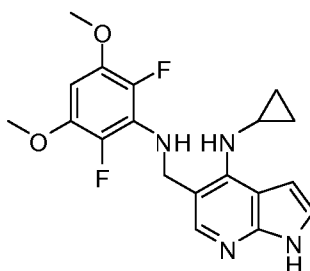
Una mezcla de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (5.00 g, 27.7 mmol), 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (6.3 g, 33 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1.1 g, 5.8 mmol) en tolueno (300 mL) se calentó a reflujo con remoción azeotrópica de agua a través de una trampa Dean-Stark. Luego de agitar toda la noche, la mezcla de la reacción se concentró y el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior.

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



El producto crudo del Paso 1 se disolvió en tetrahidrofuran (300 mL) y se enfrió a 0 °C luego se añadió LiAlH₄ (3.6 g, 96 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 50 °C y se agitó toda la noche. La reacción se refrescó luego con una cantidad mínima de agua y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano (0-5%) para lograr el producto deseado (7.00 g, 71.5%). LC-MS calculado para C₁₆H₁₅ClF₂N₃O₂ [M+H]⁺ m/z: 354.1; encontró 354.0.

Paso 3: N-ciclopropil-5-[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina



Una mezcla de N-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (0.25 g, 0.71 mmol), ciclopropilamina (0.088 mL, 1.3 mmol), acetato de paladio (16 mg, 0.071 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftil (44 mg, 0.071 mmol), y carbonato de cesio (0.70 g, 2.1 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se desgasificó y luego se llenó con nitrógeno. Luego de agitar a 160 °C toda la noche, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluida con MeOH en DCM (0-5%) para lograr el producto deseado (0.17 g, 64 %). LC-MS calculado para C₁₉H₂₁F₂N₄O₂ [M+H]⁺ m/z: 375.2; encontró 375.1.

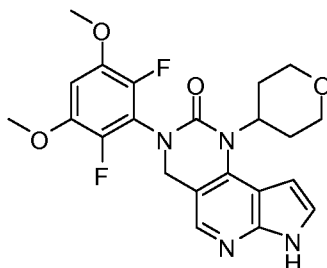
Paso 4: 1-Ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

Se agregó trifosgeno (0.20 g, 0.6 mmol) a una solución de N-ciclopropil-5-[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina (0.17 g, 0.44 mmol) y trietilamina (590 mL, 4.2 mmol) en tetrahidrofuran (5 mL) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min, luego se agregó 2 N NaOH (2.0 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente por 1 h, la mezcla de la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (0-5%) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₀H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 401.1; encontró 401.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.97 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 - 7.46

(m, 1H), 7.03 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 0.70 - 0.62 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 46

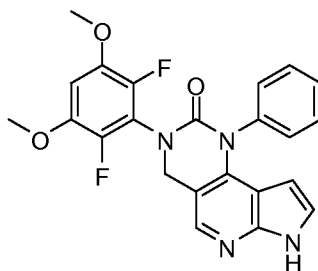
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrol- lo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 45* con tetrahydro-2H-piran-4-amina reemplazando a ciclopropilamina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 445.2; encontró 445.0. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.03 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.48 - 4.32 (m, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 2.82 - 2.62 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 47

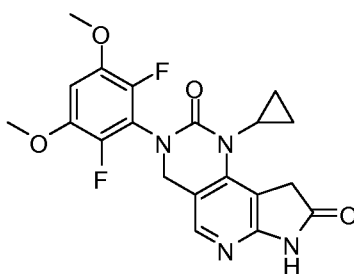
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-fenil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrol- lo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 45* con anilina reemplazando ciclopropilamina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{22}H_{21}F_2N_4O_4$ m/z: 437.1; encontró 437.1. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.31 - 4.27 (m, 1H), 3.89 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 48

1-Ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahydro-1H-pirrol- lo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-ona

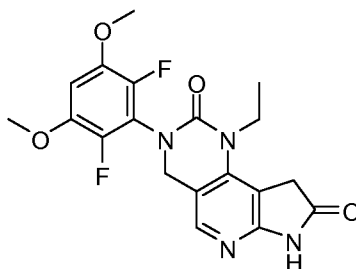


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 37* con 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrol- lo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (*Ejemplo 45*) reemplazando a 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrol- lo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona. Purificado por RP-HPLC (pH = 10) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ m/z: 459.2; encontró 459.1.

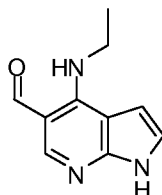
$C_{20}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z : 417.1; encontró 417.0. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.02 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 1.08 - 0.94 (m, 2H), 0.69 - 0.58 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 49

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona

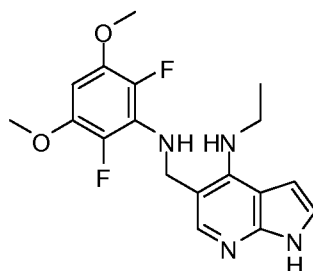


Paso 1: 4-(etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído



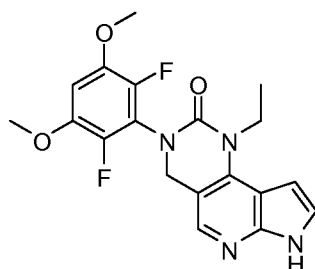
Una mezcla de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (CAS # 958230-19-8, Lakestar Tech, Lot: 124-132-29: 3.0 g, 17 mmol) y etilamina (10M en agua, 8.3 mL, 83 mmol) en 2-metoxietanol (20 mL, 200 mmol) se calentó a 130 °C y se revolvió toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con 1N HCl (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 1 h luego se neutralizó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El precipitado se recolectó a través de filtración luego se enjuagó con agua y se secó para proporcionar el producto deseado (2.9 g, 92 %). LC-MS calculado para $C_{10}H_{12}N_3O$ $[M+H]^+$ m/z : 190.1; encontró: 190.1.

Paso 2: 5-[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-N-etil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina



Una mezcla de 4-(etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (7.0 g, 37 mmol), 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (9.1 g, 48 mmol) y [(1S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]ácido metanesulfónico (Aldrich, cat# 21360: 2 g, 7 mmol) en xilenos (250 mL) se calentó a reflujo con remoción azeotrópica del agua usando Dean-Stark por 2 días en cuyo tiempo la LC-MS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofuran (500 mL) y luego se agregó 2.0 M tetrahidroaluminato de litio en THF (37 mL, 74 mmol) lentamente y la mezcla resultante se agitó a 50 °C por 3 h luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se refrescó con la adición de agua, NaOH acuoso a 15% y agua. La mezcla se filtró y enjuagó con THF. El filtrado se concentró y el residuo se enjuagó con CH_2Cl_2 y luego se filtró para obtener el producto puro (11 g, 82 %). LC-MS calculado para $C_{18}H_{21}F_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z : 363.2; encontró: 363.1.

Paso 3: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



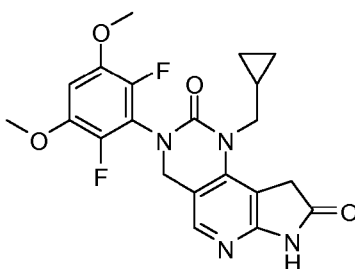
Una solución de trifosgeno (5.5 g, 18 mmol) en tetrahidrofuran (30 mL) se agregó lentamente a una mezcla de 5-[[[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-N-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-amina (5.6 g, 15 mmol) en tetrahidrofuran (100 mL) a 0 °C y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 6 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y luego se agregó lentamente 1.0 M hidróxido de sodio en agua (100 mL, 100 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y el precipitado formado se recolectó por filtración, se enjuagó con agua, y luego se secó para proporcionar el primer lote del producto deseado purificado. La capa orgánica en el filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se concentró y el residuo se trituró con cloruro de metileno y luego se filtró y secó para proporcionar otro lote del producto (total 5.5 g, 92 %). LC-MS $C_{19}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 389.1; encontró: 389.1.

Paso 4: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona

A una mezcla de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (3.0 g, 7.7 mmol) en alcohol isopropílico (70 mL, 900 mmol)/agua (7 mL, 400 mmol) se agregó tribromuro de piridinio (11 g, 31 mmol). Luego la mezcla de la reacción se agitó a 40 °C por 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se agregó ácido acético (10 mL, 200 mmol) y zinc (5.05 g, 77.2 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente toda la noche luego se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con agua (100 mL)/AcCN (10 mL) y se agitó por 30 min. El sólido se recolectó a través de filtración luego se secó. El sólido luego se revolvió con CH_2Cl_2 /MeOH (100 mL/10 mL) por 30 min luego se filtró y se secó para proporcionar el producto deseado puro. El filtrado se concentró y el residuo se revolvió con AcCN/agua (40 mL/5 mL) a 40 °C por 10 min luego se filtró y se secó para proporcionar otro lote de producto puro. LC-MS calculado para $C_{19}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 405.1; encontró: 405.2. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 1.19 (t, 3H), 3.86 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.90 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 11.01 (s, 1H) ppm.

Ejemplo de referencia 50

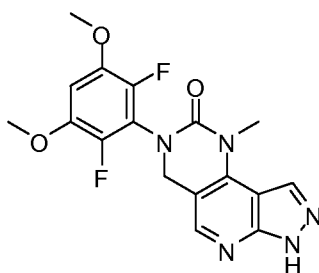
1-Ciclopropilmetil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



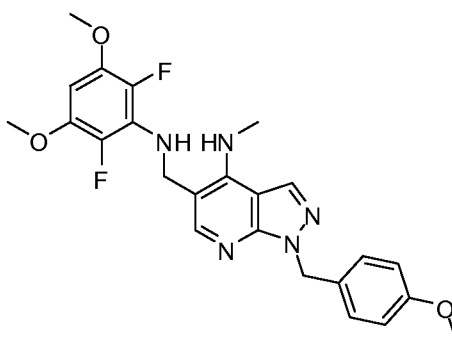
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Ejemplo 49* con 4-(ciclopropilmetilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (preparado de acuerdo con el *Ejemplo 1, Paso 1*) reemplazando a 4-(etilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbaldehído. LC-MS calculado para $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 431.2; encontró: 431.1. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.19-3.87 (m, 8H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.16-1.07 (m, 1H), 0.50-0.43 (m, 2H), 0.31-0.24 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 51

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

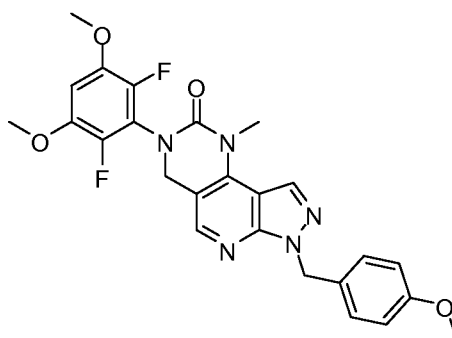


Paso 1: 5-[[[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 39, Pasos 1-2, a partir de 1-(4-metoxibencil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (Preparado por el mismo método que se describe en WO 2007/134259). La mezcla cruda se purificó por columna flash (MeOH/DCM, 3%~20%) para lograr la anilina como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{24}H_{26}F_2N_5O_3[M+H]^+$ m/z: 470.2; encontró 470.2.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(4-metoxibencil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



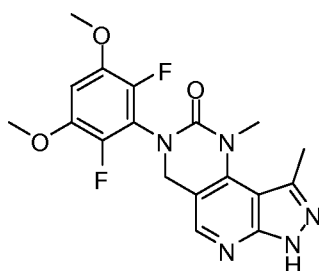
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 39, Paso 3. El producto se purificó por columna flash (EtOAc/hexanos, 30%~80%) para lograr la urea como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4[M+H]^+$ m/z: 496.2; encontró 496.1.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

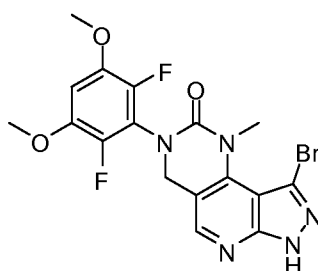
Una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(4-metoxibencil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (300 mg, 0.6 mmol) en TFA (4.0 mL) se calentó a 70 °C por 2 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por RF-HPLC (pH 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{17}H_{16}O_3N_5F_2[M+H]^+$ m/z: 376.1; encontró 376.1. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.66 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 52

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,9-dimetil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



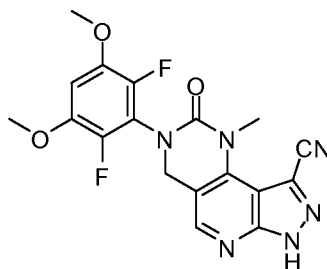
A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (250.0 mg, 0.6661 mmol) en CH₃CN (6.0 mL) a 0 °C se agregó N-bromosuccinimida (150 mg, 0.86 mmol). La mezcla se agitó por 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó por columna (MeOH/DCM, 3%~30%) para lograr el producto (300.0 mg, 99 %) como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₁₇H₁₅BrO₃N₅F₂ [M+H]⁺ m/z: 454.0; encontró 454.1.

Paso 2: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,9-dimetil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

A una solución de 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (80.0 mg, 0.176 mmol) en 1,4-dioxano (2.0 mL) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II) en complejo con diclorometano (20.0 mg, 0.0245 mmol). A esta solución se agregó ZnMe₂ (0.50 mL, 2.0 M solución en tolueno, 1.0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C por 1 hora antes de diluirse con MeOH y purificarse por RP-HPLC (pH 2). LC-MS calculado para C₁₈H₁₈O₃N₅F₂ [M+H]⁺ m/z: 390.1; encontró 390.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.03 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.55 (s, 3H), 2.67 ppm (s, 3H).

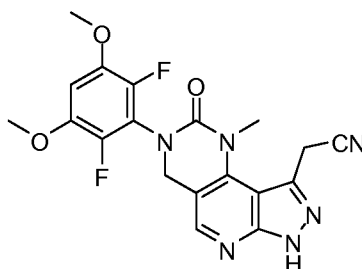
Ejemplo de referencia 53

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-9-carbonitrilo

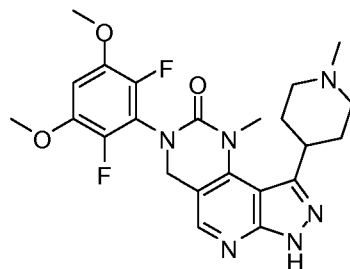


A una solución de 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (15.0 mg, 0.033 mmol) en DMF (1.0 mL) se agregó cianuro de zinc (12.0 mg, 0.099 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II) en complejo con diclorometano (5.0 mg, 0.007 mmol). La mezcla resultante se calentó a 180 °C por 1 h antes de diluirse con MeOH y purificarse por RP-HPLC (pH 2). LC-MS calculado para C₁₈H₁₅O₃N₆F₂ [M+H]⁺ m/z: 401.1; encontró 401.1.

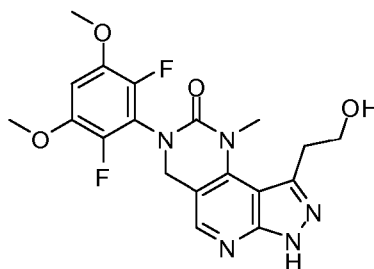
Ejemplo de referencia 54

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-9-il]acetonitrilo

A una mezcla de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfino) (3.3 mg, 0.0057 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (2.6 mg, 0.0029 mmol), 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (13.0 mg, 0.0286 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL, 13 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó (trimetilsilil)acetonitrilo (12 mL, 0.086 mmol), seguido por difluoruro de zinc (5.9 mg, 0.057 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 140 °C por 4.5 h bajo condiciones de microondas. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por RP-HPLC (pH 2) para lograr el producto. LC-MS calculado para $C_{19}H_{17}O_3N_6F_2$ $[M+H]^+$ m/z: 415.1; encontró 415.1. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.52 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 55**3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-[(1-metilpiperidin-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona**

Este compuesto se preparó a partir de 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina usando procedimientos análogos a los de los Ejemplos 39, paso 7-8. El residuo se purificó por RP-HPLC (pH 2) para lograr el producto como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{23}H_{27}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 473.2; encontró: 473.2.

Ejemplo de referencia 56**3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9-(2-hidroxietil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona**

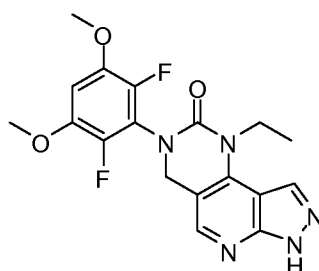
Una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (13.6 mg, 0.0881 mmol) 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (20.0 mg, 0.0440 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) en complejo con diclorometano (1:1) (5.4 mg, 0.0066 mmol) y carbonato de potasio (18.0 mg, 0.13 mmol) en 1,4-dioxano (0.80 mL, 10. mmol) / agua (0.20 mL, 11 mmol) se calentó

a 88 °C. Luego de 1.5 h, la reacción se refrescó con agua, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó a través de cromatografía por columna flash (MeOH/DCM, 3%~30%) para lograr 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-vinil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-vinil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (17.0 mg, 0.036 mmol) en THF (1.0 mL) se agregó BH₃-THF (0.40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 h antes de refrescar con NaOH (2 N, 0.2 mL) y H₂O₂ (0.2 mL). La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por RP-HPLC (pH 2) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₁₉H₂₀F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 420.1; encontró 420.1.

Ejemplo de referencia 57

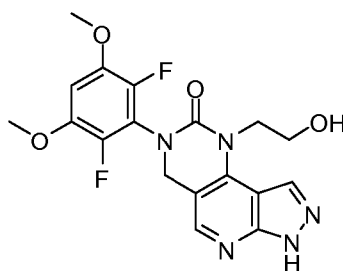
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 51. El residuo se purificó por HPLC (pH 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₁₈H₁₈O₃N₅F₂ [M+H]⁺ m/z: 390.1; encontró 390.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.19 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 58

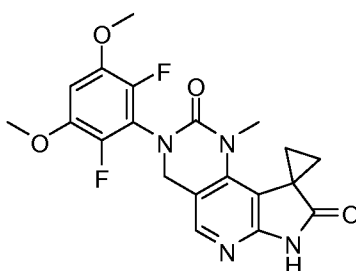
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



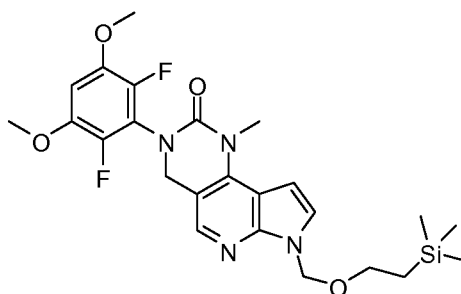
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 44. El residuo se purificó por RP-HPLC (pH 2) para lograr el producto como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₁₈H₁₈O₄N₅F₂ [M+H]⁺ m/z: 406.1; encontró: 406.1.

Ejemplo de referencia 59

[3-(2,6-difluoro-3,5-Dimetoxifenil)-1'-metil-4',7'-dihidrospiro[ciclopropano-1,9'-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin]-2',8'(1'H,3'H)-diona

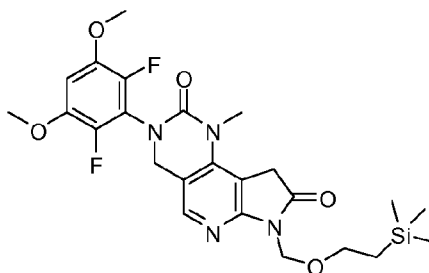


Paso 1 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (0.10 g, 0.27 mmol) en DMF (0.8 mL) se agregó hidruro de sodio (60 p % dispersión en aceite mineral, 0.013 g, 0.32 mmol) a 0 °C y se agitó por 20 min. Luego se agregó (cloruro de trimetilsilil)etoximetil (0.057 mL, 0.32 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó por 1 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y luego se enjuagó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto se aisló por cromatografía eluida con 0 a 40 % EtOAc/CH₂Cl₂. LC-MS calculado para C₂₄H₃₁F₂N₄O₄Si (M+H)⁺ m/z: 505.2; encontró 505.2.

Paso 2 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



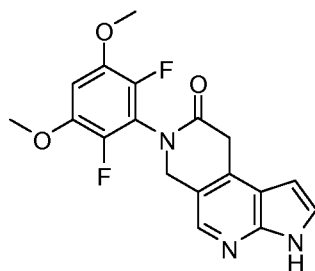
Se agregó tribromuro de piridinio (0.299 g, 0.841 mmol) a una mezcla de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (0.12 g, 0.24 mmol) en alcohol isopropílico (2 mL)/agua (0.12 mL), y luego la mezcla de la reacción se agitó a 50 °C por 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se agregó ácido acético (0.9 mL) y zinc (0.157 g, 2.40 mmol). La mezcla se agitó por 6 horas, luego se filtró y el solvente se removió. El residuo se diluyó con cloruro de metileno, y luego se enjuagó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía eluida con 0 a 50 % EtOAc/CH₂Cl₂. LC-MS calculado para C₂₄H₃₁F₂N₄O₄Si [M+H]⁺ m/z: 521.2; encontró: 521.1.

Paso 3 3'-(2,6-difluoro-3,5-Dimetoxifenil)-1'-metil-4',7'-dihidrospiro [ciclopropano-1,9'-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin]-2',8'(1'H,3'H)-diona

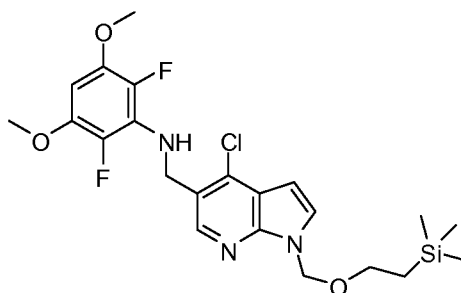
Se bulló nitrógeno a través de una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona (100.0 mg, 0.192 mmol) en DMF (2.0 mL) por 20 minutos luego carbonato de cesio (190 mg, 0.58 mmol) y 1-bromo-2-cloroetano (48 mL, 0.58 mmol) se agregaron bajo nitrógeno. Luego de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla se filtró y luego el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (0.5 mL) y luego se agregó TFA (0.8 mL) y la mezcla de la reacción se agitó por 1 h. El solvente se removió y el residuo se disolvió en metanol (2 mL) y luego se agregó etilendiamina (0.15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El producto se purificó por prep-HPLC (pH 2). LC-MS calculado para C₂₀H₁₉F₂N₄O₄ (M+H)⁺ m/z: 417.1; encontró: 417.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.01 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.14 (s, 3H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 60

7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona

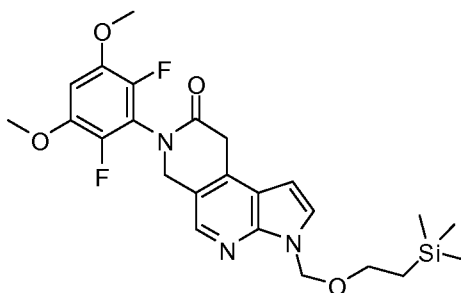


Paso 1 *N-[(4-Cloro-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina*



A una solución de *N-[(4-cloro-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina* (0.35 g, 0.99 mmol) en DMF (3.0 mL) se agregó hidruro de sodio (60 p % dispersión en aceite mineral, 48 mg, 1.19 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó por 20 minutos luego se agregó cloruro de trimetilsililetoximetil (0.210 mL, 1.19 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó por 1 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y luego se enjuagó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se aisló por cromatografía eluida con 0 a 10 % EtOAc/CH₂Cl₂. LC-MS calculado para C₂₂H₂₉ClF₂N₃O₃Si (M+H)⁺ m/z: 484.2; encontró: 484.2.

Paso 2 *7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona*



Preparación de etil malonato de potasio: Un matraz de fondo redondo de doble cuello de 100 mL se cargó con dietil malonato (22.0 mmol), agua (20.5 mmol) y etanol (20 mL), y luego la mezcla de la reacción se agitó a 40 °C. Se agregó una solución de *tert*-butóxido de potasio (2.24 g, 20.0 mmol) en etanol (20 mL) gota a gota por 30 minutos. Luego de completar la adición, la mezcla de la reacción se agitó a 40 °C hasta el consumo del material inicial. La mezcla de la reacción se concentró y luego se agregó dietil éter (20 mL). El sólido resultante se recolectó por filtración, se enjuagó secuencialmente con una mezcla 1:1 de dietil éter y etanol, luego dietil éter. El sólido se secó para dar la sal de potasio.

Una mezcla de *N-[(4-cloro-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina* (200.0 mg, 0.4132 mmol), etil malonato de potasio (140 mg, 0.83 mmol), diciclohexil (2',6'-diisopropoxibifenil-2-yl)fosfina (5.8 mg, 0.012 mmol) y η -dímero-alil cloruro de paladio (14 mg, 0.037 mmol) en mesitileno (2.0 mL) fue evacuada y rellena con nitrógeno por 3 veces. La mezcla de la reacción se agitó a 160 °C toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró luego se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía eluida con 0 a 40 % EtOAc/CH₂Cl₂. LC-MS calculado para C₂₄H₃₀F₂N₃O₄Si (M+H)⁺ m/z: 490.2; encontró: 490.2.

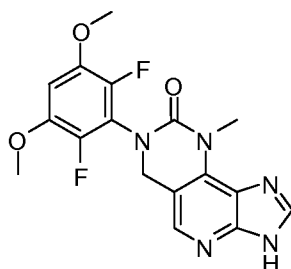
Paso 3 *7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona*

Se agregó ácido trifluoroacético (1.0 mL) a una solución de 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-[(2-(trimetil-

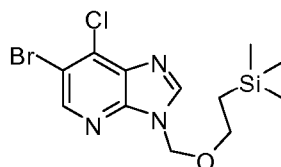
silil)etoxi]metil}-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona (60.0 mg, 0.122 mmol) en cloruro de metileno (1.0 mL). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 2 horas luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol (1.0 mL) luego se agregó etilendiamina (0.2 mL). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente toda la noche. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH 2). LC-MS calculado para $C_{18}H_{16}F_2N_3O_3(M+H)^+$ m/z: 360.1; encontró: 360.2. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64- 6.60 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.89 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 61

7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9-metil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-imidazo[4',5':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ona

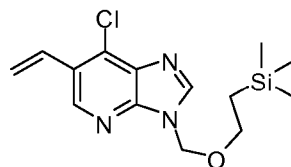


Paso 1: 6-bromo-7-cloro-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3Himidazo[4,5-b]piridina



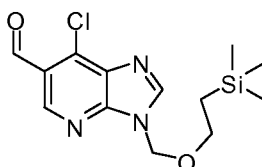
A una solución de 6-bromo-7-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (560 mg, 2.4 mmol, PharmaBlock Inc., Cat# PB02862) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agregó hidruro de sodio (60% NaH dispersión en aceite mineral, 125 mg, 3.13 mmol) por partes a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 30 minutos. Luego se agregó [β-(Trimetilsilil)etoxi]metilcloruro (0.51 mL, 2.89 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó por 2 h a 0 °C. La solución se refrescó con solución acuosa saturada de NH_4Cl luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con 0 a 10 % EtOAc/DCM para lograr el producto deseado (615 mg, 70 %) como un sólido amarillo. LC-MS calculado para $C_{12}H_{18}BrClN_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z: 362.0; encontró: 362.0.

Paso 2: 7-cloro-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-6-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina



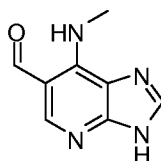
Una solución de 6-bromo-7-cloro-3-[[2-trimetilsilil]etoxi]metil]-3H[4,5-b]piridina (615 mg, 1.70 mmol), 4-metil-2,6-dioxo-8-viniltetrahidro[1,3,2]oxazaborolo[2,3-b][1,3,2]oxazaborol-4-ilo-8-uide (326 mg, 1.78 mmol), carbonato de potasio (470 mg, 3.4 mmol) y bis(di-tert-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II) (Aldrich, Cat# 678740; 36 mg, 0.05mmol) en 1,4-dioxano (9 mL, 100 mmol) y agua (1 mL, 60 mmol) se evacuó y luego se llenó con nitrógeno por tres veces. La mezcla resultante se calentó a 95 °C y se agitó por 5 horas, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y luego se enjuagó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con 0 a 10 % EtOAc/DCM para lograr el producto deseado (454 mg, 86 %) como un aceite amarillo. LC-MS calculado para $C_{14}H_{21}ClN_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z: 310.1; encontró: 310.0.

Paso 3: 7-cloro-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbaldehído



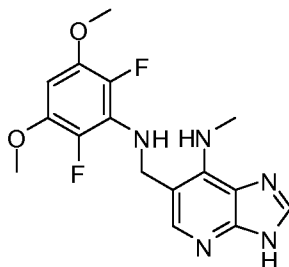
A una solución de 7-cloro-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-6-vinil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (454 mg, 1.46 mmol) en *tert*-butil alcohol (10 mL, 100 mmol) y agua (2 mL, 100 mmol) se agregó N-óxido de N-metilmorfolina (257 mg, 2.20 mmol), seguido por tetraóxido de osmio (4p % en agua, 0.46 mL, 0.073 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofuran (11 mL, 140 mmol) y agua (5.5 mL, 3.0E2 mmol) luego se enfrió a 0 °C. A la solución se le agregó periodato de sodio (940 mg, 4.4 mmol) y ácido acético (21 mL, 0.37 mmol). Luego de revolver a 0 °C por 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluida con 0 a 20 % EtOAc/DCM para lograr el producto deseado (290 mg, 63 %) como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₁₃H₁₉ClN₃O₂Si [M+H]⁺ m/z: 312.1; encontró: 312.0.

Paso 4: 7-(metilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbaldehído



A una solución de 7-cloro-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbaldehído (225 mg, 0.722 mmol) en 2-metoxietanol (2 mL) se agregó metilamina (33p % en EtOH, 2 mL, 16 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C en un tubo sellado toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 10 mL 0.5 N HCl y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El precipitado blanco resultante se recolectó a través de filtración y luego se secó. El sólido anterior se disolvió en 3 mL DCM y se agregaron 3 mL TFA. La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de la reacción se concentró y luego se secó in vacuo. El producto crudo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₈H₉N₄O [M+H]⁺ m/z: 177.1; encontró: 177.1.

Paso 5: 6-[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-N-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina



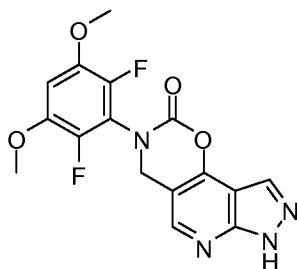
Una mezcla de 7-(metilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbaldehído (100 mg, 0.6 mmol), 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (160 mg, 0.85 mmol) y ácido D-(+)-10-canforsulfónico (40 mg, 0.2 mmol) en tolueno (20 mL) se calentó a reflujo con remoción azotrópica de agua a través de una trampa Dean-Stark. La mezcla de la reacción se reflujo por 24 h luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofuran (15 mL 180 mmol) y se enfrió a 0 °C luego se agregó tetrahidroaluminato de litio (75 mg, 2.0 mmol) por porciones. La mezcla de la reacción se calentó a 45 °C y se agitó por 1 h. La reacción se refrescó con la adición de 0.1 mL de agua luego solución de 0.1 mL de 15% NaOH seguida por 0.3 mL de agua. La mezcla se agitó por 10 min luego se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por columna eluida con 0 a 10 % EtOAc/DCM para lograr el producto deseado (155 mg, 80 %) como un sólido amarillo. LC-MS calculado para C₁₆H₁₈F₂N₅O₂ [M+H]⁺ m/z: 350.1; encontró: 350.0.

Paso 6: 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9-metil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-imidazo[4',5':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ona

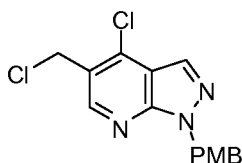
A la solución de 6-[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-N-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina (155 mg, 0.44 mmol) en tetrahidrofuran (5 mL, 60 mmol) se agregó trietilamina (0.31 mL, 2.2 mmol), seguida por trifosgeno (140 mg, 0.49 mmol). La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h luego se agregó 5 mL de solución acuosa de 1N NaOH. Luego de agitar a temperatura ambiente por 30 min, la mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por prep HPLC (pH 2, ACN/agua) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₁₇H₁₆F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z: 376.1; encontró: 376.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.056.40 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.85 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 62

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4,7-dihidropirazolo[4',3':5,6]pirido [3,4-e] [1,3]oxazin-2(3H)-ona

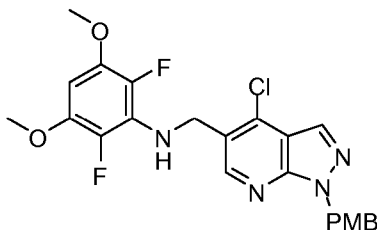


Paso 1: 4-cloro-5-(clorometil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina



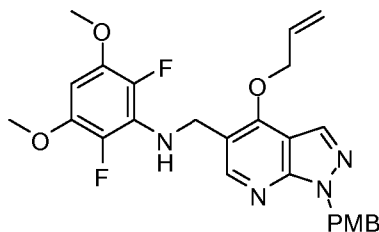
A una solución agitada de [4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metanol (2.70 g, 8.9 mmol) (Lakestar Tech: Lot #123-017-22) en cloruro de metileno (30 mL, 500 mmol) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (3.10 mL, 17.8 mmol) y cloruro de metanesulfonil (820 mL, 11 mmol) secuencialmente a 0 °C. Luego de 15 minutos, la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente. Luego de otras 2 horas, la reacción se refrescó con NaHCO₃ acuoso saturado, luego se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y luego se concentraron. El residuo (2.50 g) se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₁₅H₁₄Cl₂N₃O (M+H)⁺: m/z = 322.1; encontró: 322.1.

Paso 2: *N*-[(4-cloro-1-(4-methoxybenzyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina



Un barro agitado de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (0.88 g, 4.6 mmol) y 4-cloro-5-(clorometil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (1.00 g, 3.10 mmol) en *N,N*-diisopropiletilamina (15 mL) se calentó a 90 °C. Luego 8 horas, los volátiles se removieron bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre columna flash (eluida con 0-45% EtOAc en hexanos) para lograr el producto deseado como un sólido blanco (1.02 g, 71%). LC-MS calculado para C₂₃H₂₂ClF₂N₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 475.1; encontró: 475.1.

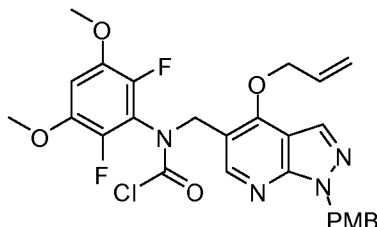
Paso 3: *N*-[(4-(aliloxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina



A una solución agitada de 2-propen-1-ol (43 mL, 0.63 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (9 mL, 100 mmol) se agregó hidruro de sodio (60 p % en aceite mineral, 34 mg, 0.84 mmol) a 0 °C. Luego de 15 minutos, se agregó *N*-[(4-cloro-1-(4-metoxi- bencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (200 mg, 0.4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C. Luego de agitar a 100 °C por 30 minutos, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se refrescó con NaHCO₃ acuoso saturado, luego se extrajo con cloruro de metileno. Las

capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y luego se concentraron. El residuo (0.2 g, 96%) se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: m/z = 497.2; encontró: 497.1

Paso 4: [(4-(aliloxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil]2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil(carbámico cloruro)



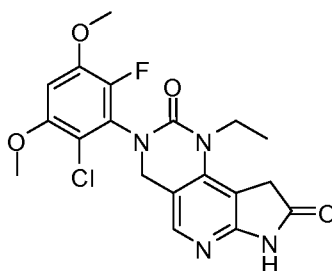
A una solución agitada de *N*-[4-(aliloxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (150 mg, 0.30 mmol) en THF (6 mL) se agregó trietilamina (84.2 mL, 0.604 mmol) y trifosgeno (134 mg, 0.453 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente. Luego de 3 horas, la mezcla de la reacción se refrescó con NaHCO_3 acuoso saturado, luego se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y luego se concentraron. El residuo (0.16 g, 95%) se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: m/z = 559.2; encontró: 559.2.

Paso 5: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-4,7-dihidropirazolo[4',3':5,6]pirido [3,4-e] [1,3]oxazin-2(3H)-ona

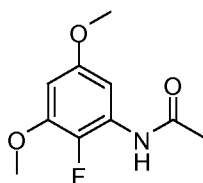
A una solución agitada de cloruro crudo de [4-(aliloxi)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil(carbámico) (0.16 g, 0.287 mmol) en THF (0.5 mL) /1-propanol (3 mL, 40 mmol) se agregó cloruro hidrato de rodio (7.95 mg, 0.0302 mmol). La mezcla luego se calentó a 90 °C. Luego de 2 horas, la reacción se refrescó con NaHCO_3 acuoso saturado, luego se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , y luego se concentraron. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL, 20 mmol) y se calentó a 75 °C por 1 hora. Los volátiles se removieron luego bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre RP-HPLC (columna XBridge C18, eluida con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo 0.05% TFA, a un flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (50 mg, 46%) como su sal TFA. LC-MS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: m/z = 363.1; encontró: 363.1; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.41 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.14 (t, J = 10.0 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.92 (s, 6 H) ppm.

Ejemplo de referencia 63

3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidina-2,8-diona



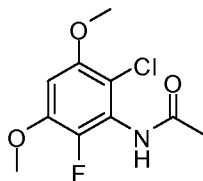
Paso 1: *N*-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)acetamida



A una solución de *N*-(3,5-dimetoxifenil)acetamida (14.8 g, 75.8 mmol) en acetonitrilo (200 mL) se agregó 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano ditetrafluoroborato (Alfa Aesar, cat # L17003: 29 g, 81 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (AcOEt) luego se enjuagó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía eluida con 0 a 50 % AcOEt en hexanos para dar el producto deseado (7.8 g, 48 %). LC-MS calculado para

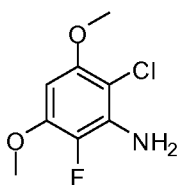
$C_{10}H_{13}FNO_3$ (M+H)⁺ m/z: 214.1; encontró 214.0.

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



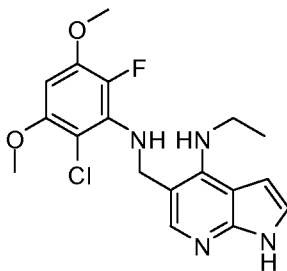
A una solución de N-(2-fluoro-3,5-dimetoxifenil)acetamida (3.50 g, 16.4 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se agregó cloruro de sulfurilo (1.3 mL, 16 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución amarilla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 30 min. Luego la reacción se refrescó con la adición gota a gota de solución saturada de NaHCO₃ (25 mL). El precipitado se recolectó a través de filtración luego se enjuagó con agua, y se secó para proporcionar el producto deseado (3.0 g, 77 %). LC-MS calculado para $C_{10}H_{12}ClFNO_3$ (M+H)⁺ m/z: 248.0; encontró 248.0.

Paso 3: 2-cloro-6fluoro-3,5-dimetoxianilina



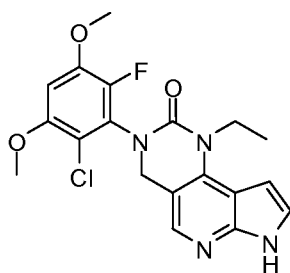
A una solución de N-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)acetamida (3.0 g, 12 mmol) en etanol (120 mL) se agregó 2.0 M hidróxido de potasio en agua (60 mL). La solución resultante se reflujo toda la noche luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para remover el etanol. El precipitado se recolectó a través de filtración luego se enjuagó con agua y hexanos, luego se secó para proporcionar el producto (1.44 g, 58 %). LC-MS calculado para $C_8H_{10}ClFNO_2$ (M+H)⁺ m/z: 206.0; encontró 206.1.

Paso 4: 5-[(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-N-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-amina



Una mezcla de 4-(etilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (Ejemplo 49, Paso 1: 1.6 g, 8.3 mmol), 2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxianilina (1.7 g, 8.3 mmol) y ácido[(1S)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanesulfónico (Aldrich, cat # 21360: 0.6 g, 2 mmol) en tolueno (200 mL, 2000 mmol) se calentó a reflujo con remoción azotrópica del agua usando una trampa Dean-Stark por 4 días. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofuran (40 mL) y luego se agregó tetrahidroaluminato de litio (0.78 g, 21 mmol) gota a gota. La mezcla se revolvió a 50 °C por 3 horas luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se refrescó con la adición de agua (0.8 mL), NaOH acuoso a 15 % (0.8 mL) luego agua (2.4 mL). La mezcla se filtró y se enjuagó con THF. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía eluida con 0 a 5 % MeOH en CH₂Cl₂ para lograr el producto deseado (1.1 g, 35 %). LC-MS calculado para $C_{18}H_{21}ClFN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z: 379.1; encontró 379.1.

Paso 5: 3-(-2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



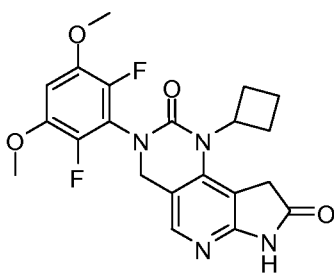
A una mezcla de 5-[[2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil]amino]metil]-N-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-amina (1.55 g, 4.09 mmol) en tetrahidrofuran (30 mL, 60 mmol) se agregó trietilamina (2.8 mL, 20 mmol), seguida por una solución de trifosgeno (1.8 g, 6.1 mmol) en tetrahidrofuran (8 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h luego se enfrió a 0 °C y luego se agregó lentamente 1.0 M hidróxido de sodio en agua (30 mL). Luego de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla de la reacción se extrajo luego con CH₂Cl₂. La capa orgánica se enjuagó con salmuera luego se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía eluida con 0 a 5 % MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar el producto deseado (1.1 g, 66 %). LC-MS calculado para C₁₉H₁₉ClFN₄O₃ (M+H)⁺ m/z: 405.1; encontró: 405.1.

Paso 6: 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona

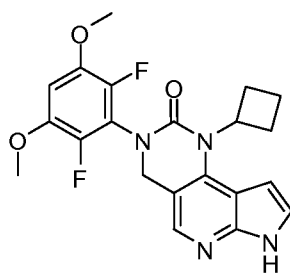
A una mezcla de 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (1.14 g, 2.82 mmol) en alcohol isopropílico (10 mL, 100 mmol) y agua (0.8 mL, 40 mmol) se agregó tribromuro de piridinio (3.5 g, 9.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C toda la noche luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó ácido acético (10 mL, 200 mmol) y zinc (1.84 g, 28.2 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente por 2 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trituró con agua y el precipitado se recolectó a través de filtración luego se enjuagó con agua. El sólido se purificó por cromatografía eluida con 0 a 5 % MeOH en CH₂Cl₂ para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₉H₁₉ClFN₄O₄ (M+H)⁺ m/z: 421.1; encontró: 421.0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 10 H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 64

1-Ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



Paso 1: 1-Ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-diona



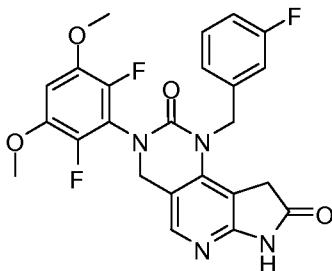
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 45 con ciclobutilamina reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para C₂₁H₂₁F₂N₄O₃ (M+H)⁺ m/z: 415.2; encontró: 415.1.

Paso 2: 1-Ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona

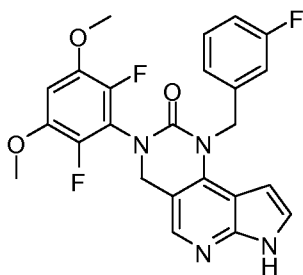
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 63, Paso 6 con 1-ciclobutil3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona reemplazando a 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona. LC-MS calculado para $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z: 431.2; encontró: 431.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.80 (s, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 65

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



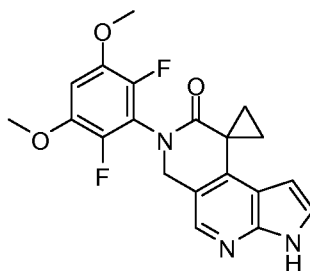
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 45 con 1-(3-fluorofenil)metanamina reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para $C_{24}H_{20}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z: 469.1; encontró: 469.1.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]piridin-2,8-diona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 63, Paso 6 con 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona reemplazando a 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona. LC-MS calculado para $C_{24}H_{20}F_3N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z: 485.1; encontró: 485.0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.12 - 6.96 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.41 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 66

7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclopropano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]-naftiridin-8'(3'H)-ona [3]

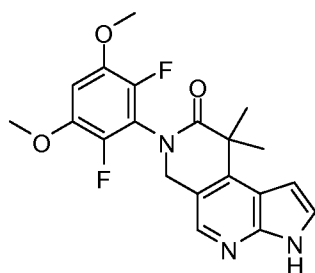


Se bulló nitrógeno a través de una solución de 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-

3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona (40 mg, 0.082 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.85 mL, 11 mmol) por 20 min y luego se agregó carbonato de cesio (80 mg, 0.24 mmol) y 1-bromo-2-cloro-etano (20.3 mL, 0.245 mmol) bajo nitrógeno. Luego de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla de la reacción se filtró y luego se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1 mL) y luego se agregó TFA (1 mL). Luego se agitó a temperatura ambiente por 1 h, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en metanol (2 mL) y luego se agregó etilen diamina (0.15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El producto se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₀H₁₈F₂N₃O₃ (M+H)⁺ m/z: 386.1; encontró: 386.1.

Ejemplo de referencia 67

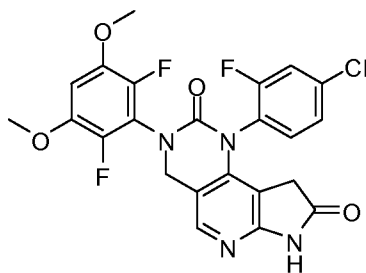
7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



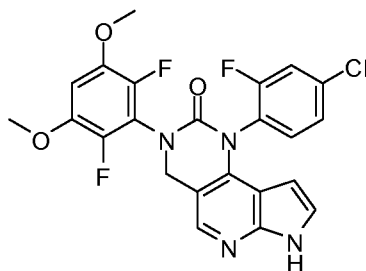
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 66 con yoduro de metilo reemplazando a 1-bromo-2-cloroetano. El producto se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₀H₂₀F₂N₃O₃ (M+H)⁺ m/z: 388.1; encontró: 388.0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 - 6.70 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 1.72 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 68

[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



Paso 1: [1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



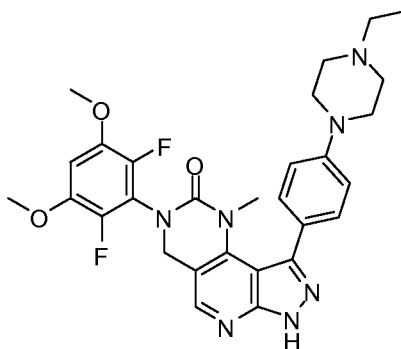
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 45 con 4-cloro-2-fluoroanilina reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para C₂₃H₁₇ClF₃N₄O₃ [M+H]⁺ m/z: 489.1; encontró 489.0.

Paso 2: 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 63, Paso 6* con 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona reemplazando a 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo [3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona. LC-MS calculado para $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_4(M+H)^+$ m/z: 505.1; encontró: 505.0. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 2.58 - 2.34 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 69

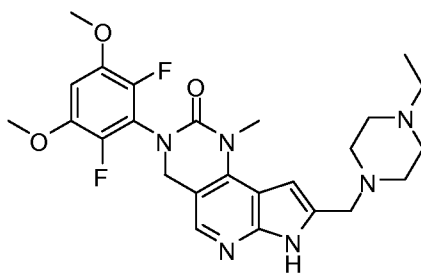
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9-[(4-etilpiperacina-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona,



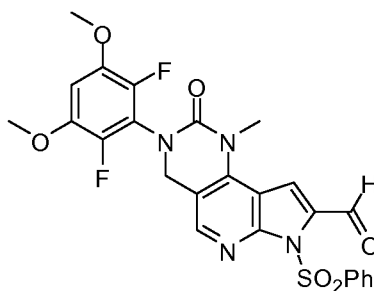
A una solución de 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (30.0 mg, 0.066 mmol) y 1-etil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperacina (31.0 mg, 0.099 mmol) en 1,4-dioxano (0.75 mL) y agua (0.25 mL) se agregó carbonato de potasio (36.0 mg, 0.26 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (7.6 mg, 0.0066 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C por 12 h antes de ser diluida con MeOH y purificada por RP-HPLC (pH 2). LC-MS calculado para $C_{29}H_{32}F_2N_7O_3 [M+H]^+$ m/z: 564.3; encontró 564.3. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.8 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.98 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.22-2.98 (m, 6H), 2.78 (s, 3H), 1.24 (t, J = 6.0 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 70

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperacina-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



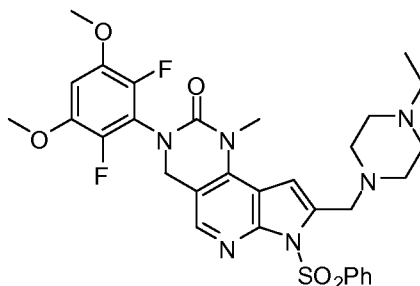
Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído



A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-

pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (*Ejemplo 39, Paso 4*: 885 mg, 1.72 mmol) en tetrahidrofuran (20 mL) enfriada a -78 °C se agregó una solución preparada al fresco de diisopropilamida de litio (LDA) (1 M en THF, 2.6 mL). La suspensión amarilla resultante se agitó a -78 °C por 30 min luego se agregó N,N-dimetilformamida (2 mL). La mezcla se agitó a -78 °C por 1 h luego se refresco con 1N HCl. Luego la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluida con 0 a 10 % EtOAc en DCM para lograr el producto deseado (730 mg, 78 %) como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₂₅H₂₁F₂N₄O₆S [M+H]⁺ m/z: 543.1; encontró 543.1.

Paso 2: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-1-piridin-7-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



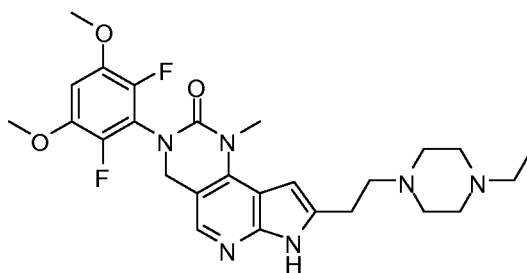
A una solución de triacetoxiborohidruro de sodio (680 mg, 3.2 mmol) en ácido trifluoroacético (2.1 mL, 28 mmol) enfriada a 0 °C se agregó 3 mL de diclorometano (DCM) luego se agregó 1-etilpiperacina (580 mL, 4.6 mmol) para rendir una solución amarilla. Luego una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído (500 mg, 0.92 mmol) en DCM (10 mL) se agregó gora a gota por 5 min. La mezcla se agitó a 0 °C por 2 h luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla se vertió en NaHCO₃ saturado luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se enjuagó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluida con 0 a 10 % MeOH en DCM para lograr el producto deseado (590 mg, 100 %) como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₃₁H₃₅F₂N₆O₅S [M+H]⁺ m/z: 641.2; encontró 641.2.

Paso 3: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperacina-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

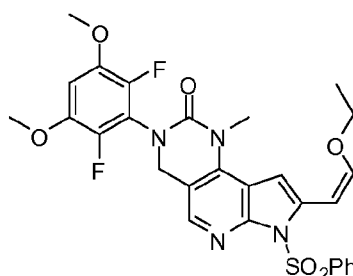
A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[4-(4-etilpiperacina-1-il)metil]-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (590 mg, 0.92 mmol) en 25 mL de THF (2 mL) se agregó t-butoxido de potasio (1 M en THF, 4.6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h luego la reacción se refresco con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por prep HPLC (pH 2, ACN/agua) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₂₅H₃₁F₂N₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 501.2; encontró 501.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.89 (s, 8H), 3.63 (s, 3H), 3.49 (br, 2H), 3.21-2.91 (m, 6H), 2.57 (br, 2H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 71

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-[(4-etilpiperacina-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

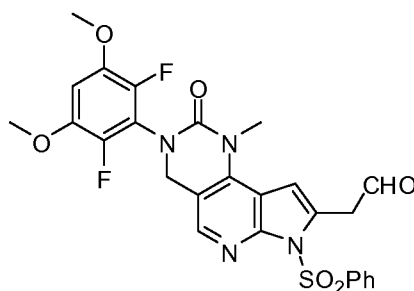


Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(Z)-2-etoxivinil]-1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



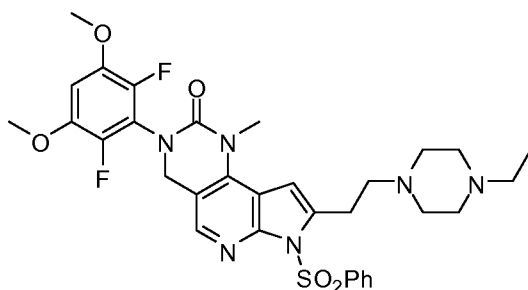
Un matraz que contenía una mezcla de 8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (*Ejemplo 39, Paso 5*: 120 mg, 0.20 mmol), 2-[(Z)-2-etoxivinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Synthonix, Cat # E2791: 79 mg, 0.40 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) en complejo con diclorometano (1:1) (Aldrich, cat # 379670: 20 mg, 0.02 mmol) y carbonato de potasio (83 mg, 0.60 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL, 60 mmol) y agua (0.5 mL, 30 mmol) se evacuó luego se llenó con nitrógeno tres veces. La mezcla se revolvió a 95 °C por 1 hora luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluida con 0 a 20 % EtOAc en hexanos para lograr el producto deseado (106 mg, 91 %). LC-MS calculado para C₂₈H₂₇F₂N₄O₆S [M+H]⁺ m/z: 585.2; encontró 585.1.

Paso 2: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8il]acetaldehido



A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(Z)-2-etoxivinil]-1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (97 mg, 0.16 mmol) en tetrahidrofuran (10 mL, 100 mmol) se agregó 1.0 M cloruro de hidrógeno en agua (1.6 mL, 1.6 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C por 2 horas luego se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₆H₂₃F₂N₄O₆S [M+H]⁺ m/z: 557.1; encontró 557.1.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(4-etilpiperacina-1-il)etil]-1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



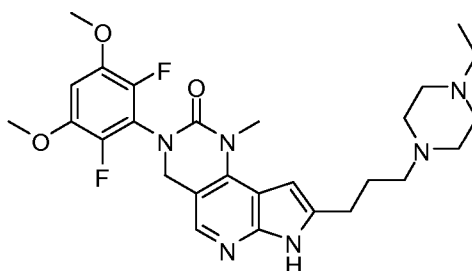
A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-acetaldehido (30 mg, 0.054 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se agregó 1-etilpiperacina (21 mL, 0.16 mmol) y ácido acético (100 mL). La solución amarill resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h luego se agregó triacetoborohidruro de sodio (35 mg, 0.16 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₃₂H₃₇F₂N₆O₅S [M+H]⁺ m/z: 655.3; encontró 655.2.

Paso 4: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-[(4-etilpiperacina-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

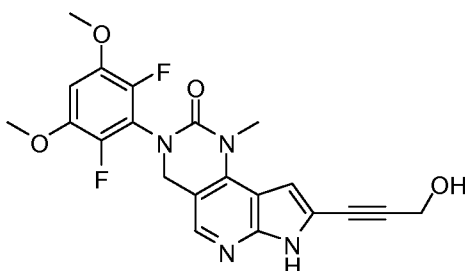
El producto crudo del paso 3 se disolvió en tetrahidrofuran (3 mL) luego se agregó tert-butoxido de potasio (1M en THF, 0.20 mL, 0.20 mmol). La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min luego disolvió con MeOH y se purificó por prep HPLC (pH 2, ACN/agua) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{26}H_{33}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 515.3; encontró 515.2. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.43 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.00 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 2.93 (m, 4H), 2.88 (br, 4H), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 72

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[3-(4-etilpiperacina-1-il)propil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

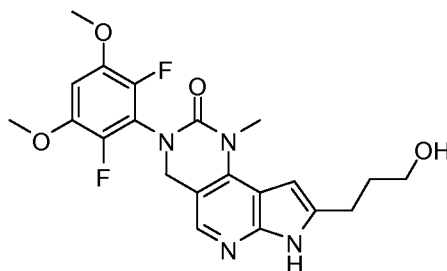


Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(3-hidroxiprop-1in-1il)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



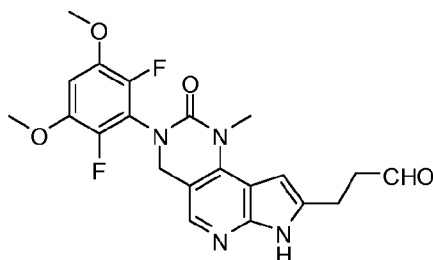
Un matraz que contenía una mezcla de 8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (40 mg, 0.088 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg, 0.009 mmol) y yoduro de cobre(I) (3 mg, 0.02 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 mL, 20 mmol) e evacuó y se llenó con nitrógeno. Luego se agregó 2-propin-1-ol (26 mL, 0.44 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (77 mL, 0.44 mmol). La solución resultante se calentó a 80 °C y se agitó por 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró luego se purificó por prep HPLC (pH 2, ACN/agua) para lograr el producto puro como un sólido amarillo. LC-MS calculado para $C_{21}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 429.1; encontró 429.1.

Paso 2: [3-(2,6-difluoro-3,5-Dimetoxifenil)-8-oxo-(3-hidroxipropil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



El producto del paso 1 se disolvió en tetrahidrofuran (3 mL, 60 mmol) y metanol (3 mL, 100 mmol) luego se agregó paladio (10 p% sobre carbono, 20 mg). La mezcla se revolvió bajo un balón de hidrógeno por 2 h a temperatura ambiente luego se filtró a través de celite y se concentró para dar el producto crudo, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{21}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 433.2; encontró 433.2.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3',2':5,6]pirido[4,3-

d]pirimidin-8-il]propanal

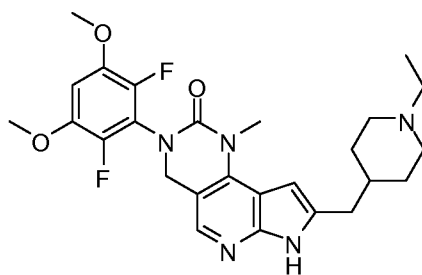
A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (17.0 mg, 0.092 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se agregó (5 mL, 80 mmol) periodinano Dess-Martin periodinane (59 mg, 0.14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h luego la reacción se refrescó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con agua y salmuera luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₁H₂₁F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z: 431.2; encontró 431.1.

Paso 4: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[3-[(4-etilpiperacina-1-il)propil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

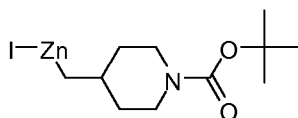
El producto crudo del paso 3 se disolvió en metanol (10 mL) luego se agregó 1-etilpiperacina (59 mL, 0.46 mmol) y ácido acético (100 mL, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h, luego se agregó cianoborohidruro de sodio (29 mg, 0.46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche luego la reacción se refrescó con solución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se diluyó con MeOH luego se purificó por prep-HPLC (pH 2, ACN/agua) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₂₇H₃₅F₂N₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 529.3; encontró 529.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.37 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.00 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.09 (br, 4H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.87 (br, 4H), 2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo de Referencia 73

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(1-etilpiperacina-4-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

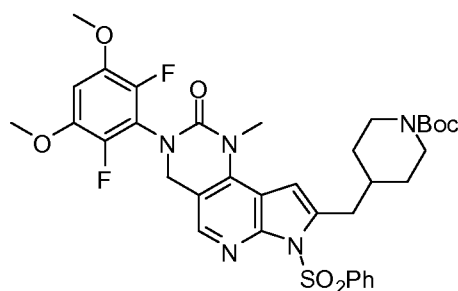


Paso 1: {[1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil}(iodo)zinc



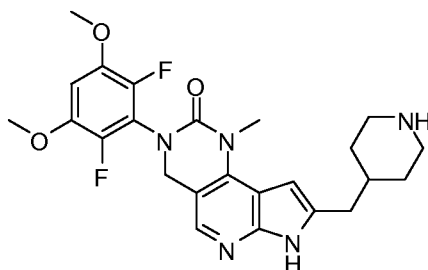
A un barro de zinc (255 mg, 3.90 mmol) y celite P65 (50 mg) en N,N-dimetilformamida (0.6 mL, 8 mmol) se agregó gota a gota una mezcla de 7:5 V/V (81 mL) de clorotrimetilsilano : 1,2-dibromoetano por cinco minutos. El barro se revolvió a 15 min a temperatura ambiente luego se agregó gota a gota una solución de tert-butil 4-(iodometil)piperidina-1-carboxilato (preparada usando los procedimientos reportados como se describe en WO 2007/030366: 976 mg, 3.00 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.5 mL, 19 mmol). Luego de completar la adición, la mezcla de la reacción se calentó a 65 °C por 5 min luego se enfrió a temperatura ambiente y se revolvió por 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 2: tert-butil 4-bromo-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]piperidin-1-carboxilato



Un matraz que contenía una mezcla de 8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (163 mg, 0.275 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) en complejo con diclorometano (1:1) (22 mg, 0.027 mmol) y yoduro de cobre(I) (16 mg, 0.082 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se evacuó luego se llenó con nitrógeno. La solución del paso 1 (0.82 mL) se agregó luego la mezcla de la reacción se evacuó de nuevo y se llenó con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 85 °C y se agitó toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente luego se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se enjuagó luego con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluida con 0 a 30 % EtOAc en DCM para lograr el producto deseado (148 mg, 76 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS calculado para C₃₅H₄₀F₂N₅O₇S [M+H]⁺ m/z: 712.3; encontró 712.1.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



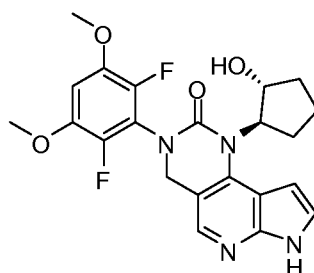
A una solución de tert-butil 4-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]piperidina-1-carboxilato (140 mg, 0.20 mmol) en tetrahidrofuran (5 mL, 60 mmol) se agregó 1.0 M tert-butoxido de potasio en THF (1.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se refrescó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. El capó orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en 2 mL de DCM luego se agregó 2 mL de TFA. La mezcla resultante se revolvió a temperatura ambiente por 1 h y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc luego se enjuagó con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se enjuagó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ luego se concentró para dar el producto deseado como un sólido amarillo, el cual se usó el siguiente paso sin purificación. LC-MS calculado para C₂₄H₂₈F₂N₅O₃ [M+H]⁺ m/z: 472.2; encontró 472.1.

Paso 4: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(1-etilpiperidin-4-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

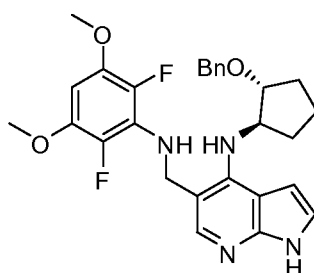
A una solución agitada de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(piperidin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (17 mg, 0.035 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (2 mL) se agregó 5.0 M acetaldehído en THF (35 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min, luego se agregó cianoborohidruro de sodio (11 mg, 0.18 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h luego se purificó por prep HPLC (pH 2, ACN/agua) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₂₆H₃₂F₂N₅O₃ m/z: 500.2; encontró 500.2.

Ejemplo de referencia 74

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(1R,2R)-2-hidrox ciclopentil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

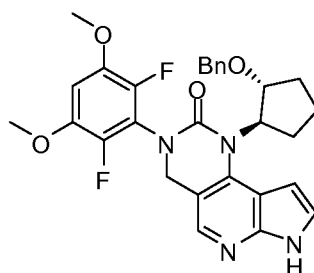


Paso 1: N-[(1R,2R)-2-(benzoxyciclopentil)-5-[[2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino] metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-amina



Una mezcla de N-[(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (preparada como se describe en el *Ejemplo 45*, *Paso 1-2*: 100. mg, 0.283 mmol), (1R,2R)-2-(benziloxi)ciclopentanamina (Aldrich, Cat # 671533. 81.1 mg, 0.424 mmol), acetato de paladio (6 mg, 0.03 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (20 mg, 0.03 mmol), y carbonato de cesio (280 mg, 0.85 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se desgasificó y luego se llenó con nitrógeno. La mezcla se calentó a 160 °C y se agitó toda la noche. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash eluida con 0 a 5 % MeOH en DCM para lograr el producto deseado (63 mg, 44 %) como un sólido amarillo. LC-MS calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 509.2; encontró 509.3.

Paso 2: 1-[(1R,2R)-2-(benziloxi)ciclopentil]-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



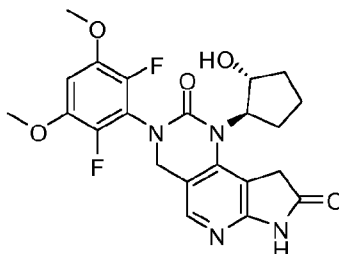
A una solución del producto del *Paso 1* en tetrahidrofuran (3 mL, 40 mmol) se agregó trietilamina (90 mL, 0,65 mmol) y trifosgeno (56 mg, 0,19 mmol). La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h luego se agregó 3 mL de 1 N NaOH. La mezcla se revolió a temperatura ambiente por 1 hora más luego se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash eluida con 0 a 5 % MeOH en DCM para lograr el producto deseado como un sólido amarillo. LC-MS calculado para $C_{29}H_{29}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 535.2; encontró 535.1.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

A una solución del producto del *Paso 2* en metanol (5 mL) y tetrahidrofuran (5 mL) se agregó paladio (10 p % sobre carbono activado, 20 mg) y unas gotas de HCl concentrado. La mezcla se agitó bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente por 6 h luego se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se purificó por prep HPLC (pH 2, ACN/agua) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 445.2; encontrado 445.2. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.1 Hz, 6.86- 6.81 (m, 1H), 4.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.63 - 1.07 (m, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 75

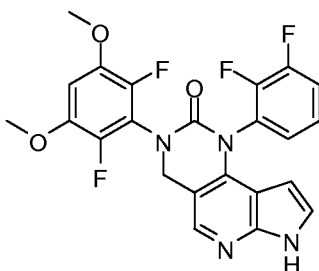
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-([(1R,2R)-2-hidrox ciclopentil]-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-[(1R,2R)-2-hidrox ciclopentil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (*Ejemplo 74* 8 mg, 0.02 mmol) en alcohol isopropílico (5 mL) y agua (0.25 mL) se agregó tribromuro de pirimidinio (29 mg, 0.09 mmol). La solución amarilla resultante se calentó a 30 °C y se agitó toda la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se agregó zinc (24 mg, 0.37 mmol) y ácido acético (0.2 mL, 4 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 2 horas luego se filtró y concentró. El residuo se disolvió en MeOH luego se purificó por prep HPLC (pH 2, ACN/agua) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{22}H_{23}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 461.2; encontró 461.2.

Ejemplo de referencia 76

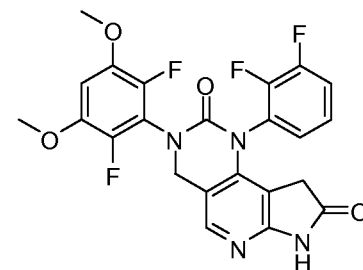
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2,3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 45* con 2,3-difluoroanilina reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para $C_{23}H_{17}F_4N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 473.1; encontró: 473.0. 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.15- 4.85 (m, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 3.90 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 77

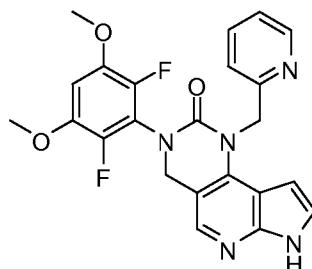
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2,3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 75* con 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (*Ejemplo 76*) reemplazando a 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-([(1R,2R)-2-hidrox ciclopentil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona LC-MS calculado para $C_{23}H_{17}F_4N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 489.1; encontró: 489.0. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 21.7 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 78

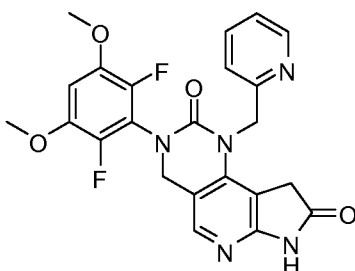
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',-2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 45 con 2-pirimidinmetanamina reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para $C_{23}H_{20}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 452.2; encontró: 452.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.11 - 6.06 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.89 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 79

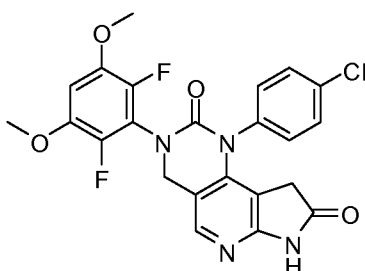
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(piridin-2-ilmetil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrolo[3',-2,8':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-diona



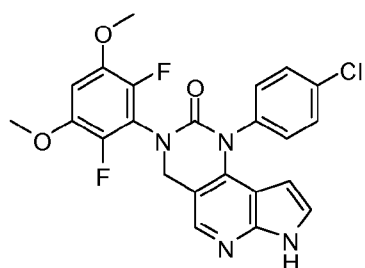
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 75 con 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (Ejemplo 78) reemplazando a 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-([(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona LC-MS calculado para $C_{23}H_{20}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 468.1; encontró: 468.1.

Ejemplo de referencia 80

1-(4-clorofenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



Paso 1: 1-(4-clorofenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



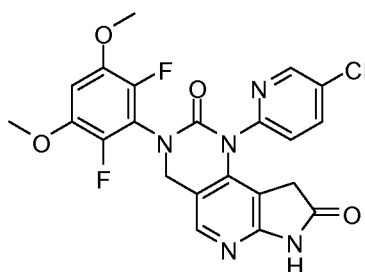
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 45 con p-cloroanilina reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para $C_{23}H_{18}ClF_2N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z: 471.1; encontró: 471.0.

Paso 2: 1-(4-clorofenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]piridin-2,8-diona

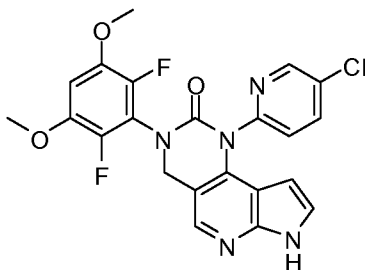
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 75 con 1-(4-clorofenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona reemplazando a 3-(2,6-difluoro-3,5-fluoro-1-dimetoxifenil)-1-[(1R,2R)-2-hidroxyciclopentil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona LC-MS calculado para $C_{23}H_{18}ClF_2N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z: 487.1; encontró: 487.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.36 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 81

1-(5-cloropiridin-2-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



Paso 1: 1-(5-cloropiridin-2-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



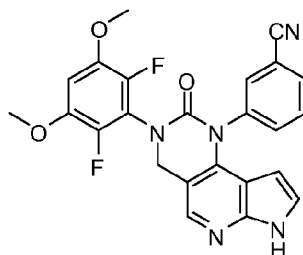
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 45 con 2-amino-5-cloropiridina reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 472.1; encontró: 472.0.

Paso 2: 1-(5-cloropiridin-2-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 75 con 1-(5-cloropiridin-2-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona reemplazando a 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(1R,2R)-2-hidroxyciclopentil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona. LC-MS calculado para $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 488.1; encontró: 488.1.

Ejemplo de referencia 82

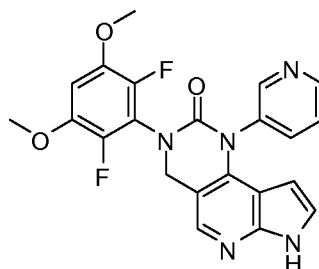
3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]benzonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 45 con 3-amino-benzonitrilo reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para $C_{24}H_{18}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 462.1; encontró: 462.1.

Ejemplo de referencia 83

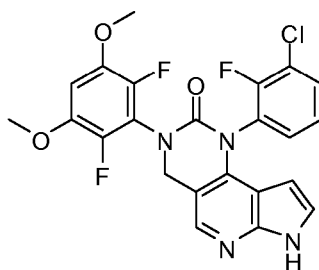
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-piridin-3-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 45 con 3-piridinamina reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para $C_{22}H_{18}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 438.1; encontró: 438.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 8.75 - 8.68 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.90 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 84

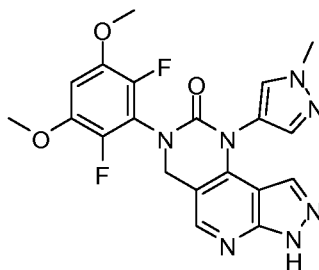
1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



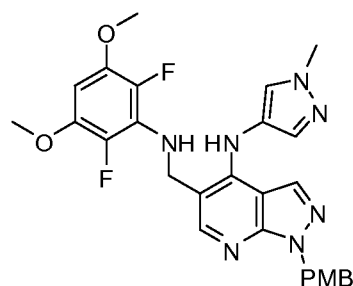
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 45 con 3-cloro-2-fluoroanilina reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z: 489.1; encontró: 489.0.

Ejemplo de referencia 85

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazo-lo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

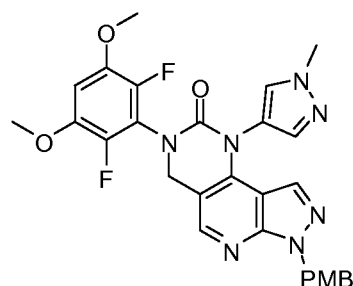


Paso 1: 5-[[[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-1-(4-metoxibencil)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-



Un contenedor teniendo una mezcla de N-[[4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (preparada como se describe en el *Ejemplo 62, paso 2*; 100 mg, 0.2 mmol), 1-metil-1H-pirazol-4-amina (Astatech, Cat # CL4553: 31 mg, 0.32 mmol), carbonato de cesio (380 mg, 1.2 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (24 mg, 0.042 mmol) y acetato de paladio (9.4 mg, 0.042 mmol) en tolueno (3 mL) se evacuó luego se llenó con nitrógeno. La mezcla se agitó a 150 °C por 1 hora luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, se enjuagó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₇H₂₈F₂N₇O₃ (M+H)⁺ m/z: 536.2; encontró: 536.2.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(4-metoxibencil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



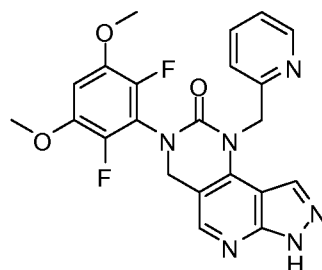
El producto crudo del *Paso 1* se disolvió en tetrahidrofuran (3 mL, 40 mmol) y se enfrió a 0 °C luego se añadió trifosgeno (75 mg, 0.25 mmol) y trietilamina (150 mL, 1.0 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 1 hora luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₈H₂₆F₂N₇O₄ (M+H)⁺ m/z: 562.2; encontró: 562.2.

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

El producto del *Paso 2* se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL, 20 mmol) y la solución resultante se agitó a 70 °C por 1 hora. Luego se concentró y el residuo se purificó por prep HPLC (pH 2, ACN/agua) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₂₀H₁₈F₂N₇O₃ (M+H)⁺ m/z: 442.1; encontró: 442.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.07 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 86

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

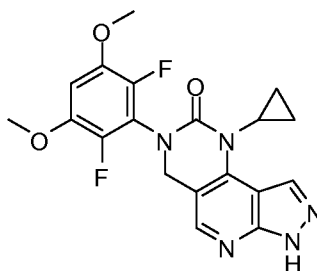


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 85* con 2-pirimidinmetanamina

reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{22}H_{19}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 453.1; encontró: 453.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.61 - 8.55 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.89 (s, 6H).

5 Ejemplo de referencia 87

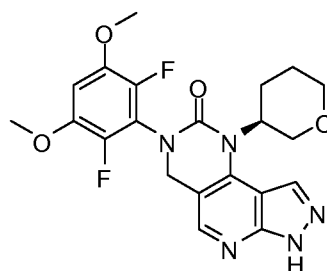
1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con ciclopropilamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{19}H_{18}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 402.1; encontró: 402.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.58 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.88 (s, 3.38 - 3.38 (m, 1H), 19 - -1.12 (m, 2H), 0.73 - 0.66 (m, 2H).

25 Ejemplo de referencia 88

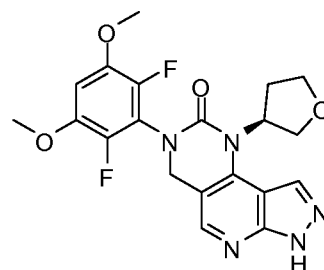
3-(2,6-difluoro-5-dimetoxifenil)-1-metil-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-4-[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con hidrocloreto de (3S)-tetrahidro-2H-piran-3-amina (J & W PharmLab, Cat # 20-1041S) reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 446.2; encontró: 446.1.

45 Ejemplo de referencia 89

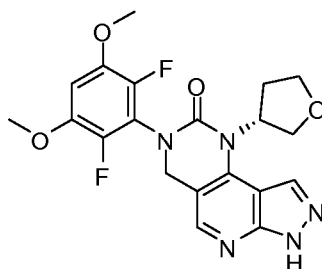
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con hidrocloreto de (3S)-tetrahydrofuran-3-amina (Advanced ChemBlocks, Cat # F4071) reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{20}H_{20}F_2N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 432.1; encontró: 432.2.

65 Ejemplo de referencia 90

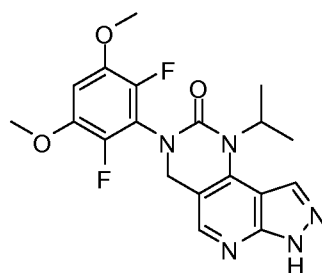
**3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazo-
lo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con hidrocloreto de (3R)-tetrahydrofuran-3-amina (Advanced ChemBlocks, Cat # F4072) reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{20}H_{20}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 432.1; encontró: 432.1.

Ejemplo de referencia 91

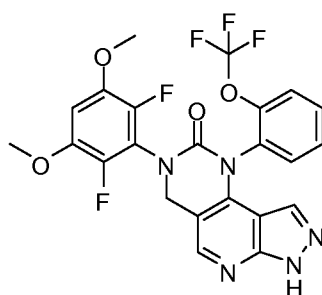
**3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-isopropil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimi-
din-2-ona**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 2-propanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{19}H_{20}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 404.2; encontró: 404.1.

Ejemplo de referencia 92

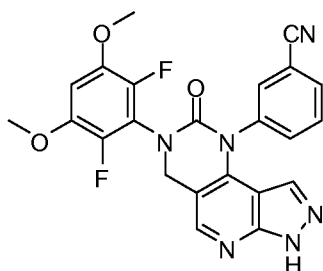
**3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazo-
lo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 2-(trifluorometoxi)anilina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{23}H_{17}F_5N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 522.1; encontró: 522.1.

Ejemplo de referencia 93

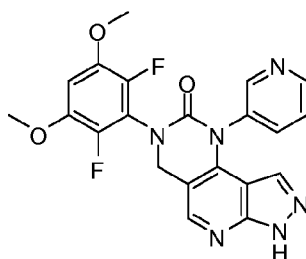
**3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol-4-il]pirido[4,3-d]pirimidin-1-
il]benzonitrilo**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 85* con 3-amiobenzonitrilo reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{23}H_{17}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 463.1; encontró: 463.0.

Ejemplo de referencia 94

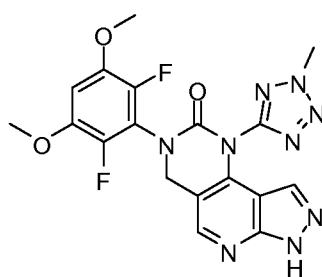
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-piridin-3-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 85* con 3-piridinamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{21}H_{17}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 439.1; encontró: 439.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.68 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.90 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 95

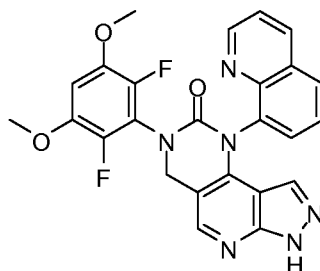
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 85* con 2-metil-2H-tetrazol-5-amina (Ark Pharm, Cat # AK-25219) reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{18}H_{16}F_2N_9O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 444.1; encontró: 444.1. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.84 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.11 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59 (s, 3H), 3.91 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 96

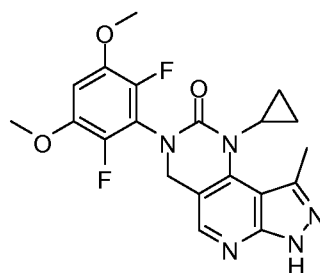
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-quinolin-8-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 8-quinolinamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{25}H_{19}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 489.1; encontró: 489.2.

Ejemplo de referencia 97

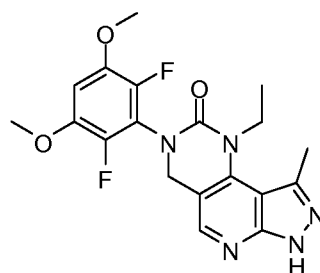
1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 52 con 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (Ejemplo 87) reemplazando a 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{20}H_{20}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 416.2; encontró: 416.1.

Ejemplo de referencia 98

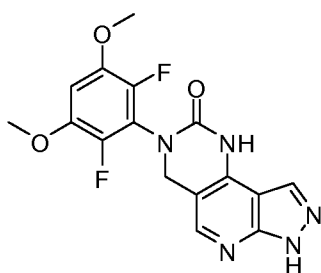
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-9-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



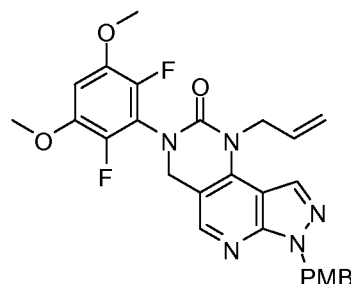
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 52 con 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (Ejemplo 57) reemplazando a 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{19}H_{20}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 404.2; encontró: 404.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 1.21 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 99

3-(2,6-difluoro-3,5-Dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

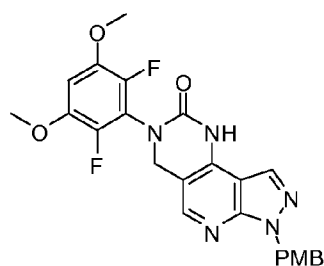


Paso 1: 1-allyl-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(4-metoxibencil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 51*, *Pasos 1-2*. $C_{27}H_{26}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 522.2; encontró: 522.2.

Paso 2: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(4-metoxibencil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



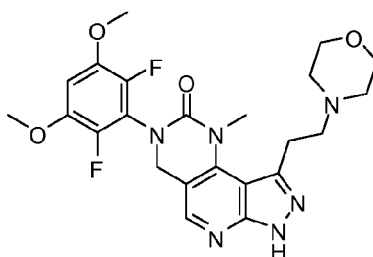
A una solución de 1-allyl-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(4-metoxibencil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (30.0 mg, 0.0575 mmol) en etanol (1.0 mL, 17 mmol) y N-etiletanamina (1.0 mL, 9.7 mmol) bajo nitrógeno se agregó 1,4-bis(difenilfosfino)butano (7.6 mg, 0.017 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (16 mg, 0.017 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C y se agitó por 6 horas luego se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 10 % MeOH en DCM para lograr el producto deseado LC-MS calculado para $C_{24}H_{22}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 482.2; encontró: 482.2.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-Dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

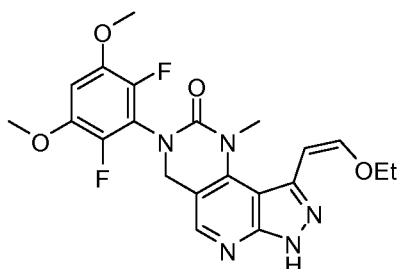
El producto del paso 2 se disolvió en TFA (1 mL) luego se calentó a 75 °C y se agitó por 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{16}H_{14}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 362.1; encontró: 362.2.

Ejemplo de referencia 100

-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

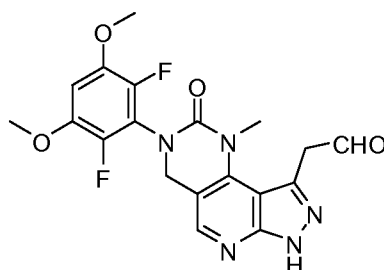


Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9-[(Z)-2-etoxivinil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Una mezcla de 2-[(Z)-2-etoxivinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (157 mg, 0.792 mmol), 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (180.0 mg, 0.3963 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) en complejo con diclorometano (1:1) (48 mg, 0.059 mmol) y carbonato de potasio (160 mg, 1.2 mmol) en 1,4-dioxano (3.0 mL) /agua(1.0 mL) se calentó a 88 °C por 1.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente luego se diluyó con agua, se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó a través de columna flash para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₁H₂₂F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z: 446.2; encontró: 446.1.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-9-il]acetaldehido



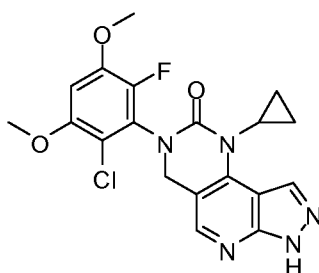
El producto del Paso 2 se disolvió en acetona (2 mL) y se agregaron diez gotas de HCl concentrado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 5 h luego se diluyó con EtOAc y se enjuagó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior.

Paso 3: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pirimidin-2-ona

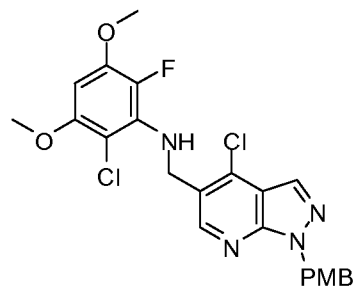
A una solución del producto del paso 1 en MeOH se agregó morfina (3 eq.) y cianoborohidruro de sodio (3 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h luego se purificó por prep HPLC (pH 2, acetonitrilo/agua) para lograr el producto puro. LC-MS calculado para C₂₃H₂₇F₂N₆O₄ (M+H)⁺ m/z: 489.2; encontró: 489.2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ13.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.77 - 3.46 (m, 11H), 3.30 - 3.13 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 101

3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-ciclopropil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 2-cloro-N-[(4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil]-6-fluoro-3,5-dimetoxianilina



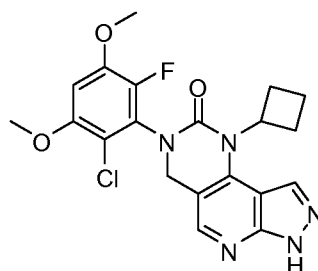
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 62*, Paso 2 con 2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxianilina reemplazando a 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina. LC-MS calculado para $C_{23}H_{22}Cl_2FN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z: 491.1; encontró: 491.1.

Paso 2: 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-ciclopropil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 85* con 2-cloro-N-[(4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil]-6-fluoro-3,5-dimetoxianilina reemplazando a N-[(4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina y ciclopropilamina reemplazando a dihidrocloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-amina. LC-MS calculado para $C_{19}H_{18}ClFN_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 418.1; encontró: 418.0.

Ejemplo de referencia 102

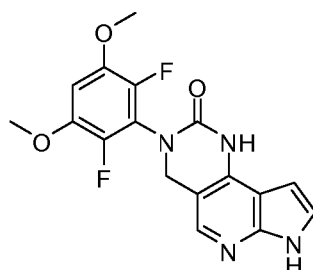
3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-ciclobutil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 101* con ciclobutilamina reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para $C_{20}H_{20}ClFN_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 432.1; encontró: 432.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.63 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.90 - 4.80 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 103

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

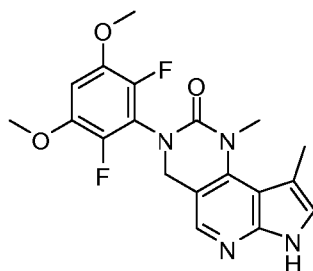


Una mezcla de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (*Ejemplo 44*, Paso 4: 52 mg, 0.095 mmol) y 1.0 M tert-butoxido de potasio en THF (1.0 mL, 1.0 mmol) se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se

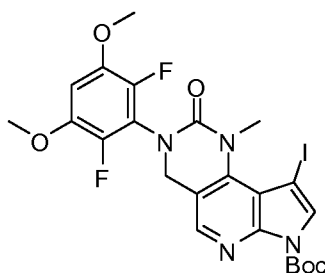
enjuagó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en metanol y se agregó Pd/C (10%, 10 mg) y la mezcla de la reacción se agitó bajo balón de hidrógeno por 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₇H₁₅F₂N₄O₃ (M+H)⁺ m/z: 361.1; encontró: 361.1.

Ejemplo de referencia 104

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,9-dimetil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: tert-butil 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9-yodo-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-7-carboxilato



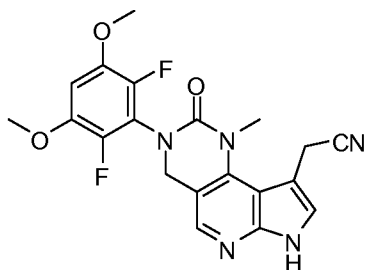
A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (*Ejemplo 33* 0.99 g, 2.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL, 200 mmol) se agregó hidróxido de potasio (160 mg, 2.9 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 15 min luego se agregó yoduro (1.0 g, 4.0 mmol). La solución resultante se revolvió a temperatura ambiente por 1 h luego se agregó di-tert-butildicarbonato (860 mg, 4.0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (60 mg, 0.5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc luego se enjuagó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 10 % EtOAc en CH₂Cl₂. LC-MS calculado para C₂₃H₂₄F₂N₄O₅ (M+H)⁺ m/z: 601.1; encontró: 601.0.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,9-dimetil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

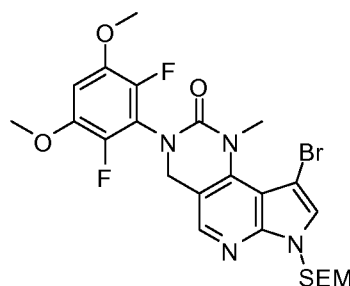
Una mezcla de tert-butil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9-yodo-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-7-carboxilato (100.0 mg, 0.1666 mmol), 2.0 M dimetilzinc en tolueno (0.17 mL, 0.33 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (5 mg, 0.01 mmol) en tetrahidrofuran (5 mL, 60 mmol) se evacuó y se llenó con nitrógeno. La mezcla de la reacción se revolvió a 65 °C por 2.5 hora luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con metanol y se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₉H₁₉F₂N₄O₃ (M+H)⁺ m/z: 389.1; encontró: 389.0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 105

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-9-il]acetonitrilo



Paso 1: 9-bromo-3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



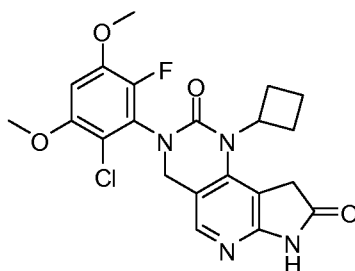
A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (*Ejemplo* 33: 400 mg, 1.07 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL, 200 mmol) se agregó N-bromo-succinimida (210 mg, 1.2 mmol). La solución roja resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La reacción se refrescó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (5mL) y se enfrió a 0 °C, luego se agregó NaH en acetite mineral (60 wt %, 0.13 g, 3.2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min luego se agregó [2-(trimetilsilil)etoxi]metil (0.36 g, 2.1 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 10% AcOEt en DCM para lograr el producto deseado LC-MS calculado para C₂₄H₃₀BrF₂N₄O₄Si (M+H)⁺ m/z: 583.1; encontró: 583.0.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrolo [3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-9-ilacetronitrilo

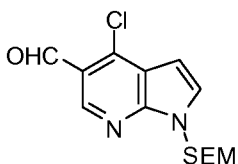
A una mezcla de 9-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]- 1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (60 mg, 0.10 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno- 4,5-diil)bis(difenilfosfina) (1.2 mg, 0.002 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1.9 mg, 0.002 mmol), en N,N-dimetilformamida (2 mL) se agregó (trimetilsilil)acetronitrilo (17.6 mL, 0.128 mmol), seguido por difluoruro de zinc (8.50 mg, 0.0823 mmol). La mezcla se evacuó luego se llenó con nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó a 110 °C toda la noche luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (2 mL) y se agregó TFA (2 mL). La solución resultante se revolvió a temperatura ambiente por 1 h y se concentró. El residuo se diluyó con MeOH luego se agregó etilendiamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h luego se purificó por prep HPLC (pH 2, acetonitrilo/agua) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₀H₁₈F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z: 414.1; encontró: 414.1.

Ejemplo de referencia 106

3-(-2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-ciclobutil-3,4,7,9-tetrahydro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona

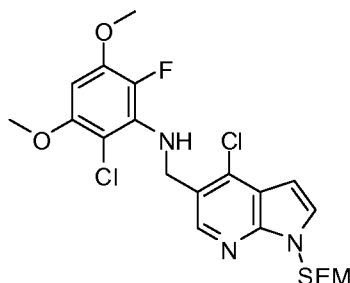


Paso 1: 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído



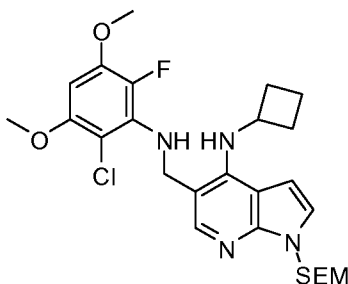
A una solución de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (2.0 g, 11 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se agregó hidruro de sodio (60 p % en aceite mineral, 580 mg, 14 mmol) por porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min luego se agregó cloruro de [[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] (2.4 mL, 13 mmol) gota a gota. La mezcla de la reacción se agitó a 0 °C por 1.5 horas, y se refrescó con una solución de NH₄Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 20 % EtOAc en Hexanos para lograr el producto deseado (2.3 g, 67 %) como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₁₄H₂₀ClN₂O₂Si (M+H)⁺ m/z: 311.1; encontró: 311.0.

Paso 2: 2-Cloro-N-[(4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil]-6-fluoro-3,5-dimetoxianilina



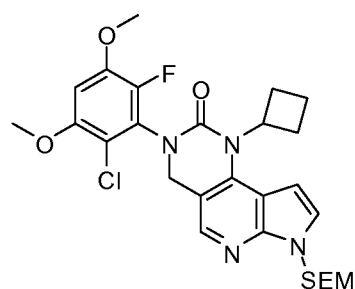
A una solución de triacetoxiborohidruro de sodio (1.8 g, 8.8 mmol) en ácido trifluoroacético (4 mL) a 0 °C se agregó gota a gota una solución de 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (600 mg, 1.9 mmol) y 2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxianilina (400.0 mg, 1.945 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). La reacción se agitó a 0 °C por 1 h luego se vertió en agua con hielo y se neutralizó con NaHCO₃. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 5 % AcOEt en CH₂Cl₂ para lograr el producto deseado (0.6 g, 60 %). LC-MS calculado para C₂₂H₂₉Cl₂FN₃O₃Si (M+H)⁺ m/z: 500.1; encontró: 500.0.

Paso 3: 5-[[2-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-N-ciclobutil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-amina



Una mezcla de 2-cloro-N-[(4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil]-6-fluoro-3,5-dimetoxianilina (0.10 g, 0.20 mmol), ciclobutilamina (34 mL, 0.40 mmol), acetato de paladio (4.5 mg, 0.020 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (10 mg, 0.02 mmol), y carbonato de cesio (2.0 x 10² mg, 0.60 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL, 20 mmol) se evacuó luego se llenó con nitrógeno. La mezcla se agitó 160 °C toda la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluida con MeOH en DCM (0-5%) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₆H₃₇ClFN₄O₃Si (M+H)⁺ m/z: 535.2; encontró: 535.1.

Paso 4: 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-ciclobutil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-ona



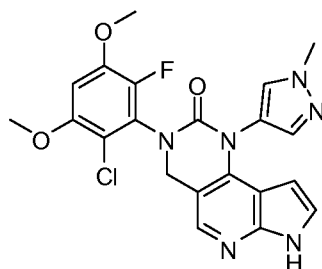
A una solución de 5-[[2-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-N-ciclobutil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-amina (82 mg, 0.15 mmol) in THF (5 mL) a 0 °C se agregó trietilamina (110 mL, 0.76 mmol), seguida por trifosgeno (68 mg, 0.23 mmol). La Mezcla resultante se agitó a 0 °C por 30 min luego se agregó 1 N NaOH (2 mL). La mezcla se agitó a 0 °C por 10 min luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₇H₃₅ClFN₄O₄Si (M+H)⁺ m/z: 561.2; encontró: 561.1.

Paso 5: 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-ciclobutil-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]piridin-2,8-diona

A una mezcla de 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-ciclobutil-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (82 mg, 0.15 mmol) en alcohol isopropílico (0.6 mL, 100 mmol) y agua (0.04 mL, 40 mmol) se agregó tribromuro de piridinio (180 mg, 0.51 mmol). La solución resultante se agitó a 30 °C por 2 h luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó ácido acético (0.5 mL, 9 mmol) y zinc (95 mg, 1.5 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 2 horas luego se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en DCM (1 mL) y luego se agregó TFA (1 mL). La solución resultante se revolvió a temperatura ambiente por 1 h y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (2 mL) y luego se agregó etilendiamina (0.2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h luego se purificó por prep HPLC (pH 2, acetonitrilo/agua) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₁H₂₁ClFN₄O₄ (M+H)⁺ m/z: 447.1; encontró: 447.0.

Ejemplo de referencia 107

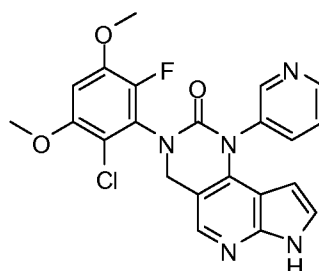
3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 45 con 2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxianilina reemplazando a 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina en el Paso 1 y dihidrocloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-amina reemplazando a ciclopropilamina en el Paso 3. LC-MS calculado para C₂₁H₁₉ClFN₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 457.1; encontró: 457.0.

Ejemplo de referencia 108

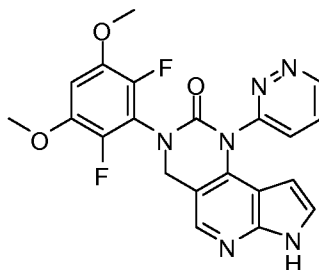
3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-piridin-3-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 107* con 3-piridinamina reemplazando a dihidrocloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-amina. LC-MS calculado para $C_{22}H_{18}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 454.1.

5 Ejemplo de referencia 109

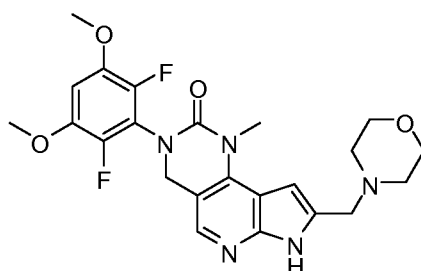
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-piridacin-3-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



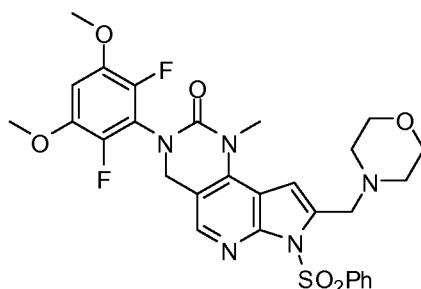
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 45* con piridacin-3-amina reemplazando a ciclopropilamina en el *Paso 3*. LC-MS calculado para $C_{21}H_{17}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 439.1; encontró: 439.2.

25 Ejemplo de referencia 110

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(morfolin-4-ilmetil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído (*Ejemplo 70, Paso 1*: 1.09 g, 2.01 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) se agregó morfolina (880 mL, 10. mmol), seguida por ácido acético (1.0 mL, 18 mmol). La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.3 g, 6.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa al producto deseado. La reacción se refrescó con solución saturada de $NaHCO_3$ luego se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron luego se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , luego se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 40 % EtOAc/DCM para lograr el producto deseado como un sólido blanco (930 mg, 75 %). LC-MS calculado para $C_{29}H_{30}F_2N_5O_6S$ ($M+H$)⁺ m/z: 614.2; encontró: 614.0.

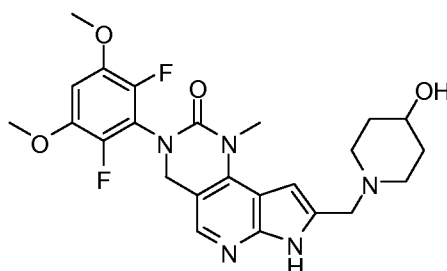
Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

lo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

El producto del *Paso 1* se disolvió en tetrahidrofuran (65 mL) luego se agregó 1.0 M fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (4.5 mL, 4.5 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó por 1.5 h, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa hasta el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente luego se refrescó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se combinaron luego se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 10 % MeOH/DCM para dar el producto deseado (649 mg, 68 %) el cual se purificó por prep HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para C₂₃H₂₆F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z: 474.2; encontró: 474.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.03 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.81 (br, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (br, 4H).

Ejemplo de Referencia 111

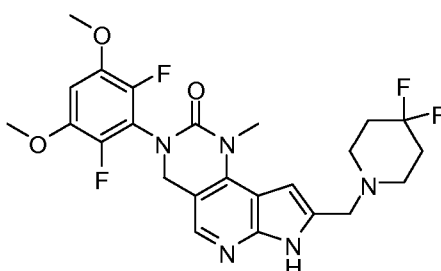
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperacina-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 70 con 4-hidroxipiperidina reemplazando a 1-etilpiperacina en el *Paso 2*. LC-MS calculado para C₂₄H₂₈F₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z: 488.2; encontró: 488.1.

Ejemplo de Referencia 112

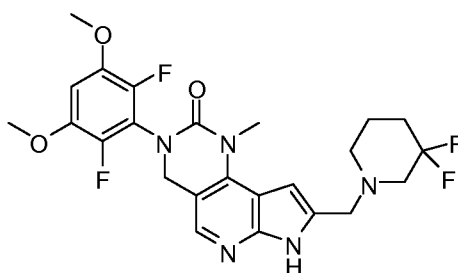
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 70 con 4,4-difluoropiperidina reemplazando a 1-etilpiperacina en el *Paso 2*. LC-MS calculado para C₂₄H₂₆F₄N₅O₃ (M+H)⁺ m/z: 508.2; encontró: 508.2.

Ejemplo de Referencia 113

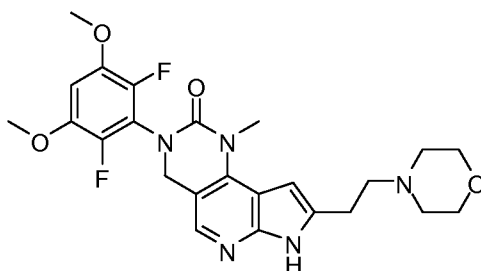
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



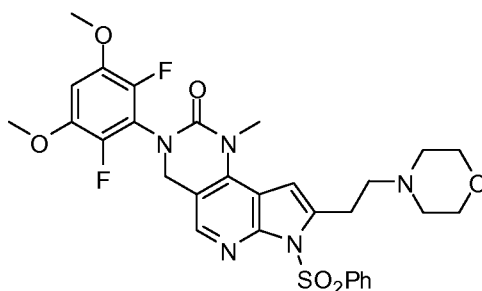
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 70 con hidrocloreto de 3,3-difluoropiperidina reemplazando a 1-etilpiperacina en el Paso 2. LC-MS calculado para $C_{24}H_{26}F_4N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 508.2; encontró: 508.2.

5 Ejemplo de Referencia 114

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-morfolin-4-iletíl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-morfolin-4-iletíl)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



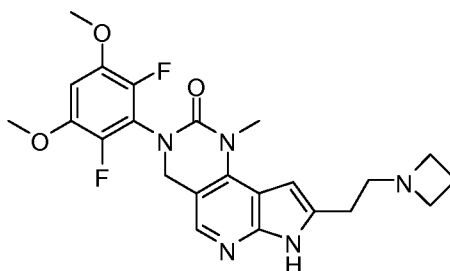
A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]acetaldehído (Ejemplo 71, Paso 2: 522 mg, 0.938 mmol) en cloruro de metileno (25 mL, 390 mmol) se agregó morfolina (0.41 mL, 4.7 mmol), seguida por ácido acético (0.32 mL, 5.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h, luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (696 mg, 3.28 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa hasta el producto deseado. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado luego se extrajo con DCM. Los extractos combinados con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 150 % EtOAc/DCM luego 0 a 10 % MeOH/DCM para lograr el producto deseado (483 mg, 82 %) como un sólido amarillo. LC-MS calculado para $C_{30}H_{32}F_2N_5O_6S$ (M+H)⁺ m/z: 628.2; encontró: 628.0.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-morfolin-4-iletíl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

El producto del Paso 1 se disolvió en tetrahidrofuran (25 mL) luego se agregó 1.0 M tert-butoxido de potasio en THF (2.3 mL, 2.3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa hasta el producto deseado. La reacción se refrescó con solución saturada de NH₄Cl luego se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se enjuagaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 10 % MeOH/DCM para lograr el producto deseado como un sólido blanco (258 mg, 56%) como un sólido blanco el cual se purificó posteriormente por prep HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{24}H_{26}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 488.2; encontró: 488.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.06 - 3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 4H), 3.22 - 3.09 (m, 4H).

Ejemplo de Referencia 115

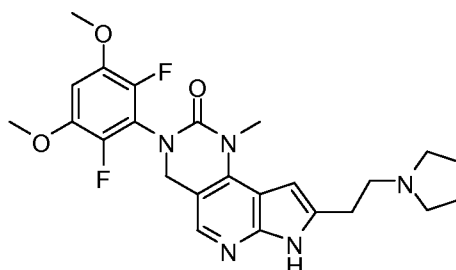
8-(2-Azetidin-1-iletíl)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 71 con hidrocloreto de azetidina reemplazando a 1-etilpiperacina en el Paso 3. LC-MS calculado para $C_{23}H_{26}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 458.2; encontró: 458.3.

Ejemplo de Referencia 116

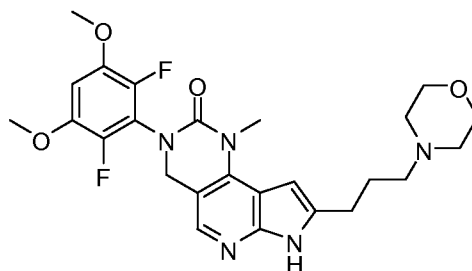
**3-(2,6-Difluor-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-pirrolidin-1-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-
lo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 71* con pirrolidina reemplazando a 1-etilpiperacina en el Paso 3. LC-MS calculado para $C_{24}H_{28}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 472.2; encontró: 472.3.

Ejemplo de Referencia 117

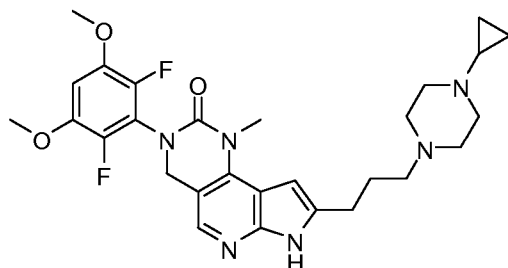
**3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(3-morfolin-4-ilpropil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-
lo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 72 con morfolina reemplazando a 1-etilpiperacina en el Paso 4. LC-MS calculado para $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 502.2; encontró: 502.2.

Ejemplo de Referencia 118

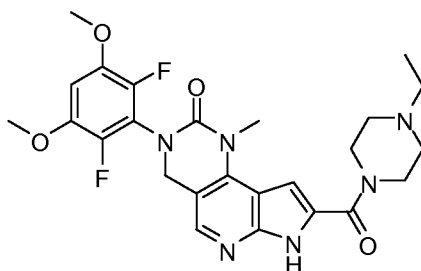
**8-[3-(4-Ciclopropilpiperacina-1-il)propil]-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahi-
dro-2H-pirrol-
lo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona**



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 72 con hidroclicloruro de 1-ciclopropilpiperacina (Oakwood, Cat # 029229) reemplazando a 1-etilpiperacina en el Paso 4. LC-MS calculado para $C_{28}H_{35}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 541.3; encontró: 541.2.

Ejemplo de Referencia 119

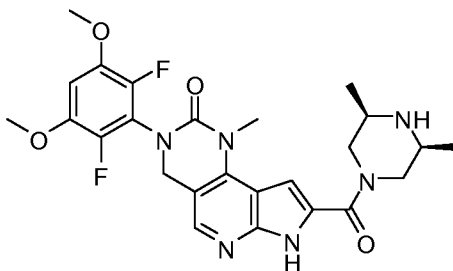
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperacina-1-il)carbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 40, Paso 3 con 1-etilpiperacina reemplazando a 1-metilpiperacina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{25}H_{29}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 515.2; encontró: 515.2.

Ejemplo de Referencia 120

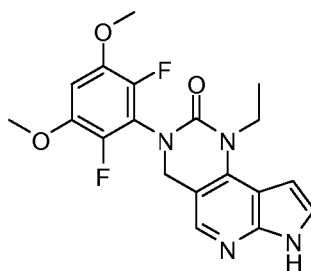
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacina-1-il]carbonil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 40, Paso 3 con -cis-2,6-metilpiperacina (Aldrich, Cat # D179809) reemplazando a 1-metilpiperacina. Purificado por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{25}H_{29}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 515.2; encontró: 515.1.

Ejemplo de referencia 121

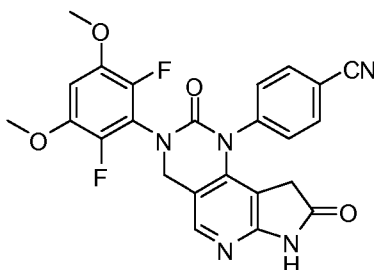
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



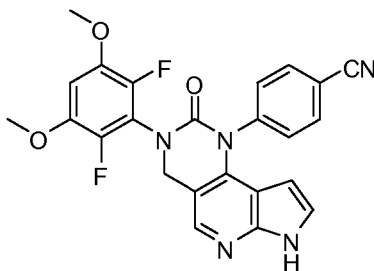
Este compuesto se formó en la misma reacción como se describe para el *Ejemplo 49, Pasos 1-3*. LC-MS calculado para $C_{19}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 389.1; encontró: 389.1. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo de referencia 122

4-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,8-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirroló [3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]benzonitrilo



Paso 1: 4-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]benzonitrilo



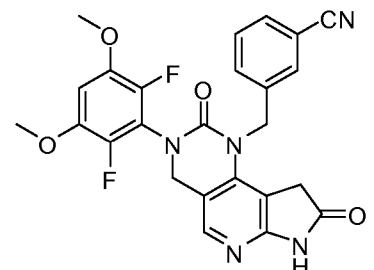
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 45* con 4-aminobenzonitrilo reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para $C_{24}H_{18}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 462.1; encontró: 462.0.

Paso 2: 4-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,8-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirroló [3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]benzonitrilo

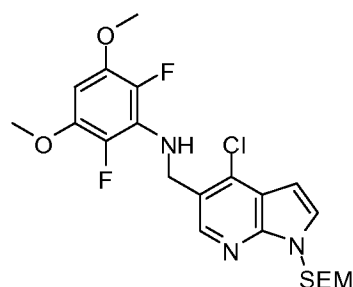
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 75* con 4-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]benzonitrilo (preparado en *Paso 1*) reemplazando a 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-([(1R,2R)-2-hidrox ciclopentil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona LC-MS calculado para $C_{24}H_{18}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 478.1; encontró: 478.0.

Ejemplo de referencia 123

3-{[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,8-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirroló [3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]metil}benzonitrilo

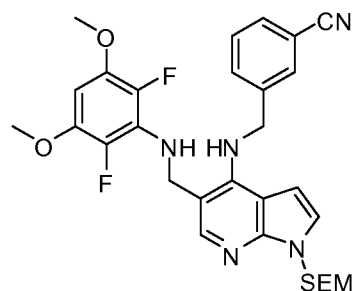


Paso 1: N-[(4-Cloro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina



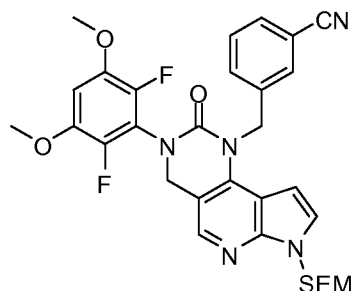
A una solución de triacetoxiborohidruro de sodio (6.2 g, 29 mmol) en ácido trifluoroacético (10.0 mL, 1.30E2 mmol) a 0 °C se agregó una solución de 2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (1.52 g, 8.03 mmol) en cloruro de metileno (10 mL), seguido por una solución de 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbaldehído (*Ejemplo 106, Paso 1*: 2.27 g, 7.30 mmol) en cloruro de metileno (40 mL, 700 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 0 °C por 1 h luego se vertió en una solución acuosa fría de NaHCO₃ y luego se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash eluida con 0 a 40 % EtOAc in DCM para dar el producto deseado con un aceite amarillo el cual se solidificó en reposo (3.32 g, 94 %). LC-MS calculado para C₂₂H₂₉ClF₂N₃O₃Si (M+H)⁺ m/z: 484.2; encontró: 484.1.

Paso 2: 3-[[5-cloro-2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil]amino]metil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il]amino]metil]benzonitrilo



Una mezcla de N-[(4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (110 mg, 0.23 mmol), 3-(aminometil)benzonitrilo (45.0 mg, 0.341 mmol), acetato de paladio (5.1 mg, 0.023 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (14 mg, 0.023 mmol), y carbonato de cesio (220 mg, 0.68 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL, 40 mmol) se evacuó y luego se llenó con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 150 °C por 2 h luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación. LC-MS calculado para C₃₀H₃₆F₂N₅O₃Si (M+H)⁺ m/z: 580.3; encontró: 580.2.

Paso 3: 3-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]metil]benzonitrilo



El producto crudo del paso 2 se disolvió en tetrahidrofuran (5 mL, 60 mmol) luego se agregó trietilamina (0.16 mL, 1.1 mmol), seguido por trifosgeno (74 mg, 0.25 mmol). La suspensión marrón resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min y luego la reacción se refrescó con 3 mL de solución 1N NaOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 50 % EtOAc en hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₃₁H₃₄F₂N₅O₄Si (M+H)⁺ m/z: 606.2; encontró: 606.3.

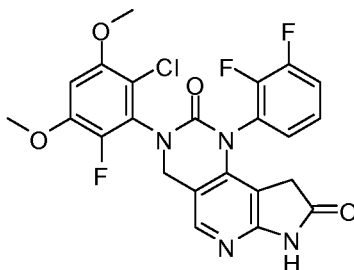
Paso 4: 3-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,8-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]metil]benzonitrilo

A una solución de 3-[(3-(2,6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-7-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il)metil]benzonitrilo (60 mg, 0.099 mmol) en alcohol isopropílico (5 mL, 60 mmol) y agua (0.5 mL, 30 mmol) se agregó tribromuro de piridinio (160 mg, 0.50 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a 35 °C por 1 h luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó zinc (130 mg, 2.0 mmol) y ácido acético (0.11 mL, 2.0 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente por 2 horas luego se filtró y enjuagó con MeOH/DCM. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con agua y el sólido blanco se relectó a través de filtración luego se enjuagó con agua y se seco.

El sólido anterior se disolvió en 2 mL de DCM y se agregaron 2 mL de TFA. La solución amarilla resultante se revolvió a temperatura ambiente por 2 h y se concentró. El residuo se disolvió en 5 mL de MeOH y luego se agregó etilendiamina (0.33 mL, 5.0 mmol). La solución amarilla resultante se revolvió a temperatura ambiente por 2 h y se purificó por prep HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{25}H_{20}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 492.1; encontró: 492.1.

Ejemplo de referencia 124

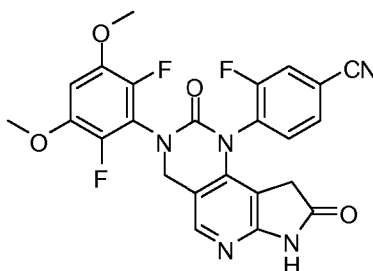
3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2,8-diona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 106 con 2,3-difluoroanilina reemplazando a ciclobutilamina en el Paso 3. LC-MS calculado para $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z: 505.1; encontró: 505.0.

Ejemplo de referencia 125

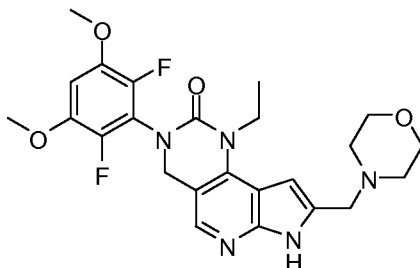
4-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,8-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-3-fluorobenzonitrilo



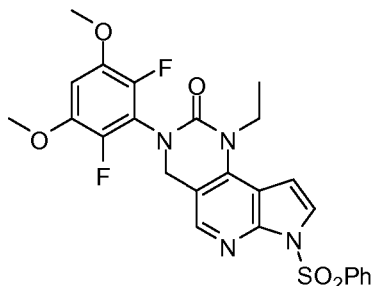
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 123 con 4-amino-3-fluorobenzonitrilo reemplazando a 3-(aminometil)benzonitrilo en el Paso 2. LC-MS calculado para $C_{24}H_{17}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 496.1; encontró: 496.0.

Ejemplo 126

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

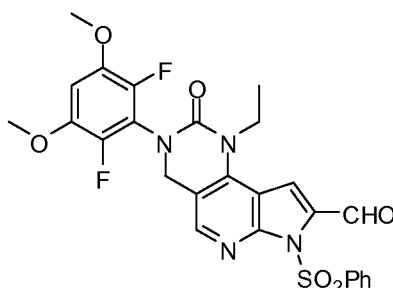


Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



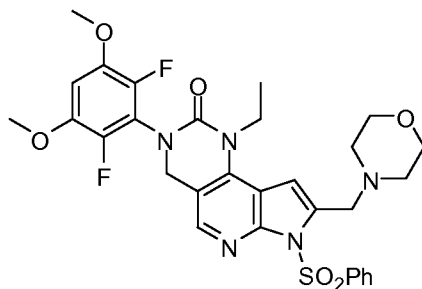
A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (*Ejemplo 49, Paso 3*: 900 mg, 2.32 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL, 200 mmol) enfriada a 0 °C se agregó hidruro de sodio (185 mg, 4.63 mmol, 60 p % en aceite mineral). La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 30 min luego se agregó cloruro de bencenosulfonil (0.444 mL, 3.48 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 0 °C por 1.5 h, en cuyo momento la LC-MS mostró que la reacción estaba completa hasta el producto deseado. La reacción se refrescó con solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con agua. El precipitado blanco se recolectó a través de filtración luego se enjuagó con agua y hexanos, se secó para lograr el producto deseado (1.2 g, 98 %) como un sólido blanco el cual se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₅H₂₃F₂N₄O₅S [M+H]⁺ m/z: 529.1; encontró: 529.1.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído



A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (1.75 g, 3.31 mmol) en tetrahidrofuran (80 mL) a -78 °C se agregó diisopropilamida de litio preparada al fresco (1M en tetrahidrofuran (THF), 3.48 mL, 3.48 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C por 30 min luego se agregó lentamente N,N-dimetilformamida (1.4 mL, 18 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a -78 °C por 30 min luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron luego se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash eluida con 0 a 20 % EtOAc en DCM para lograr el producto deseado como un sólido blanco (1.68 g, 91 %). LC-MS calculado para C₂₆H₂₃F₂N₄O₆S (M+H)⁺ m/z: 557.1; encontró: 556.9.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído (1.73 g, 3.11 mmol) en diclorometano (50 mL) se agregó morfolina (0.95 mL, 11 mmol), seguida por ácido acético (2 mL, 30 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.3 g, 11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h, en cuyo momento la LC-MS mostró que la reacción estaba completa hasta el producto

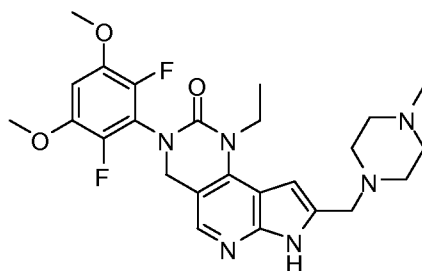
deseado. La reacción se refrescó con NaHCO_3 saturado luego se extrajo con acetato de etilo (EtOAc). Los extractos orgánicos se combinaron luego se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash eluida con 0 a 40 % EtOAc en DCM para lograr el producto deseado como un sólido amarilla (1.85 g, 95%). LC-MS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 628.2; encontró: 628.0.

Paso 4: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (1.5 g, 2.4 mmol) en tetrahidrofuran (40 mL) se agregó fluoruro de tetra-n-butilamonio (1M en THF, 7.2 mL, 7.2 mmol). La solución resultante se agitó a 50 °C por 1.5 h luego se enfrió a temperatura ambiente y se refrescó con agua. La mezcla se extrajo con diclorometano (DCM) y los extractos orgánicos se combinaron luego se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash eluida con 0 a 10 % MeOH en DCM para lograr el producto deseado como un sólido blanco el cual se purificó posteriormente por prep HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 488.2; encontró: 488.0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.17 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (br, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.65 (br, 2H), 3.37 (br, 2H), 3.15 (br, 2H), 1.37 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 127

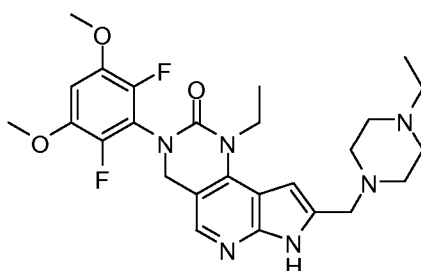
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 126 con 1-metilpiperacina reemplazando a morfolina en el Paso 3. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado por $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 501.2; encontró: 501.1.

Ejemplo 128

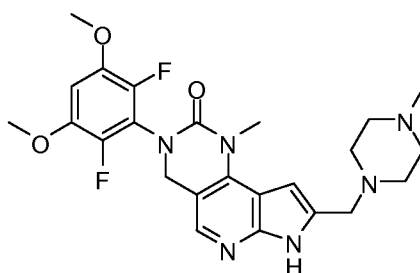
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-etilpiperacin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 126 con 1-etilpiperacina reemplazando a morfolina en el Paso 3. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado por $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ m/z: 515.3; encontró: 515.1.

Ejemplo 129

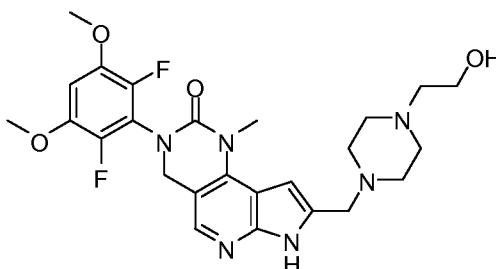
3-(2,6-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



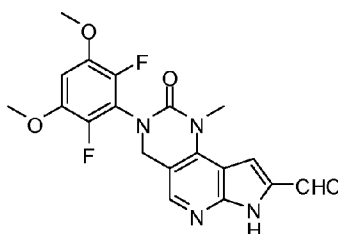
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 126 comenzando con 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído (Ejemplo 70, Paso 1 y 1-metilpiperacina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/H₂O). LC-MS calculado para C₂₄H₂₉F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 487.2; encontró: 487.1.

Ejemplo 130

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(2-hidroxiethylpiperacina-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído



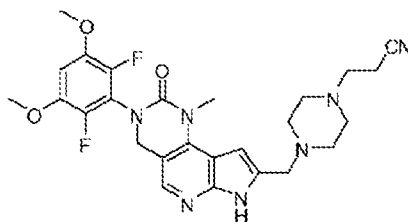
A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído (Ejemplo 70, paso 1: 500 mg, 0.9 mmol) en una mezcla de tetrahidrofuran (25 mL), alcohol isopropílico (2.5 mL) y agua (2.5 mL) se agregó 6.0 M hidróxido de potasio en agua (1.54 mL, 9.24 mmol). La solución amarilla resultante se revolvió a temperatura ambiente toda la noche luego se calentó a 40 °C y se agitó por 1 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con 1 N HCl luego se agregó solución saturada de NH₄Cl. El precipitado amarillo claro resultante se recolectó a través de filtración y se secó para dar el producto (350 mg, 90 %) como un sólido amarillo claro el cual se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₁₉H₁₇F₂N₄O₄ (M+H)⁺ m/z: 403.1; encontró: 402.9.

Paso 2: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[4-(2-hidroxiethyl)piperacina-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído (13 mg, 0.032 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se agregó 1-piperacina-etanol (20 mL, 0.16 mmol), seguido por ácido acético (55 mL, 0.97 mmol). La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (40. mg, 0.19 mmol) La mezcla se revolvió a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se refrescó con solución saturada de NaHCO₃ luego se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se combinaron luego se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por prep HPLC (pH 2, acetonitrilo/agua) para lograr el producto puro como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₂₅H₃₁F₂N₆O₄ (M+H)⁺ m/z: 517.2; encontró: 517.1.

Ejemplo 131

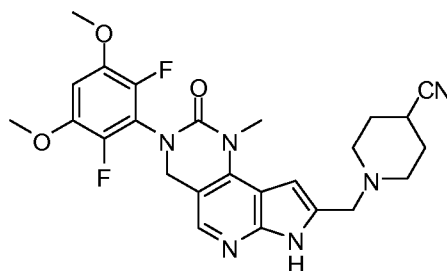
3-(4-([3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil)piperacin-1-il)propanonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 130 con 3-piperacin-1-ilpropanonitrilo reemplazando a 1-piperacin-etanol en el Paso 2. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{26}H_{30}F_2N_7O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 526.2; encontró: 526.1.

Ejemplo 132

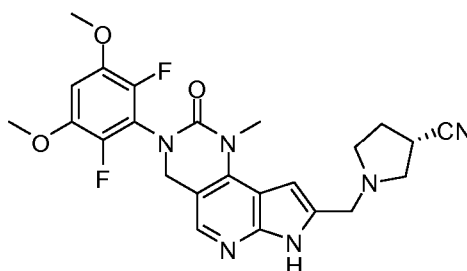
1-{[3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil}piperidin-4-carbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 130 con piperidine-4-carbonitrilo reemplazando a 1-piperacin-etanol en el Paso 2. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{25}H_{27}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 497.2; encontró: 496.9.

Ejemplo 133

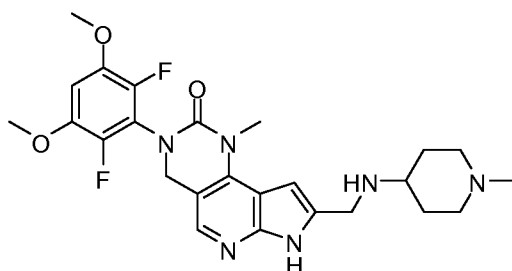
(3S)-1-{[3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil}pirrolidin-3-carbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 130 con hidrocloreto de (3S)-pirrolidie-3-carbonitrilo reemplazando a 1-piperacinetanol en el Paso 2. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/ H_2O). LC-MS calculado para $C_{24}H_{25}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 483.2; encontró: 483.2.

Ejemplo 134

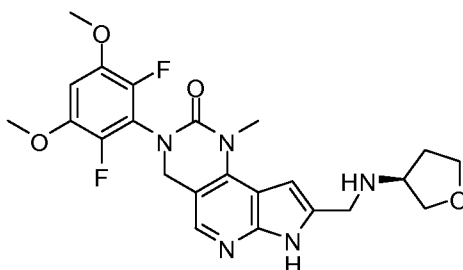
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 130 con 1-metilpiperidin-4-amina reemplazando a 1-piperacín-etanol en el Paso 2. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{25}H_{31}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 501.2; encontró: 501.0.

Ejemplo 135

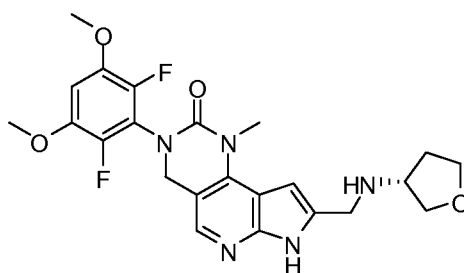
3-(2,6-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[[[(3S)-tetrahydrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2Hpirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 130* con hidrocloreto de (3S)-tetrahydrofuran-3-amina reemplazando a 1-piperacín-etanol en el Paso 2. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{23}H_{26}F_2N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 474.2; encontró: 474.0.

Ejemplo 136

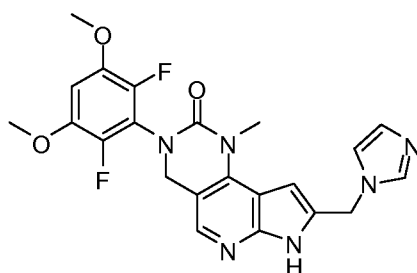
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[[[(3R)-tetrahydrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2Hpirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



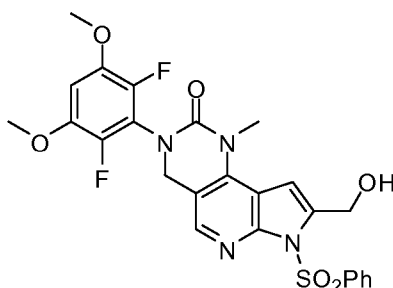
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 130 con hidrocloreto de (3R)-tetrahydrofuran-3-amina reemplazando a 1-piperacín-etanol en el Paso 2. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{23}H_{26}F_2N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 474.2; encontró: 474.2.

Ejemplo 137

3-(2,6-Difluor-3,5-dimetoxifenil)-8-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

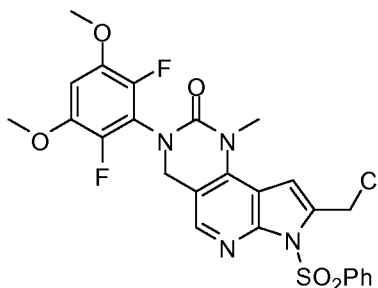


Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(hidroximetil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,1-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



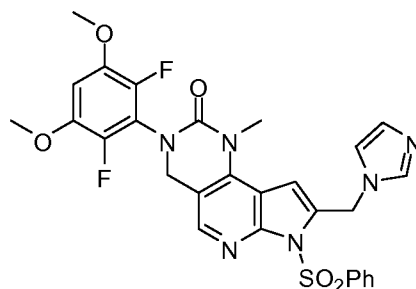
A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído (*Ejemplo 70, Paso 1*: 101 mg, 0.186 mmol) en tetrahidrofuran (5 mL) enfriada a 0 °C se agregó tetrahidroborato de sodio (21 mg, 0.56 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 2 h y se refrescó con agua luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron luego se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₅H₂₃F₂N₄O₆S (M+H)⁺ m/z: 545.1; encontró: 545.0.

Paso 2: 8-(clorometil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



El producto crudo del *Paso 1* se disolvió en coruro de metileno (5 mL) y se enfrió a 0 °C luego se agregó N,N-diisopropiletilamina (65 mL, 0.37 mmol), seguido por cloruro de metanesulfonil (19 mL, 0.24 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se agitó toda la noche. La reacción se refrescó con agua y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron luego se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₅H₂₂ClF₂N₄O₅S (M+H)⁺ m/z: 563.1; encontró: 562.9.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-8-(1H-imidazol-1-il)etil-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



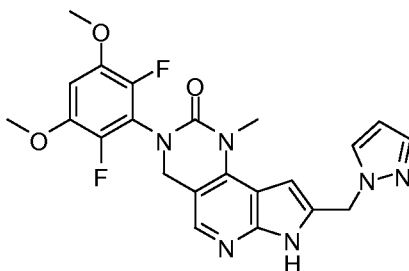
Una mezcla de 8-(clorometil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (30. mg, 0.053 mmol), 1H-imidazol (18 mg, 0.27 mmol) y carbonato de cesio (87 mg, 0.27 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agitó a 60 °C toda la noche en cuyo momento LC-MS indicó que la reacción estaba completa hasta el producto deseado. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano luego se enjuagó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₈H₂₅F₂N₆O₅S (M+H)⁺ m/z: m/z: 595.2; encontró: 595.2.

Paso 4: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

El producto crudo del Paso 3 se disolvió en tetrahidrofuran (3 mL) luego se agregó 1.0 M fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (0.27 mL, 0.27 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C por 30 min, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa hasta el producto deseado. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se refrescó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron luego se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH luego se purificó por prep HPLC (pH =2, acetonitrilo/agua) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para C₂₂H₂₁F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 455.2; encontró: 455.1.

Ejemplo 138

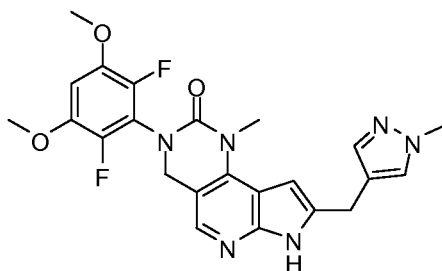
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



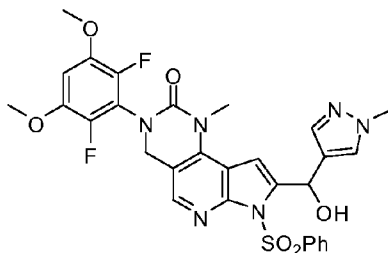
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 137* con 1H-pirazol reemplazando a 1H-imidazol y la mezcla de la reacción se agitó a 80 °C en el *Paso 3*. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/H₂O). LC-MS calculado para C₂₂H₂₁F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 455.2; encontró: 454.9.

Ejemplo 139

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

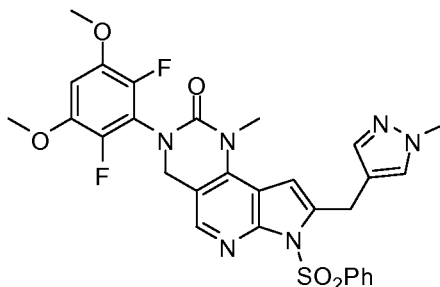


Paso 1: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[hidroxi[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (70.0 mg, 0.136 mmol) en tetrahidrofuran (2 mL) a -78 °C se agregó diisopropilamida de litio preparada al fresco (0.5 M en tetrahidrofuran (THF), 0.3 mL, 0.15 mmol). La mezcla resultante se revolvió a -78 °C por 30 min luego se agregó una solución de 1-metil-1H-pirazole-4-carbaldehído (45 mg, 0.41 mmol) en THF. La mezcla de la reacción se agitó a -78 °C por 30 min luego la reacción se refrescó con agua. La mezcla se calentó a temperatura ambiente luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron luego se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₉H₂₇F₂N₆O₆S (M+H)⁺ m/z: 625.2; encontró: 624.9.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1-H-pirazol-4-il)metil]-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



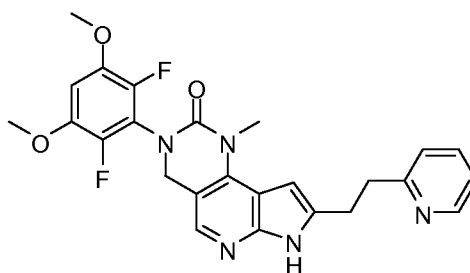
Un contenedor que tiene una mezcla de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[hidroxi(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-metil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (producto crudo a partir del Paso 1: 50 mg, 0.08 mmol), 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-ditio-1,3,2,4-ditiadifosfetano (32 mg, 0.080 mmol) y hexacarbonilo de molibdeno (6 mg, 0.02 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se evacuó luego se llenó con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 190 °C por 2 h luego se enfrió a temperatura ambiente y se refrescó con agua luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron luego se enjuagaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₉H₂₇F₂N₆O₅S (M+H)⁺ m/z: 609.2; encontró: 609.0.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

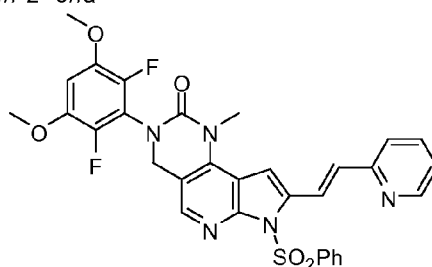
El producto crudo del Paso 2 se disolvió en THF (2 mL) luego se agregó tert-butoxido de potasio (1M en THF, 0.40 mL, 0.40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min luego se diluyó con MeOH y se purificó por RP-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para C₂₃H₂₃F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z: 469.2; encontró: 469.0.

Ejemplo 140

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-piridin-2-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

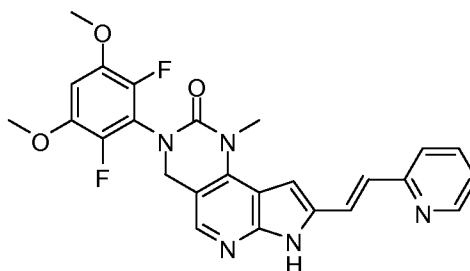


Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonil)-8-[(E)-2-piridin-2-ilvinil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Un matraz que contenía una mezcla de 8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (40.0 mg, 0.0674 mmol), 2-vinilpiridina (21 mg, 0.20 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) en complejo con diclorometano (1:1) (3 mg, 0.004 mmol), y octahidrato hidróxido de bario (42 mg, 0.13 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL, 20 mmol) y unas gotas de agua se evacuó luego se llenó con nitrógeno. La mezcla resultante se revolvió a 100 °C por 5 h luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron luego se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₃₁H₂₆F₂N₅O₅S (M+H)⁺ m/z: 618.2; encontró: 617.9.

Paso 2: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(E)-2-piridin-2-ilvinil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



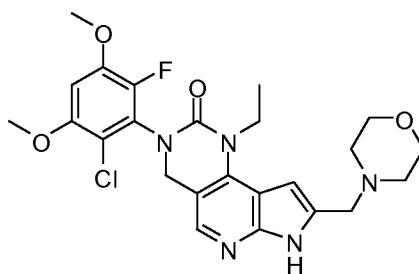
El producto crudo del *Paso 1* se disolvió en tetrahidrofuran (2 mL) luego se agregó 1.0 M fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (674 mL, 0.674 mmol). La mezcla resultante se revolvió a 60 °C por 2 h luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se enjuagó luego con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₅H₂₂F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z: 478.2; encontró: 478.1.

Paso 3: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-piridin-2-ilet)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

El producto crudo del *Paso 2* se disolvió en MeOH (2 mL) luego se añadió Paladio (10 p % sobre carbono activado, 30 mg). La mezcla se revolvió bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente por 2 horas luego se filtró y concentró. El residuo se disolvió en MeOH luego se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para C₂₅H₂₄F₂N₅O₃ (M+H)⁺ m/z: 480.2; encontró: 480.0.

Ejemplo 141

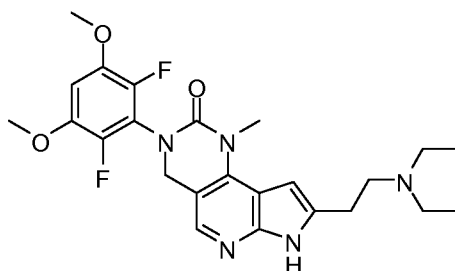
3-(2-Chloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 126 con 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (*Ejemplo 63, Paso 5*) reemplazando a 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona en el *Paso 1*. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para C₂₄H₂₈ClF₂N₅O₄ (M+H)⁺ m/z: 504.2; encontró: 504.0.

Ejemplo 142

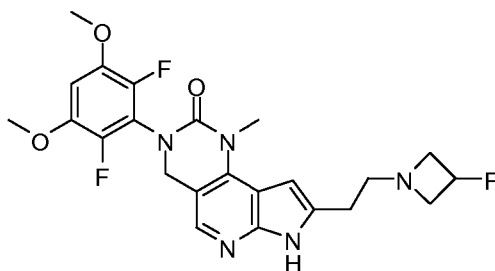
8-[2-(Dietilamino)etil]-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 71 con dietilamina reemplazando a 1-etilpiperacina en el Paso 3. LC-MS calculado para $C_{24}H_{30}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 474.2; encontró: 474.0.

Ejemplo 143

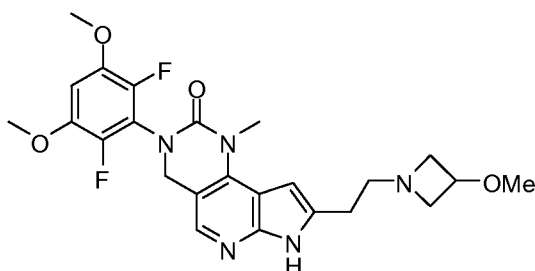
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2Hpirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 71* con hidrocloreto de 3-fluoroazetidina reemplazando a 1-etilpiperacina en el Paso 3. LC-MS calculado para $C_{23}H_{25}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 476.2; encontró: 476.0.

Ejemplo 144

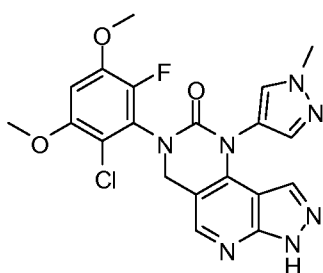
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2Hpirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 71 con hidrocloreto de 3-metoxi-azetidina reemplazando a 1-etilpiperacina en el Paso 3. LC-MS calculado para $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 488.2; encontró: 488.0.

Ejemplo de referencia 145

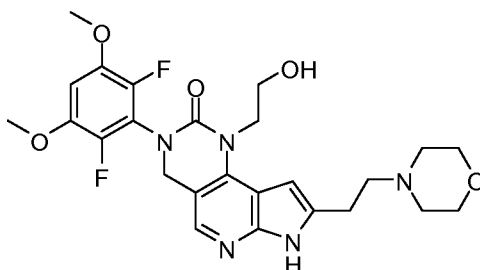
3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



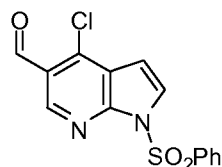
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 101* con 1-metil-1H-pirazol-4-amina reemplazando a ciclopropilamina. LC-MS calculado para $C_{20}H_{18}ClFN_7O_3$ (M+H)⁺ m/z: 458.1; encontró: 457.9. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.91 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

Ejemplo 146

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-morfolin-4-ilet)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol-[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

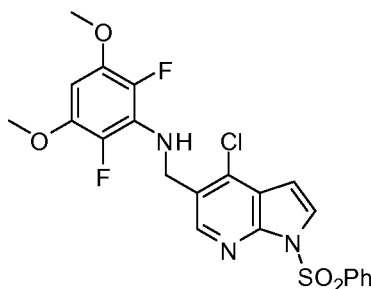


Paso 1: 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbaldehido



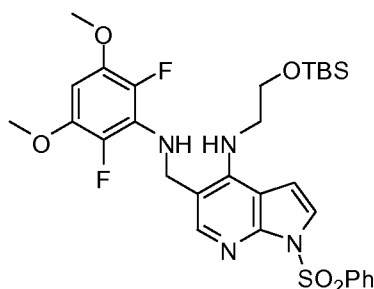
4-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbaldehido (1.08 g, 6.00 mmol) y carbonato de cesio (3.91 g, 12.0 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 mL), suspensión amarilla clara. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min, luego se agregó cloruro de bencenesulfonil (1.53 mL, 12.0 mmol) gota a gota. Luego de completar la adición, se obtuvo una suspensión blanca-rosada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa hasta el producto deseado. La mezcla concentrada se diluyó con agua. El sólido se recolectó a través de filtración y se enjuagó con agua luego se secó para dar un sólido blanco (1.92 g, *quant.*), el cual se usó en el siguiente paso sin purificación. LC-MS calculado para $C_{14}H_{10}ClN_2O_3S$ (M+H)⁺ m/z: 321.0; encontró: 320.9.

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



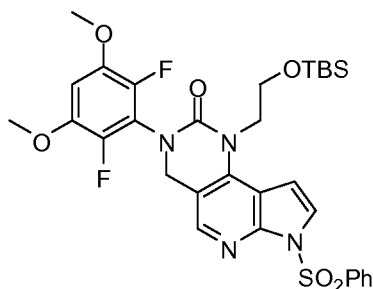
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 123*, *paso 1* con 4-cloro-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbaldehido reemplazando a 4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbaldehido. LC-MS calculado para $C_{22}H_{19}ClF_2N_3O_4S$ (M+H)⁺ m/z: 494.1; encontró: 494.1.

Paso 3: *N*-(2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-5-[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]metil]-1-(fenilsulfonyl)-1*H*pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-amina



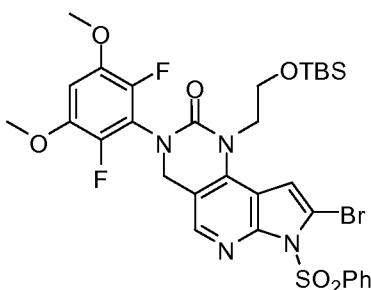
Un contenedor teniendo una mezcla de *N*-[4-cloro-1-(fenilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (480 mg, 0.97 mmol), 2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etanamina (337 mg, 1.92 mmol), acetato de paladio (22 mg, 0.097 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (56 mg, 0.097 mmol), mmol) y carbonato de cesio (630 mg, 1.94 mmol) en tolueno (10 mL) se desgasificó luego se llenó con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 120 °C por 2 h, en cuyo momento la LC-MS mostró que la reacción estaba completa hasta el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por columna eluida con 0 a 30 % EtOAc/DCM para lograr el producto deseado (625 mg, *quant.*). LC-MS calculado para $C_{30}H_{39}F_2N_4O_5SSi$ ($M+H$)⁺ *m/z*: 633.2; encontró: 633.1.

Paso 4: 1-(2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2*H*pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ona



El producto del Paso 3 se disolvió en tetrahidrofuran (10 mL) luego se agregó trietilamina (0.70 mL, 5.0 mmol) seguido por trifosgeno (290 mg, 0.97 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min y luego la reacción se refrescó con 10 mL de solución 1*N* NaOH. La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 2 h luego se extrajo con EtOAc. El extracto combinado se enjuagó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 30 % EtOAc/DCM para lograr el producto deseado como un sólido blanco (313 mg, 49 %). LC-MS calculado para $C_{31}H_{37}F_2N_4O_6SSi$ ($M+H$)⁺ *m/z*: 659.2; encontró: 659.2.

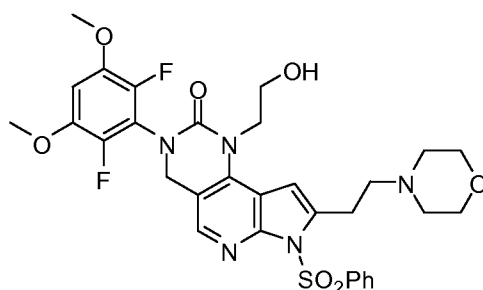
Paso 5: 8-bromo-1-(2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2*H*pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ona



A una solución de 1-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2*H*-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-*d*]pirimidin-2-ona (313 mg, 0.475 mmol) en tetrahidrofuran (8 mL) a -78 °C se agregó diisopropilamida de litio preparada al fresco (1*M* en THF, 0.5 mL, 0.5 mmol). La mezcla se revolvió a -78 °C por 30 min luego se agregó una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (155 mg, 0.475 mmol) en 1 mL de THF. La mezcla se agitó a -78 °C por 1 h luego se refrescó con una solución de NH_4Cl saturado. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. El extracto combinado se enjuagó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4

y se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 20 % EtOAc/DCM para lograr el producto deseado (320 mg, 91 %). LC-MS calculado para $C_{31}H_{36}BrF_2N_4O_6SSi$ ($M+H$)⁺ m/z: 737.1; encontró: 736.9.

Paso 6: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-morfolin-4-iletíl)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



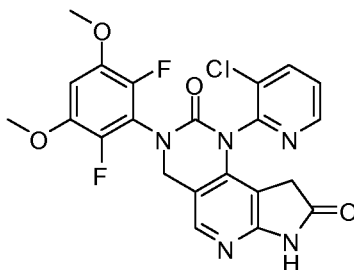
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 71*, *Paso 1-3* comenzando con 8-bromo-1-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (producto del Paso 5) y morfolina LC-MS calculado para $C_{31}H_{34}F_2N_5O_7S$ ($M+H$)⁺ m/z: 658.2; encontró: 658.2.

Paso 7: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-morfolin-4-iletíl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-morfolin-4-iletíl)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (16 mg, 0.024 mmol) en tetrahidrofuran (2 mL) se agregó fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF (120 mL, 0.12 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a 50 °C por 20 min, en cuyo momento la LC-MS indicó que la reacción estaba completa hasta el producto deseado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente luego se refrescó con unas gotas de TFA. La mezcla se diluyó con MeOH luego se purificó por prep HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua) para lograr el producto deseado como un sólido blanco. LC-MS calculado para $C_{25}H_{30}F_2N_5O_5$ ($M+H$)⁺ m/z: 518.2; encontró: 518.0.

Ejemplo 147

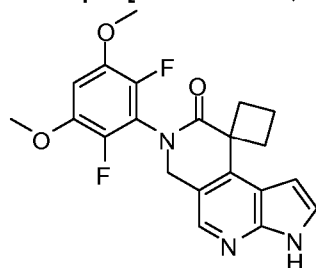
1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidine-2,8-diona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 123* con 3-cloropiridin-2-amina reemplazando a 3-(aminometil)benzonitrilo en el *Paso 2*. LC-MS calculado para $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 488.1; encontró: 488.1.

Ejemplo 148

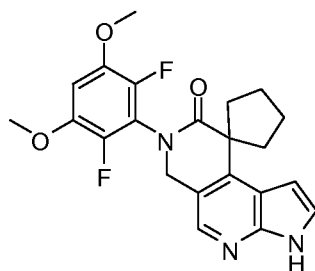
7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclobutano-1,9'-pirrol[2,3-c][2,7]-naftiridin-8'(3'H)-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 66* con 1,3-dibromopropano reemplazando a 1-bromo-2-cloroetano. El producto se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{21}H_{20}F_2N_3O_3$ (M+H)⁺ m/z: 400.1; encontró: 400.0.

5 Ejemplo 149

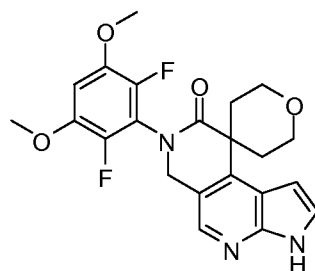
7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclopentano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]-naftiridin-8'(3'H)-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 66* con 1,4-dibromobutano reemplazando a 1-bromo-2-cloroetano. El producto se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{22}H_{22}F_2N_3O_3$ (M+H)⁺ m/z: 414.2; encontró: 414.1.

25 Ejemplo 150

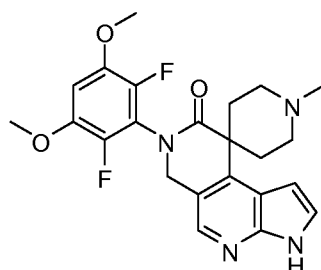
7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,3,5,6,6',7'-hexahidrospiro[piran-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]-naftiridin-8'(3'H)-ona



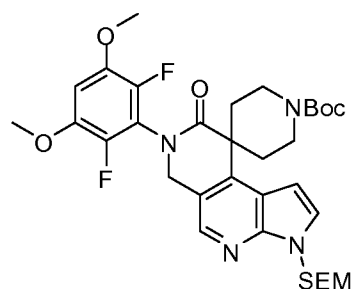
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 66* con bis(2-bromoetil) éter reemplazando a 1-bromo-2-cloroetano. El producto se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{22}H_{22}F_2N_3O_4$ (M+H)⁺ m/z: 430.2; encontró: 430.0.

45 Ejemplo 151

7'-(2,6-difluoro-3,5-Dimetoxifenil)-1'-metil-6',7'-dihidrospiro[piperidin-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin-8'(3'H)-ona

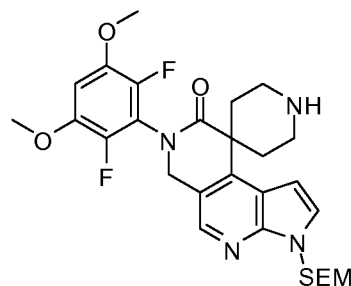


Paso 1: *tert*-Butil-7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-oxo-3'-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]3',6',7',8'-tetrahidro-1H-spiro[piperidin-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-1-carboxilato



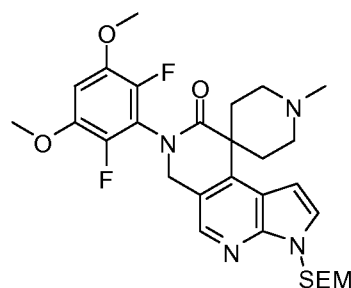
Se bulló nitrógeno a través de una solución de 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona (*Ejemplo 60, Paso 2*: 50.0 mg, 0.102 mmol) en DMF (1.1 mL) por 10 min y luego se agregó carbonato de cesio (100.0 mg, 0.31 mmol) y tert-butil-bis(2-cloroetil)carbamato (0.0742 g, 0.306 mmol) bajo nitrógeno y luego la mezcla se agitó a 50 °C toda la noche. La mezcla se filtró y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{33}H_{45}F_2N_4O_6Si$ (M+H)⁺m/z: 659.3; encontró: 659.4.

Paso 2: 7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-6',7'-dihidrospiro[piperidin-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3'H)-ona



A una solución de tert-butil-7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8'-oxo-3'-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3',6',7',8'-tetrahidro-1H-spiro[piperidin-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-1-carboxilato (95.5 mg, 0.145 mmol) (producto crudo del *Paso 1*) en cloruro de metileno (0.5 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 0.5 mL, 2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 45 min. Luego el solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{28}H_{37}F_2N_4O_4Si$ (M+H)⁺m/z: 559.3; encontró: 559.3.

Paso 3: 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3'-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-6',7'-dihidrospiro[piperidin-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3'H)-ona



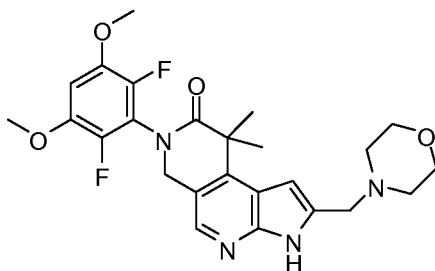
Una mezcla de 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3'-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-6',7'-dihidrospiro[piperidin-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3'H)-ona (20.0 mg, 0.0358 mmol) y formaldehído (9.0 M en agua, 12 mL, 0.11 mmol) en cloruro de metileno (0.5 mL) se agitó a temperatura ambiente por 5 min y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (23 mg, 0.11 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min luego se diluyó con cloruro de metileno y se enjuagó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y concentró para dar el producto crudo el cual se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{29}H_{39}F_2N_4O_4Si$ (M+H)⁺m/z: 573.3; encontró: 573.3.

Paso 4: 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-6',7'-dihidrospiro[piperidin-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3'H)-ona

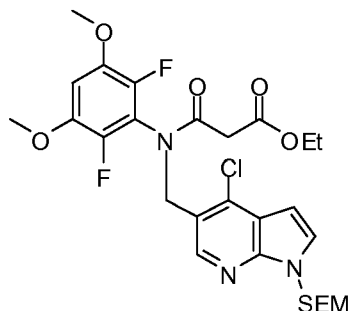
A una solución de 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-3'-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-6',7'-di-hidrospiro[piperidin-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3'H)-ona (20.0 mg, 0.035 mmol) en cloruro de metileno (0.3 mL) se agregó TFA (0.2 mL). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 2 h luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol (0.3 mL) y luego se agregó etilendiamina (0.2 mL). La mezcla se agitó a 50 °C por 1.5 h luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por prep HPLC (pH 2, acetonitrilo/agua) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{23}H_{25}F_2N_4O_3$ (M+H)⁺m/z: 443.2; encontró: 443.2.

Ejemplo 152

7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(morfolin-4-ilmetil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona

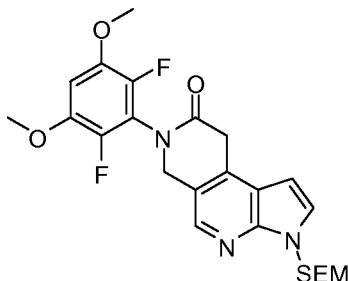


Paso 1: etil 3-[(4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil](2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]-3-oxopropanoato



Una mezcla de N-[(4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil]-2,6-difluoro-3,5-dimetoxianilina (preparada como se describe en el *Ejemplo 123, Paso 1*: 1.45 g, 3.00 mmol) y trietilamina (0.84 mL, 6.0 mmol) en malonato de etilo (5.0 mL, 33 mmol) se agitó a 165 °C por 4 h luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida luego se purificó por columna eluida con 0 a 40 % EtOAc/Hexanos para lograr el producto deseado (0.8 g, 44%). LC-MS calculado para $C_{27}H_{35}ClF_2N_3O_6Si$ (M+H)⁺ m/z: 598.2; encontró: 598.0.

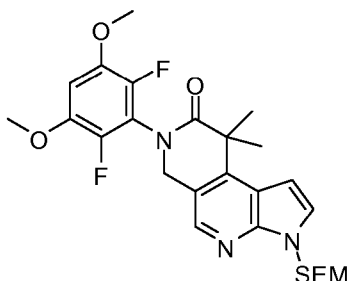
Paso 2: 7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



A una solución de etil 3-[(4-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil](2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)amino]-3-oxopropanoato (1.60 g, 2.68 mmol) en tolueno (10 mL) se agregó bis(trimetilsilil)amida de sodio (589 mg, 3.21 mmol) y la mezcla se agitó por 15 min a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Luego dibromobis(tri-t-butilfosfino)dipaladio (I) (Aldrich, cat #677728: 62 mg, 0.080 mmol) se agregó y la mezcla se evacuó luego se rellenó con nitrógeno tres veces. La mezcla de la reacción se agitó a 115 °C toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente luego se diluyó con cloruro de metileno, se enjuagó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 40 % EtOAc/Hexanos para lograr el producto deseado (0.81 g, 62 %). LC-MS calculado para $C_{24}H_{30}F_2N_3O_4Si$

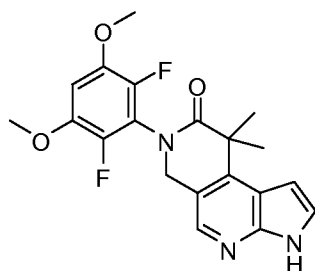
(M+H)⁺ m/z: 490.2; encontró: 490.1.

Paso 3: 7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



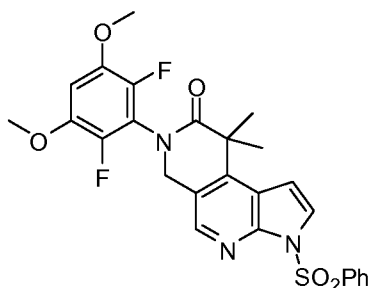
Se bulló nitrógeno a través de una solución de 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona (1.00 g, 2.04 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) por 20 min y luego se agregó carbonato de cesio (2.0 g, 6.1 mmol) y yoduro de metilo (509 mL, 8.17 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se revolvió a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 40 % EtOAc/Hexanos para lograr el producto deseado (0.95 g, 90 %). LC-MS calculado para C₂₆H₃₄F₂N₃O₄Si (M+H)⁺ m/z: 518.2; encontró: 518.2.

Paso 4: 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



Se agregó ácido trifluoroacético ((4 mL, 50 mmol) a una solución de 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-3-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona (1.0 g, 1.9 mmol) en cloruro de metileno (4 mL). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 2 h luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (6 mL) y luego se agregó etilendiamina (3 mL). La mezcla se revolvió a 50 °C por 2.5 h luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se trituró con agua y el precipitado se recolectó a través de filtración luego se enjuagó con agua, y se secó para proporcionar el producto deseado (0.67 g, 90 %). LC-MS calculado para C₂₀H₂₀F₂N₃O₃ (M+H)⁺ m/z: 388.1; encontró: 388.2.

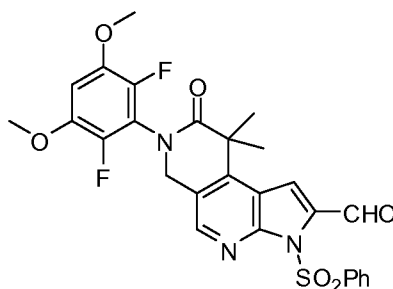
Paso 5: 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-3-(fenilsulfonil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



A una solución de 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona (0.070 g, 0.18 mmol) en dimetilformamida (DMF) (1.0 mL) se agregó hidruro de sodio (0.0108 g, 0.271 mmol) (60% NaH dispersión en aceite mineral) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó por 15 min. En este momento se agregó cloruro de bencenosulfonil (25.4 mL, 0.199 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó por 1 h a 0 °C. La reacción se refrescó con la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl luego se extrajo con cloruro de metileno. El extracto combinado se enjuagó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo en DCM (0 a 10 %) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₆H₂₄F₂N₃O₅S [M+H]⁺ m/z: 528.1;

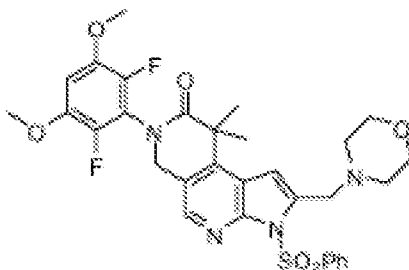
encontró 528.1.

Paso 6: 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-8-oxo-3-(fenilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-2-carbaldehído



A una solución de 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-3-(fenilsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona (0.80 g, 1.5 mmol) en tetrahidrofuran (4 mL) a -78°C se agregó diisopropilamida de sodio preparada al fresco (1M en THF, 2.3 mL, 2.3 mmol). La mezcla se agitó por 0.5 h y luego se agregó N,N-dimetilformamida (0.69 mL, 8.9 mmol). La mezcla se agitó a -78°C por 1 h luego se refrescó con agua y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se enjuagó con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y concentró. La mezcla se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z: 556.1; encontró: 556.0.

Paso 7: 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(morfolin-4-ilmetil)-3-(fenilsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



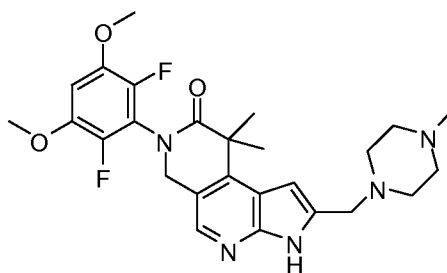
A una solución de 7-(2,6-cloro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-8-oxo-3-(fenilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-2-carbaldehído (0.50 g, 0.90 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 mL) se agregó morfolina (0.47 mL, 5.4 mmol), seguida por ácido acético (0.15 mL, 2.7 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente toda la noche luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (570 mg, 2.7 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, luego se enjuagó con 1 N NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , luego se filtró y concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 20 % EtOAc/DCM para lograr el producto deseado (0.40 g, 71 %). LC-MS calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ m/z: 627.2; encontró 627.3.

Paso 8: 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(morfolin-4-ilmetil)-3-(fenilsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona

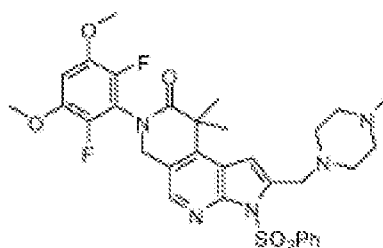
A una mezcla de 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(morfolin-4-ilmetil)-3-(fenilsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-[2,7]naftiridin-8-(3'H)-ona (0.48 g, 0.76 mmol) en tetrahidrofuran (8.0 mL) se agregó 1.0 M fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF, (4.5 mL, 4.5 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a 60°C por 1 hora luego se enfrió a temperatura ambiente y se refrescó con agua. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z: 487.2; encontró: 487.0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.81 (s, 4H), 3.17 (s, 4H), 1.75 (s, 6H).

Ejemplo 153

7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



Paso 1: 7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-3-(fenilsulfonil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



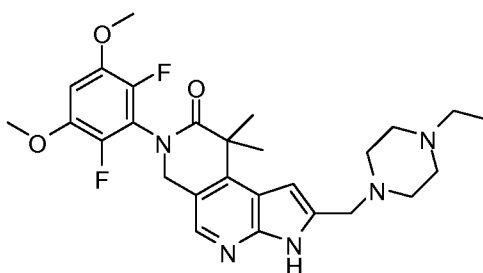
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 152, Paso 7 con N-metil-piperazina reemplazando a morfolina. LC-MS calculado para $C_{32}H_{36}F_2N_5O_5S$ (M+H)⁺ m/z: 640.2; encontró: 640.3.

Paso 2: 7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona

A una solución de 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-3-(fenilsulfonil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona (25.0 mg) en tetrahidrofuran (1.0 mL) se agregó 1 M TBAF en THF (0.1 mL). La mezcla se agitó a 60 °C por 30 min luego se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por prep HPLC (pH 2, acetonitrilo/agua) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{26}H_{32}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 500.2; encontró: 500.0.

Ejemplo 154

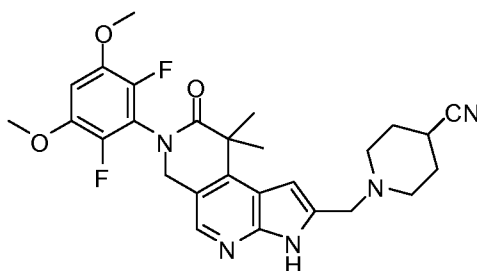
7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(4-etilpiperacin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 153 con N-etil piperazina reemplazando a N-metil piperacina. LC-MS calculado para $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 514.3; encontró: 514.0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.08 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.51 (br, 2H), 3.24 - 3.08 (m, 4H), 3.03 (br, 2H), 2.57 (br, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Ejemplo 155

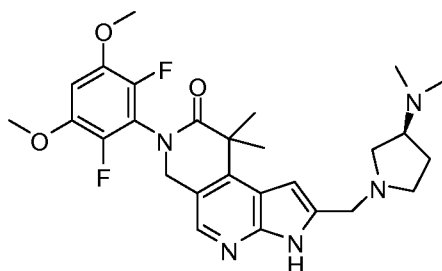
1-{[7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-2-il]metil}piperidin-4-carbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 153 con piperidin-4-carbonitrilo reemplazando a N-metil piperacina. LC-MS calculado para $C_{27}H_{30}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 510.2; encontró: 510.0.

Ejemplo 156

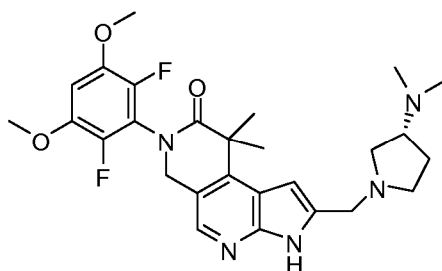
7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[[[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 153 con (3S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina reemplazando a N-metil piperacina. LC-MS calculado para $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 514.3; encontró: 514.1.

Ejemplo 157

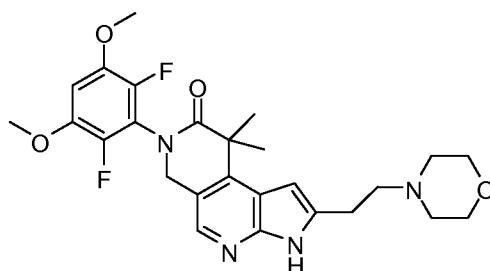
7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[[[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



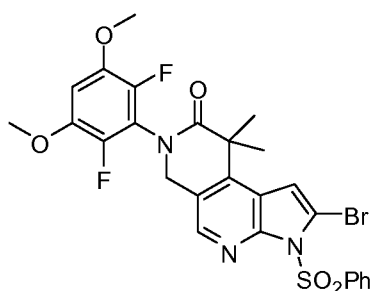
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 153 con (3R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina reemplazando a N-metil piperacina. LC-MS calculado para $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 514.3; encontró: 514.1.

Ejemplo 158

7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(2-morfolin-4-iletil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona

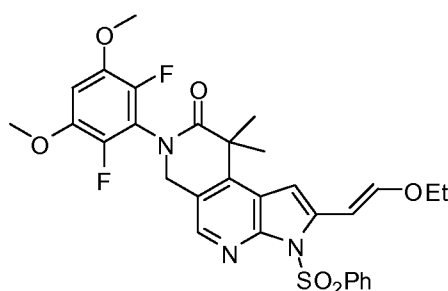


Paso 1: 2-bromo-7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-3-(fenilsulfonil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



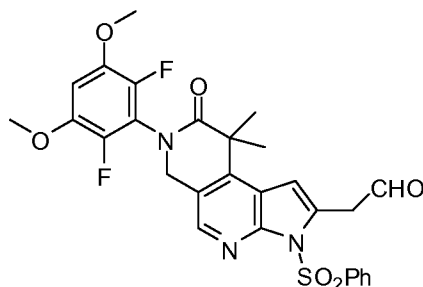
A una solución de 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-3-(fenilsulfonil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona (*Example 152, Step 5*: 0.25 g, 0.47 mmol) en tetrahidrofuran (5 mL) a -78°C se agregó una solución de diisopropilamida de sodio preparada al fresco (1M en THF, 0.7 mL). La mezcla se revolvió a -78°C por 30 min luego se agregó una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (0.23 g, 0.71 mmol) en THF (1 mL). La mezcla resultante se agitó a -78°C por 1 h luego se refrescó con agua y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc. La mezcla se enjuagó luego con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 10 % AcOEt en DCM para lograr el producto deseado LC-MS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ m/z: 606.1; encontró: 605.8.

Paso 2: 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(E)-2-etoxivinil]-9,9-dimetil-3-(fenilsulfonil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



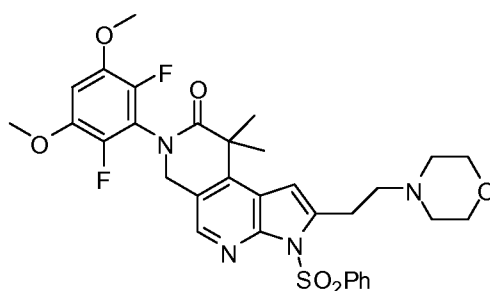
A una solución de 2-bromo-7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-3-(fenilsulfonil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona (0.10 g, 0.16 mmol), 2-[(E)-2-etoxivinil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Aldrich, cat# 731528: 0.033 g, 0.16 mmol) y carbonato de sodio (0.035 g, 0.33 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL, 10 mmol)/agua (0.2 mL, 10 mmol) se agregó dicloro[bis[di-tert-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil]]paladio (3.5 mg, 0.0049 mmol). La mezcla se evacuó luego se rellenó con N_2 tres veces. La mezcla de la reacción se agitó a 95°C toda la noche luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. La mezcla se enjuagó luego con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna eluida con 0 a 10 % AcOEt en DCM para lograr el producto deseado LC-MS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ m/z: 598.2; encontró: 598.2.

Paso 3: 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-8-oxo-3-(fenilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-2-il]acetaldehído



El producto del *Paso 2* se disolvió en tetrahidrofuran (1.0 mL) y luego se agregó HCl concentrado (0.1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno luego se enjuagó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y concentró para dar el producto crudo el cual se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₂₈H₂₆F₂N₃O₆S (M+H)⁺ m/z: 570.1; encontró: 570.0.

Paso 4: 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(morfolin-4-iletil)-3-(fenilsulfonil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



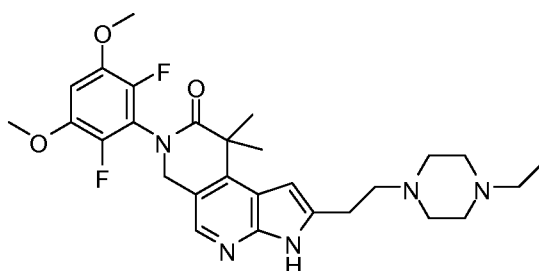
Una mezcla de 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-8-oxo-3-(fenilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-2-il]acetaldehído (30.0 mg, 0.0527 mmol), morfolina (0.06 mL, 0.7 mmol) y ácido acético (0.030 mL) en cloruro de metileno (0.8 mL, 10 mmol) se agitó a temperatura ambiente por 1 h y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (33 mg, 0.16 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche luego se diluyó con cloruro de metileno, se enjuagó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₃₂H₃₅F₂N₄O₆S (M+H)⁺ m/z: 641.2; encontró: 641.0.

Paso 5: 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(2-morfolin-4-iletil)-3-(fenilsulfonil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona

A una solución de 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(2-morfolin-4-iletil)-3-(fenilsulfonil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona (25.0 mg) en tetrahidrofuran (0.5 mL) se agregó 1 M t-butoxido de potasio en THF (0.2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min luego se purificó por prep HPLC (pH 2, acetonitrilo/agua) para lograr el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₆H₃₁F₂N₄O₄ (M+H)⁺ m/z: 501.2; encontró: 501.0.

Ejemplo 159

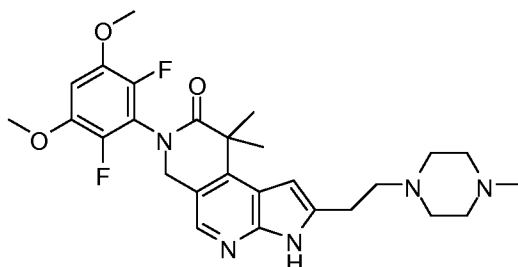
7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[2-[(4-etilpiperacina-1-il)etil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 158 con N-etil- piperazina reemplazando a morfolina en el Paso 4.. LC-MS calculado para $C_{28}H_{36}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 528.3; encontró: 528.0.

Ejemplo 160

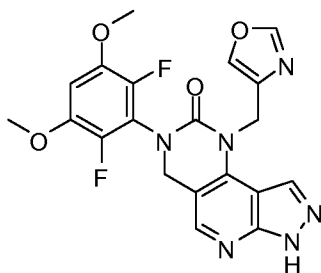
7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[(4-metilpiperacina-1-il)etil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 158 con N-metil- piperazina reemplazando a morfolina en el Paso 4. LC-MS calculado para $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 514.3; encontró: 514.0.

Ejemplo 161

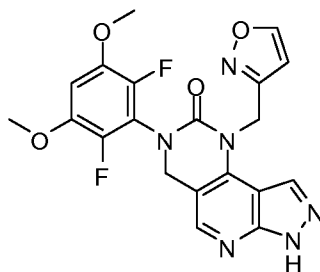
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con hidrocloreuro de 1-(1,3-oxazol-4-il)metanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{20}H_{17}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z: 443.1; encontró: 443.1.

Ejemplo 162

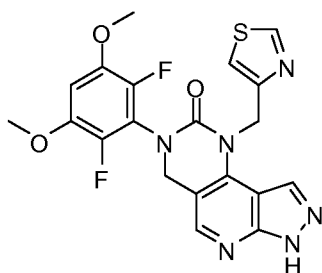
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con hidrocloreuro de 1-isoxazol-3-ilmetanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{20}H_{17}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z: 443.1; encontró: 443.1.

Ejemplo 163

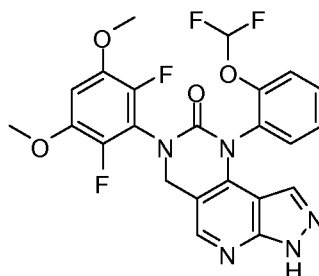
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-triazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con hidrocloreto de 1-(1,3-triazol-4-il)metanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH= 2, acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{20}H_{17}F_2N_6O_3S$ (M+H)⁺ m/z: 459.1; encontró: 459.0.

Ejemplo 164

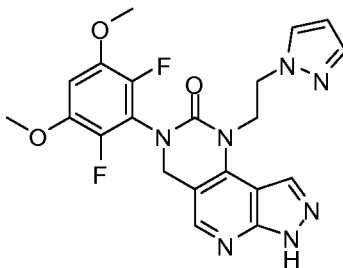
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 2-(difluorometoxi)anilina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{23}H_{18}F_4N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 504.1; encontró: 503.9.

Ejemplo 165

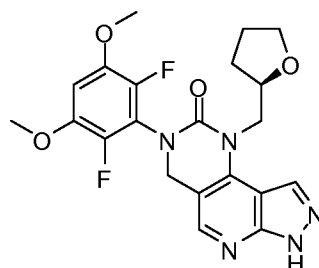
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 2-(1H-pirazol-1-il)etanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z: 456.2; encontró: 456.0.

Ejemplo 166

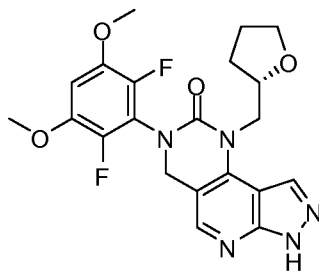
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]metanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 446.2; encontró: 445.9.

Ejemplo 167

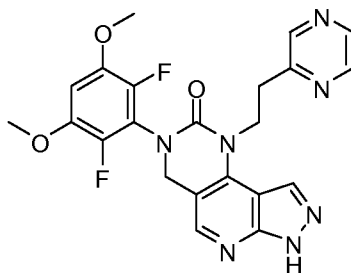
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo [4',3':5,6] pirido [4,3-d] pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl]metanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 446.2; encontró: 446.0.

Ejemplo 168

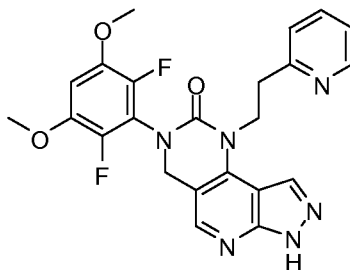
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piracin-2-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 2-piracin-2-iletanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 10 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{22}H_{20}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z: 468.2; encontró: 468.0.

Ejemplo 169

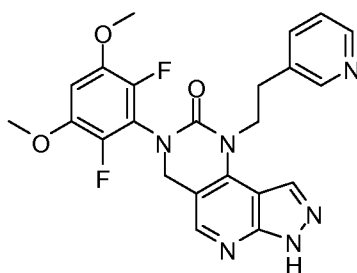
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(2-piridin-2-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 2-pirimidinetanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z: 467.2; encontró: 467.1.

Ejemplo 170

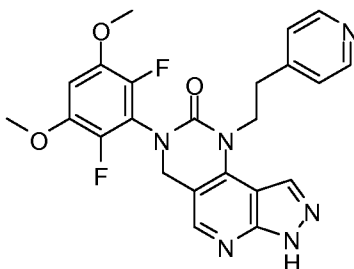
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-3-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazo-lo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 2-piridin-3-iletanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 467.2; encontró: 467.1.

Ejemplo 171

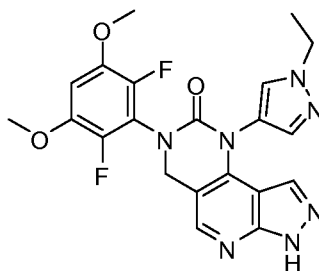
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazo-lo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 2-piridin-4-iletanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 10 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 467.2; encontró: 467.0.

Ejemplo 172

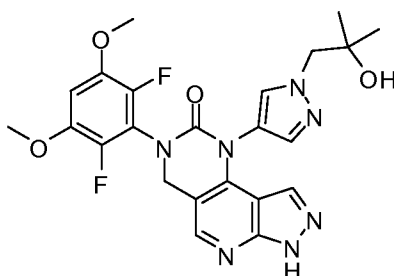
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazo-lo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

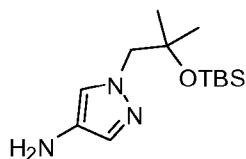


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 85* con 1-etil-1H-pirazol-4-amina (Ark Pharm, Cat # AK-43711) reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El producto se purificó por prep HPLC (pH= 2, acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 456.2; encontró: 456.2.

Ejemplo 173

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-metoxiazetidin-2-il)etil]-4-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-rolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

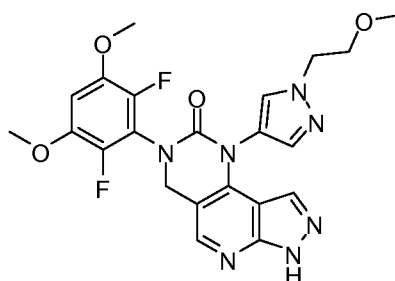
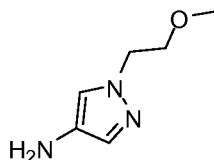


Paso 1: 1-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilpropil]-1H-pirazol-4-amina

Una mezcla de 4-nitro-1H-pirazol (0.50 g, 4.4 mmol), 2,2-dimetiloxirano (1.1 mL, 13 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1.3 mL, 8.8 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se revolvió a 70 °C por 1 hora. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofuran (20 mL) luego se agregó cloruro de tert-butildimetilsilil (0.73 g, 4.9 mmol), 1H-imidazol (30 mg, 0.44 mmol) y trietilamina (2.5 mL, 18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y concentró. El residuo se disolvió en metanol (30 mL) y luego se agregó paladio (10 p % sobre carbono, 110 mg, 0.10 mmol), La suspensión se revolvió bajo atmósfera H₂ (balón) a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para lograr el producto crudo el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior.

Paso 2: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-yl]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 1-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-amina (producto del paso 1) reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para C₂₃H₂₄F₂N₇O₄ (M+H)⁺ m/z: 500.2; encontró: 500.0.

Ejemplo 174**3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-yl]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona****Paso 1: 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina**

Una mezcla de 4-nitro-1H-pirazol (0.5 g, 4 mmol), Etano, 1-bromo-2-metoxi (0.84 mL, 8.8 mmol) y carbonato de potasio (1.2 g, 8.8 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 mL, 100 mmol) se revolvió a 70 °C por 1 hora. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se filtró y concentró. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) luego se agregó una mezcla catalítica de paladio (10 p % sobre carbono activado). La mezcla se revolvió bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente por 2 horas luego se filtró y concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación posterior.

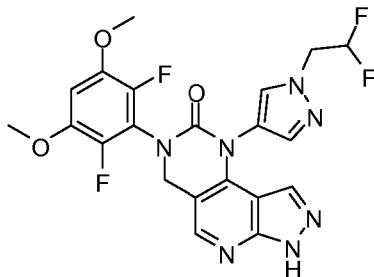
Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-yl]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-amina (producto del paso 1) reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. El compuesto se

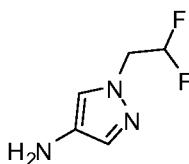
purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{22}H_{22}F_2N_7O_4$ (M+H)⁺ m/z: 486.2; encontró: 486.2.

Ejemplo 175

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina



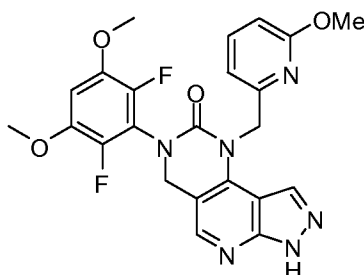
Una mezcla de 4-nitro-1H-pirazol (0.25 g, 2.2 mmol), 1,1-difluoro-2-iodoetano (0.23 mL, 2.4 mmol), y carbonato de potasio (0.61 g, 4.4 mmol) en acetonitrilo (8 mL, 200 mmol) se revolvió a 70 °C por 1 hora. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se enjuagaron con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, luego se concentró. El residuo se disolvió en metanol (8 mL) y luego se agregó paladio (10 p % sobre carbono activado, 50 mg) La suspensión se revolvió bajo atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente por 2 horas luego se filtró y concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina (producto del paso 1) reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{21}H_{18}F_4N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z: 492.1; encontró: 492.0.

Ejemplo 176

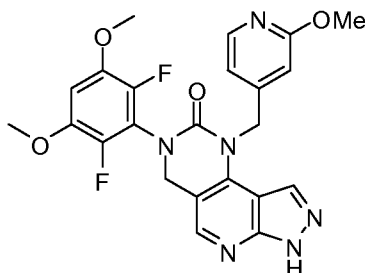
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-metoxipiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 1-(6-metoxipiridin-2-il)metanamina (Ark Pharm, Cat # AK-28243) reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{23}H_{21}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z: 483.2; encontró: 483.0.

Ejemplo 177

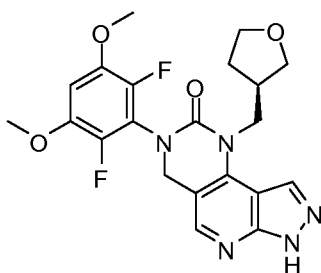
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-metoxipiridin-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 1-(2-metoxipiridin-4-il)metanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{23}H_{21}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z: 483.2; encontró: 483.0.

Ejemplo 178

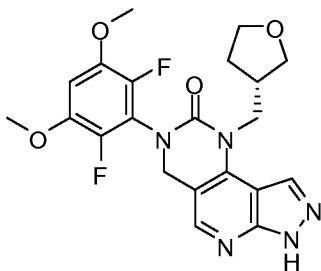
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo [4',3':5,6] pirido [4,3-d] pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]metanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. El producto se purificó por prep HPLC (pH= 2, acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 446.2; encontró: 446.0.

Ejemplo 179

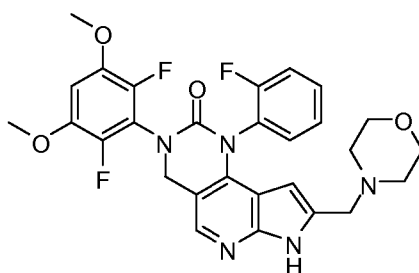
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo [4',3':5,6] pirido [4,3-d] pirimidin-2-ona



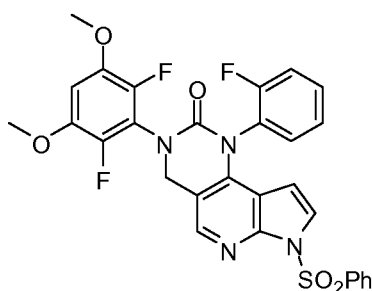
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con 1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]metanamina (AstaTech, cat # 68891) reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. El producto se purificó por prep HPLC (pH= 2, acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 446.2; encontró: 446.0.

Ejemplo 180

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol- lo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



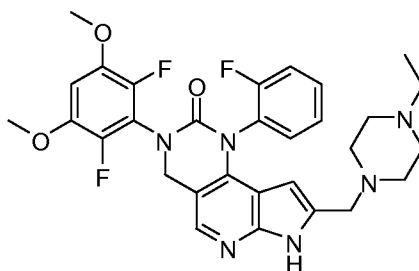
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 146*, paso 1-4 con 2-fluoro- bencenamina reemplazando a 2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]etanamina en el Paso 3. LC-MS calculado para $C_{29}H_{22}F_3N_4O_5S$ ($M+H$)⁺ m/z: 595.1; encontró: 595.1.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 126*, Paso 2-4 comenzando con 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (producto del paso 1). El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 554.2; encontró: 553.9.

Ejemplo 181

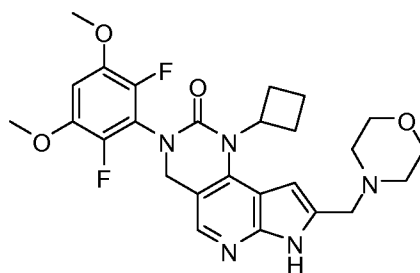
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperacina-1-il)metil]-1-(2-fluorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro- 2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 180* con 1-etilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 581.2; encontró: 581.0.

Ejemplo 182

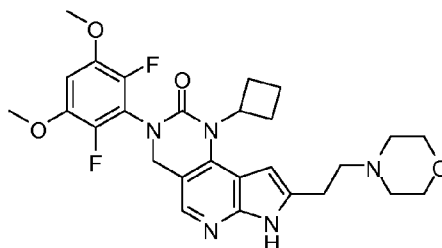
1-Ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 180 con ciclobutilamina reemplazando a 2-fluorobencenamina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{26}H_{30}F_2N_5O_4$ m/z: 514.2; encontró: 514.0.

Ejemplo 183

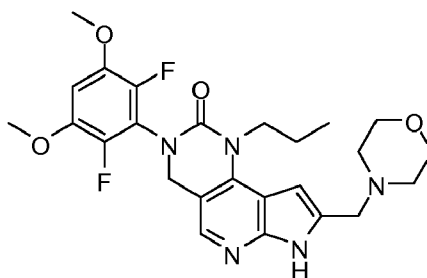
1-Ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



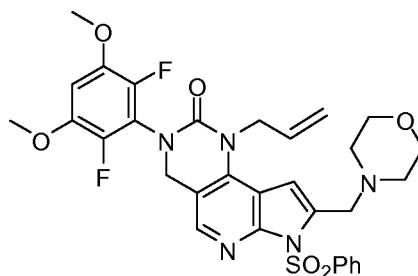
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 146 con ciclobutilamina reemplazando a 2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]etanamina en el Paso 3. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{27}H_{32}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 528.2; encontró: 528.0.

Ejemplo 184

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-propil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



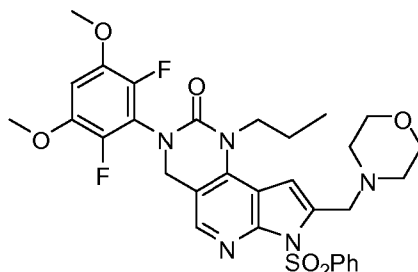
Paso 1: 1-alil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 126, Paso 1-3 comenzando con 1-alil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

(producto del *Ejemplo 44*, Paso 2). LC-MS calculado para $C_{31}H_{32}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 640.2; encontró 640.2.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonil)-1-propil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



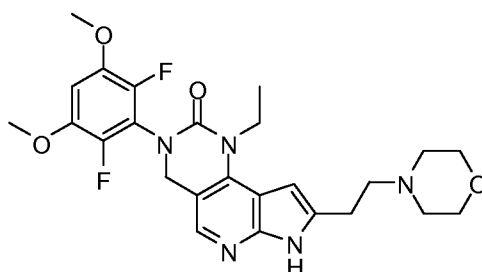
A una solución de 1-alil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (20.0 mg, 0.0313 mmol) en metanol (1.0 mL) se agregó hidróxido de paladio (20 p.% sobre carbono, 5.0 mg). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno por 2 h antes de que se concentrara *in vacuo*. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. LC-MS calculado para $C_{31}H_{34}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 642.2; encontró 642.2.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-propil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

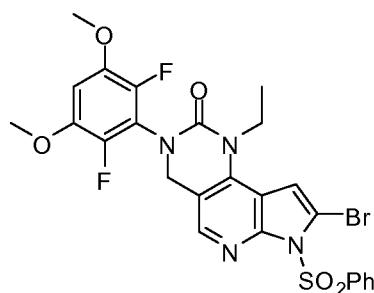
Este compuesto se sintetizó con el mismo método descrito en el *Ejemplo 126*, Paso 4 usando 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonil)-1-propil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (producto del Paso 2) como material inicial. LC-MS calculado para $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 502.2; encontró 502.2.

Ejemplo 185

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



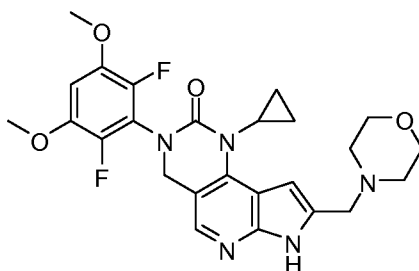
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 39* paso 5 comenzando con 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (producto del *Ejemplo 126*, paso 1). LC-MS calculado para $C_{25}H_{22}BrF_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 607.0; encontró 607.0.

Paso 2: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 71 comenzando con 8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (producto del paso 1) y morfolina. LC-MS calculado para $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 502.2; encontró: 502.0. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.16 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 4H), 3.25 - 3.07 (m, 4H), 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 186

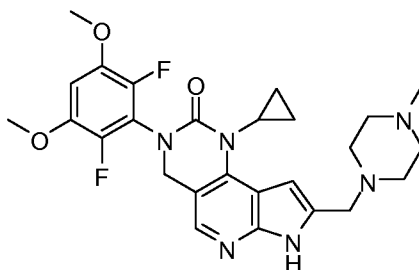
1-Ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 180 con ciclopropilamina reemplazando a 2-fluorobencenamina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{25}H_{28}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 500.2; encontró: 500.0.

Ejemplo 187

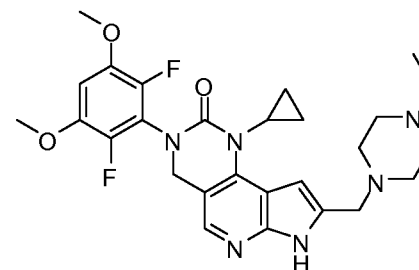
1-Ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona 2H-



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 186* con 1-metilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{26}H_{31}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 513.2; encontró: 513.0.

Ejemplo 188

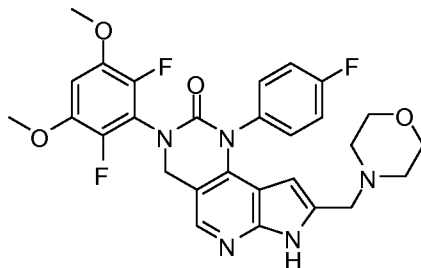
1-Ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperacina-1-il)metil]-1,3,4-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona 2H



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 186* con 1-etilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{27}H_{33}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 527.3; encontró: 527.1.

Ejemplo 189

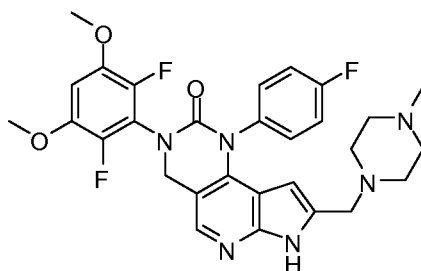
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 180 con 2-fluoroanilina reemplazando a 2-fluorobencenamina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4(M+H)^+$ m/z: 554.2; encontró: 554.0.

Ejemplo 190

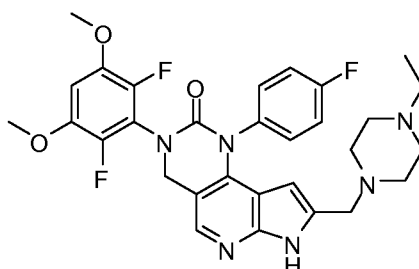
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 189 con 1-metilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3(M+H)^+$ m/z: 567.2; encontró: 567.0.

Ejemplo 191

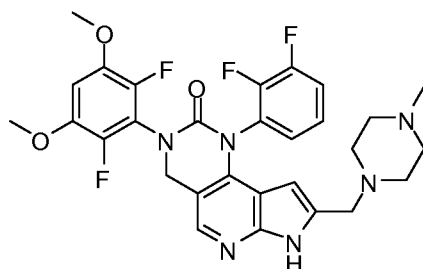
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperacin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 189* con 1-etilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3(M+H)^+$ m/z: 581.2; encontró: 581.1.

Ejemplo 192

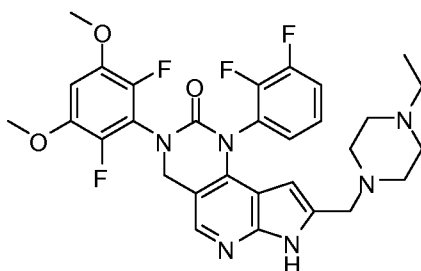
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 190 con 2,3-difluoroanilina reemplazando a 4-fluoroanilina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{29}H_{29}F_4N_6O_3(M+H)^+$ m/z: 585.2; encontró: 585.0.

Ejemplo 193

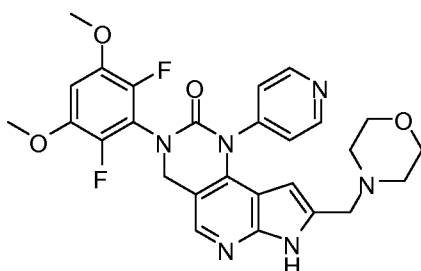
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-etilpiperacina-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 192 con 1-etilpiperacina reemplazando a 1-metilpiperacina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{30}H_{31}F_4N_6O_3(M+H)^+$ m/z: 599.2; encontró: 599.0.

Ejemplo 194

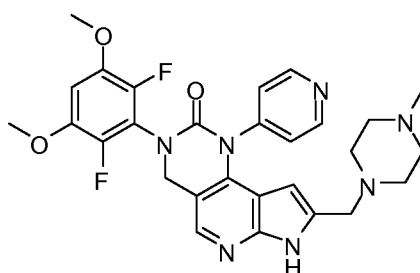
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 180 con 4-piridinamina reemplazando a 2-fluorobencenamina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{27}H_{27}F_2N_6O_4(M+H)^+$ m/z: 537.2; encontró: 537.0.

Ejemplo 195

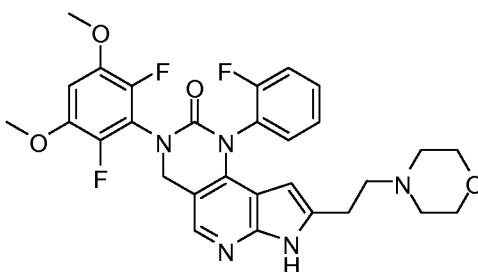
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



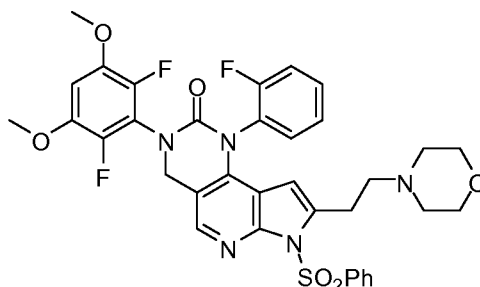
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 194 con 1-metilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{28}H_{30}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺ m/z: 550.2; encontró: 550.1.

Ejemplo 196

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletíl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletíl)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



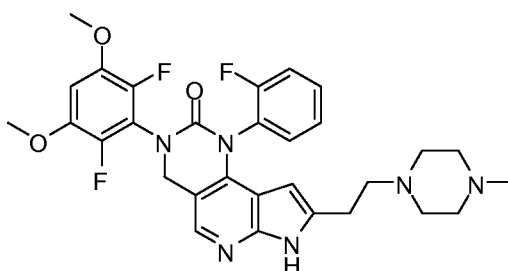
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 146, *Paso 1-6* con 2-fluorobencenamina reemplazando a 2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]etanamina en el paso 3. LC-MS calculado para $C_{35}H_{33}F_3N_5O_6S$ (M+H)⁺ m/z: 708.2; encontró: 708.2.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletíl)-1,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

El producto del *Paso 1* se disolvió en tetrahidrofuran luego se agregó tert-butoxido de potasio en THF (1M en THF, 5 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min luego se refrescó con unas gotas de TFA y se purificó por RP-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ [M+H]⁺ m/z: 568.2; encontró: 568.2.

Ejemplo 197

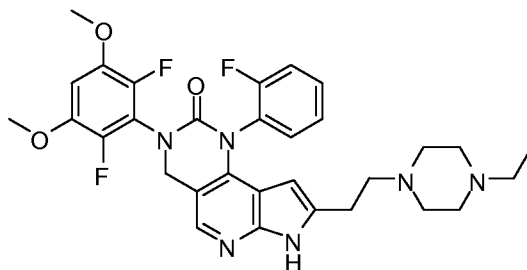
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperacina-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 196* con 1-metilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 581.2; encontró: 581.2.

Ejemplo 198

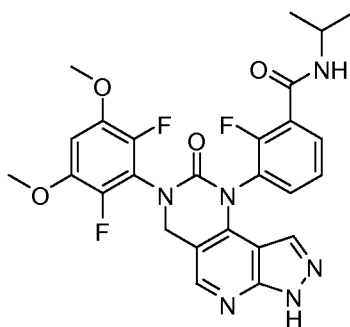
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperacina-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidropirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona 2H-



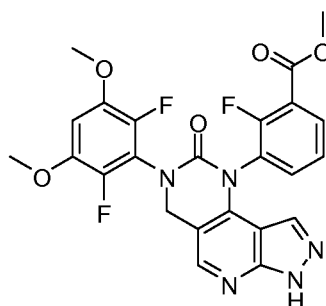
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 196* con 1-etilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{31}H_{34}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 595.3; encontró: 595.2.

Ejemplo de referencia 199

3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrazolo[4',3':6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-fluoro-N-isopropilbenzamida

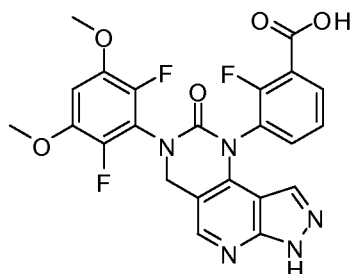


Paso 1: metil 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-fluorobenzoato



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con metil 3-amino-2-fluorobenzoato reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{24}H_{19}F_3N_5O_5$ (M+H)⁺ m/z: 514.1; encontró: 514.0.

5 **Paso 2:** 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-ácido fluorobenzoico



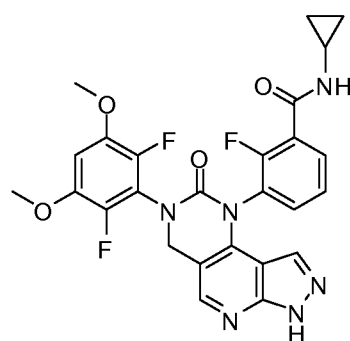
El producto del Paso 1 se disolvió en tetrahidrofuran (10 mL) y agua (5 mL) luego se añadió monohidrato hidróxido de litio (0.11 g, 2.5 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a 50 °C toda la noche luego se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH = 5 con 2N HCl acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar el producto crudo el cual se usó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para $C_{23}H_{17}F_3N_5O_5$ (M+H)⁺ m/z: 500.1; encontró: 499.9.

25 **Paso 3:** 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-fluoro-N-isopropilbenzamida

A una solución de 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-ácido fluorobenzoico (8.9 mg, 0.018 mmol), 2-propanamina (1.6 mg, 0.027 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (8.7 mg, 0.020 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.5 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (9.3 mL, 0.054 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 3 h y luego se purificó por prep-HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{26}H_{24}F_3N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z: 541.2; encontró: 541.0.

Ejemplo 200

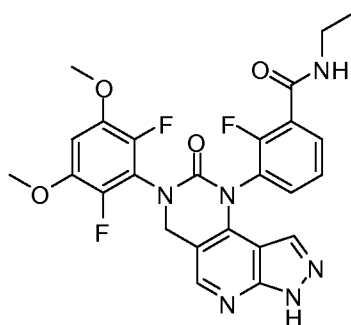
N-ciclopropil-3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-fluorobenzamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 199 con ciclopropilamina reemplazando a 2-propanamina en el Paso 3. El producto se purificó por prep HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{26}H_{22}F_3N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z: 539.2; encontró: 539.0.

Ejemplo 201

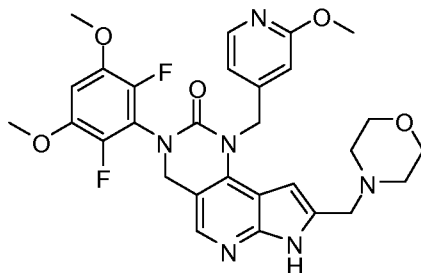
3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-N-etil-2-fluorobenzamida



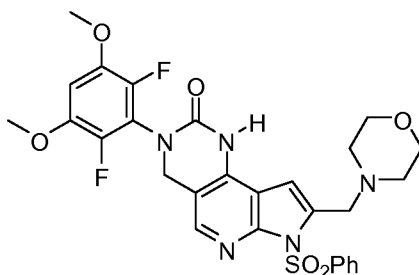
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 199 con etilamina (2.0 M en THF) reemplazando a 2-propanamina en el Paso 3. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 10 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{25}H_{22}F_3N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z: 527.2; encontró: 527.0.

Ejemplo 202

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metilpiperacín-4-il)metil]-8-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrólo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

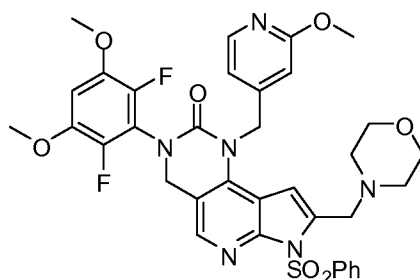


Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrólo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



A una solución de 1-alil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrólo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (18.0 mg, 0.028 mmol del Ejemplo 184, Paso 1) en tetrahidrofuran (0.6 mL) y dimetilamina (0.6 mL) se agregó 1,4-bis(difenilfosfino)butano (10.0 mg, 0.0227 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(O) (10.0 mg, 0.0109 mmol). La reacción se agitó a 90 °C toda la noche. antes de concentrarse *in vacuo* y purificarse por columna para lograr el producto. LC-MS calculado para $C_{28}H_{28}F_2N_5O_6S$ [M+H]⁺ m/z: 600.2; encontró 600.1.

Paso 2: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrólo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



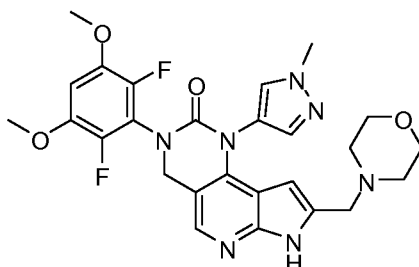
A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (10.0 mg, 0.0167 mmol, del *Paso 1*), (2-metoxipiridin-4-il)metanol (23.2 mg, 0.167 mmol, adquirido en Ark Pharma, número de catálogo: AK-28607) en tetrahidrofuran (1.0 mL, 12 mmol) se agregó trifenilfosfina (26.0 mg, 0.0991 mmol) y dietil azodicarboxilato (16 mL, 0.10 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C por 12 h. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por RP-HPLC (pH 10) para lograr el producto. LC-MS calculado para $C_{35}H_{35}F_2N_6O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 721.2; encontró 721.0.

Paso 3: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

Este compuesto se sintetizó con el mismo método descrito en el *Ejemplo 126, Paso 4* usando 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-8-(morfolin-4-ilmetil)-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (producto del *Paso 2*) como material inicial. LC-MS calculado para $C_{29}H_{31}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 581.2; encontró 581.1.

Ejemplo 203

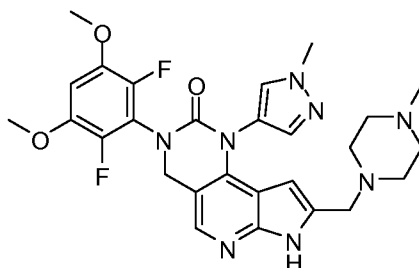
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetra-hidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el *Ejemplo 180* con 1-metil-1H-pirazol-4-amina (Astatech Inc, catálogo # CL4553) reemplazando a 2-fluorobencenamina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{26}H_{28}F_2N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 540.2; encontró: 540.1.

Ejemplo 204

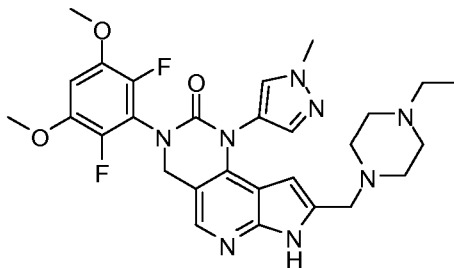
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-1-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 203* con 1-metilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{27}H_{31}F_2N_8O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 553.2; encontró: 553.2.

Ejemplo 205

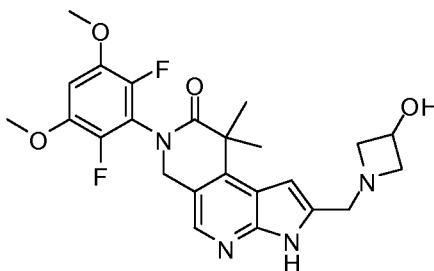
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-1--1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 203 con 1-etilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{28}H_{33}F_2N_8O_3$ (M+H)⁺ m/z: 567.3; encontró: 567.0.

Ejemplo 206

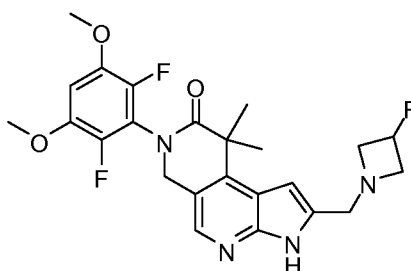
7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-hidroxiazetidín-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrollo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 152 con hidrocloreto de azetidín-3-ol reemplazando a morfolina en el Paso 7. LC-MS calculado para $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z: 473.2; encontró: 473.1.

Ejemplo 207

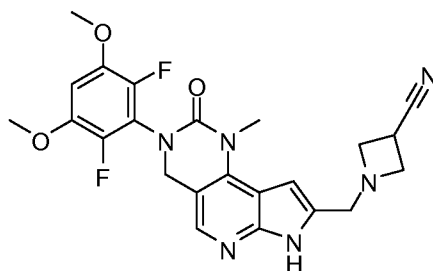
7-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-fluoroazetidín-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrollo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 152 con hidrocloreto de 3-fluoroazetidina reemplazando a 1-etilpiperacina en el Paso 7. LC-MS calculado para $C_{24}H_{26}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z: 475.2; encontró: 475.0.

Ejemplo 208

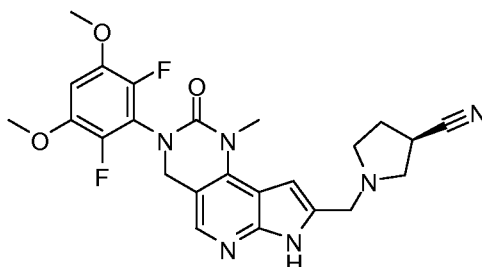
1-{3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il}metil}azetidín-3-carbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 70* con hidrocloreto de azetidina-3-carbonitrilo reemplazando a 1-etilpiperacina en el *Paso 2*. LC-MS calculado para $C_{23}H_{23}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 469.2; encontró: 469.0.

Ejemplo 209

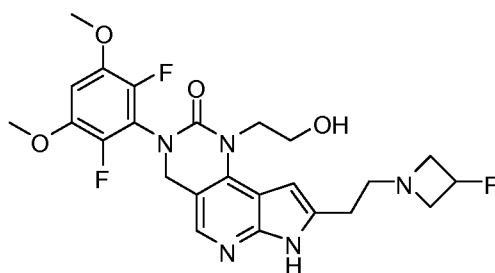
(3R)-1-([3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidin-3-carbonitrilo



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 70* con hidrocloreto de (3R)-pirrolidin-3-carbonitrilo reemplazando a 1-etilpiperacina en el *Paso 2*. LC-MS calculado para $C_{24}H_{25}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺ m/z: 483.2; encontró: 483.0.

Ejemplo 210

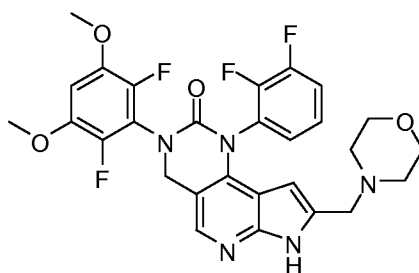
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(3-etilpiperacina-1-il)metil]-1-(2-fluorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 146* con hidrocloreto de 3-fluoroazetidina reemplazando a morfolina en el *Paso 6*. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{24}H_{27}F_3N_5O_4$ ($M+H$)⁺ m/z: 506.2; encontró: 506.0.

Ejemplo 211

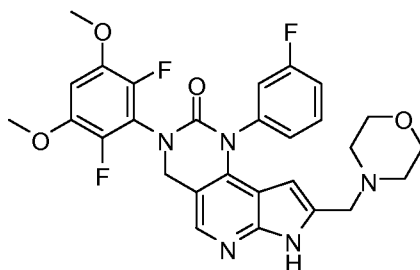
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 192 con morfolina reemplazando a 1-metilpiperacina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{28}H_{26}F_4N_5O_4(M+H)^+$ m/z: 572.2; encontró: 571.9.

Ejemplo 212

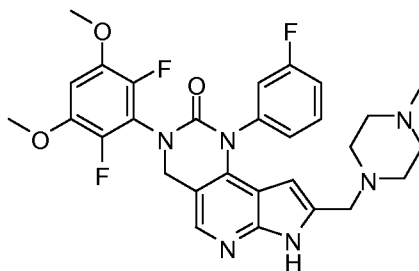
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 180 con 3-fluorobencenamina reemplazando a 2-fluorobencenamina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4(M+H)^+$ m/z: 554.2; encontró: 554.2.

Ejemplo 213

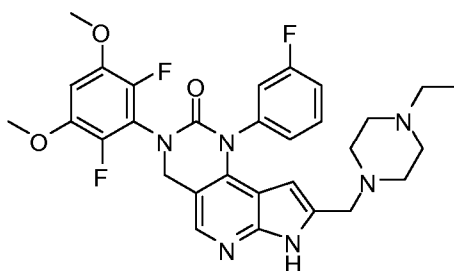
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperacin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro- 2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 212 con 1-metilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3(M+H)^+$ m/z: 567.2; encontró: 567.2.

Ejemplo 214

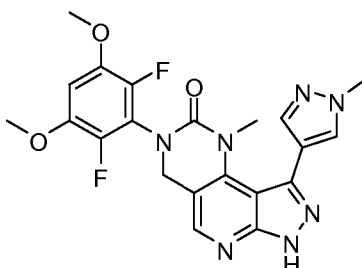
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperacin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 212 con 1-metilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3(M+H)^+$ m/z: 567.2; encontró: 567.2.

5 Ejemplo 215

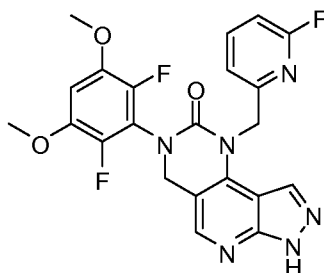
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido [4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 69 con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol reemplazando a 1-etil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperacina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3(M+H)^+$ m/z: 456.2; encontró: 456.1.

25 Ejemplo 216

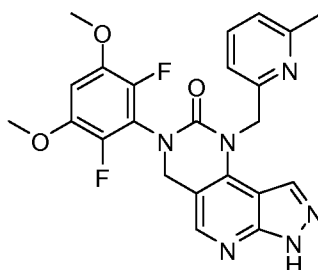
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 85 con hidrocloreto de 1-(6-fluoropiridin-2-il)metanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{22}H_{18}F_3N_6O_3(M+H)^+$ m/z: 471.1; encontró: 471.0.

45 Ejemplo 217

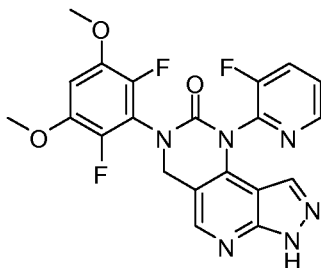
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(6-metilpiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 85* con 1-(6-metilpiridin-4-il)metanamina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el Paso 1. LC-MS calculado para $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3(M+H)^+$ m/z: 467.2; encontró: 466.9.

Ejemplo 218

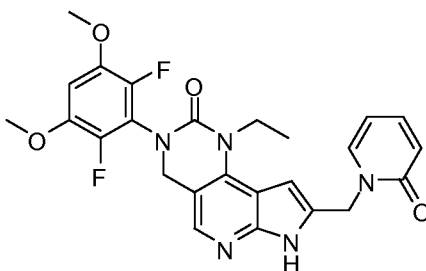
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



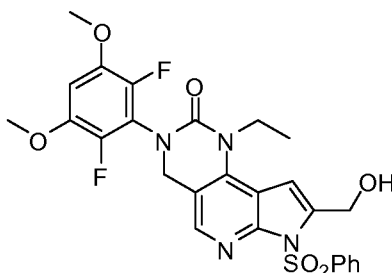
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 85* con 3-fluoropiridin-2-amina reemplazando a 1-metil-1H-pirazol-4-amina en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{21}H_{16}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z: 457.1; encontró: 457.1.

Ejemplo 219

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Paso 1: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(hidroximetil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



A una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído (0.60 g, 1.1 mmol, del *Ejemplo 126*, *Paso2*) en cloruro de metileno (20 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.80 g, 3.8 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de la reacción se refrescó con solución saturada de NH_4Cl luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice con MeOH en DCM (0-5%) para lograr el producto deseado (0.40 g, 66%). LC-MS calculado para $C_{26}H_{25}F_2N_4O_6S$ [M+H]⁺ m/z: 559.1; encontró: 558.9.

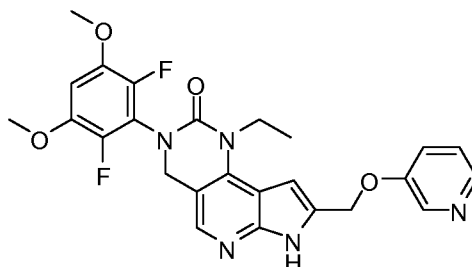
Paso 2: 3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

Se agregó trifetilfosfina (21 mg, 0.079 mmol) a una solución de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(hidroximetil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-one (22 mg, 0.039 mmol) y 2-hidroxipiridina (7.4 mg, 0.078 mmol) en tetrahidrofuran (0.5 mL) a temperatura ambiente. Se agregó una solución de dietil azodicarboxilato (12 mL, 0.079 mmol) en tetrahidrofuran (0.3 mL). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente toda la noche. Se agregó una solución de NaOMe en MeOH ((25p%, 0.1 mL). La mezcla de

la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se purificó por prep-HPLC (pH = 10) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 496.2; encontró: 496.0.

Ejemplo 220

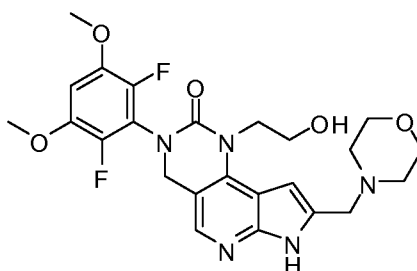
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(piridin-3-iloxi)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 219 con 3-piridinol reemplazando a 2-hidroxipiridina en el Paso 2. LC-MS calculado para $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 496.2; encontró: 496.0.

Ejemplo 221

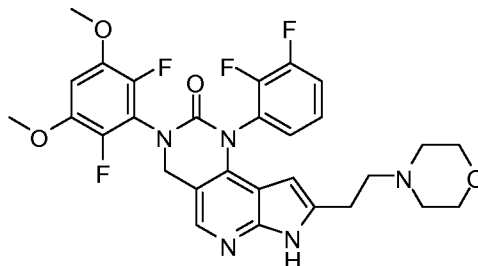
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietyl)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 126* (Paso 2-4) con 1-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]etyl)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (del *Ejemplo 146*, Paso 4) como material inicial. LC-MS calculado para $C_{24}H_{28}F_2N_5O_5$ (M+H)⁺ m/z: 504.2; encontró: 504.0.

Ejemplo 222

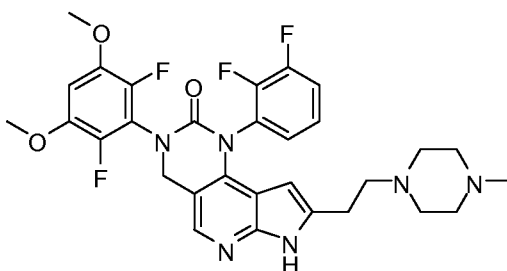
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 196 Pasos 1-2 con 2,3-difluoroanilina reemplazando a 2-fluoro-bencenammina en el Paso 1. $20 C_{29}H_{28}F_4N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 586.2; encontró: 586.0.

Ejemplo 223

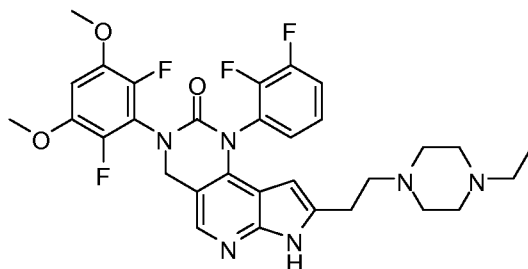
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-fluorofenil)-8-[2-[(4-metilpiperacín-1-il)etyl]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 222 con 1-metilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{30}H_{31}F_4N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z: 599.2; encontró: 599.0.

Ejemplo 224

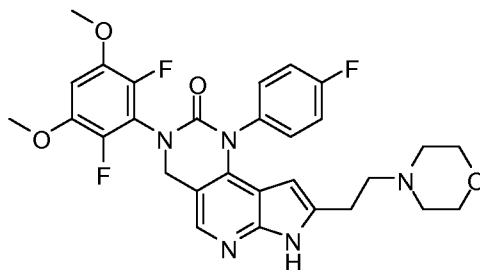
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-[(4-etilpiperacina-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 222* con 1-etilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{31}H_{33}F_4N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z: 613.2; encontró: 613.0.

Ejemplo 225

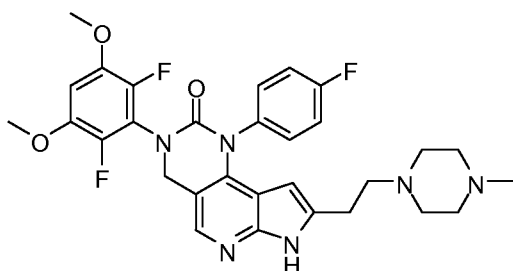
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 196*, Pasos 1-2 con 4-fluorobencenamina reemplazando a 2-fluoro-bencenamina en el *Paso 1*. $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ (M+H)⁺ m/z: 568.2; encontró: 568.0.

Ejemplo 226

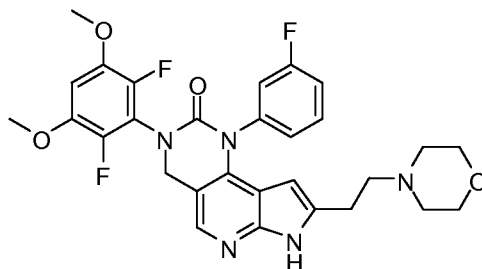
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperacina-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirroló[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 225 con 1-metilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3(M+H)^+$ m/z: 581.2; encontró: 581.0.

5 Ejemplo 227

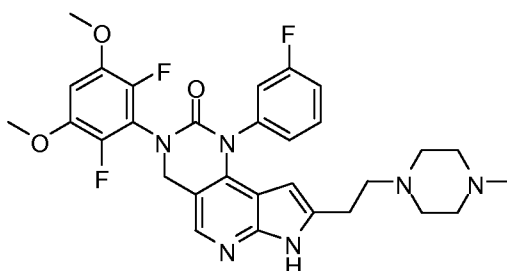
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 196*, Pasos 1-2 con 3-fluorobencenamina reemplazando a 2-fluoro-bencenamina en el *Paso 1*. LC-MS calculado para $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4(M+H)^+$ m/z: 568.2; encontró: 568.0.

25 Ejemplo 228

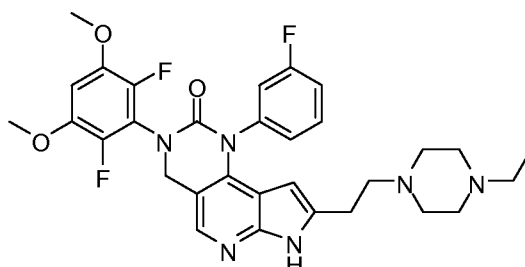
3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-[(4-metilpiperacina-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 227 con 1-metilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3(M+H)^+$ m/z: 581.2; encontró: 581.0.

Ejemplo 229

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperacina-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

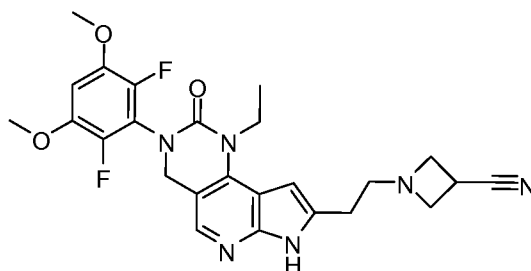


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 227 con 1-etilpiperacina reemplazando a morfolina. El compuesto se purificó por prep-HPLC (pH = 2 acetonitrilo/agua). LC-MS calculado para $C_{31}H_{34}F_3N_6O_3(M+H)^+$ m/z: 595.3; encontró: 595.0.

Ejemplo 230

1-{2-[3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-

d]pirimidin-8-il]etil}azetidín-3-carbonitrilo

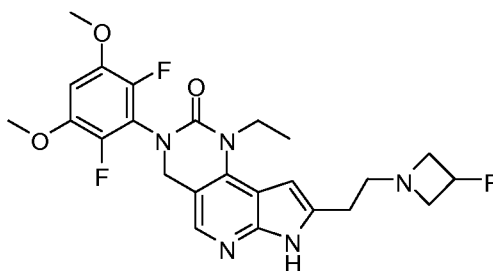


Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 71 comenzando con 8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrólo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (Ejemplo 185, Paso 1) e hidrocloreto de azetidín-3-carbonitrilo. LC-MS calculada para $C_{25}H_{27}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 497.2; encontró 496.9.

Ejemplo 231

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrólo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

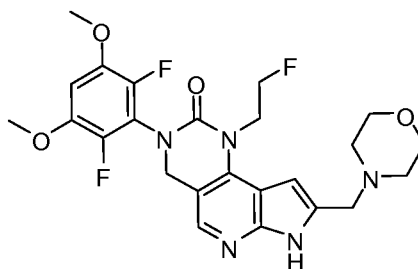
2H-



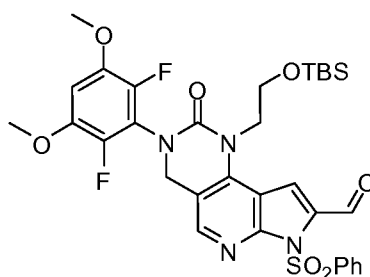
Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 71 comenzando con 8-bromo-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrólo[3',2':5,6]pirimidin-2-ona (Ejemplo 185, Paso 1) e hidrocloreto de 3-fluoroazetidina. LC-MS calculada para $C_{24}H_{27}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 490.2; encontró 489.9.

Ejemplo 232

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(morfolín-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrólo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

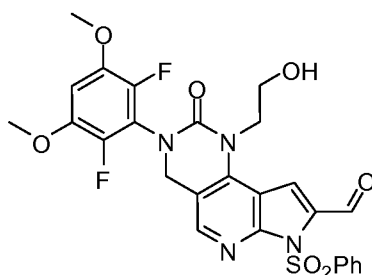


Paso 1: 1-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrólo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-ona



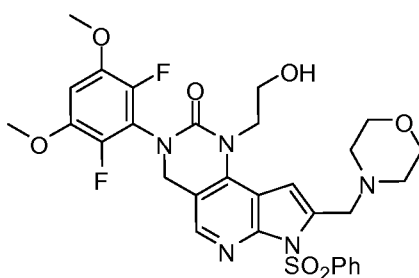
A una solución de 1-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (456 mg, 0.69 mmol) (*Ejemplo 146, Paso 4*) en tetrahidrofuran (10 mL) a -78 °C se agregó LDA (preparada al fresco, 1M en THF, 1.44 mL). La mezcla se agitó a -78 °C por 30 min luego se agregó N,N-dimetilformamida (0.77 mL). La mezcla se agitó a -78 °C for 1 h, y luego se refrescó con solución saturada de NH₄Cl a -78 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se enjuagaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar el producto deseado (452 mg) como un sólido amarillo, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS calculado para C₃₂H₃₇F₂N₄O₇SSi [M+H]⁺ m/z: 687.2; encontró 687.2.

Paso 2: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1-(fenilsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído



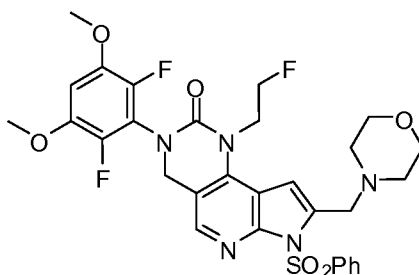
A una solución de 1-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-7-(fenilsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído (430 mg, 0.63 mmol) en tetrahidrofuran (10 mL) y agua (2 mL) se agregó 12.0 M cloruro de hidrógeno en agua (1.04 mL). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. La mezcla de la reacción se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en DCM (gradiente: 0 to 60 %) para lograr el producto deseado (265 mg) como un sólido amarillo claro. LC-MS calculado para C₂₆H₂₃F₂N₄O₇S [M+H]⁺ m/z: 573.1; encontró 572.9.

Paso 3: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(morfolin-4-ilmetil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del *Ejemplo 110, Paso 1* comenzando con 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-(fenilsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído y morfolina. LC-MS calculado para C₃₀H₃₂F₂N₅O₇S [M+H]⁺ m/z: 644.2; encontró 644.0.

Paso 4: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-(morfolin-4-ilmetil-7-(fenilsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



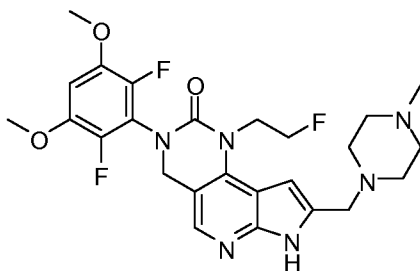
3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(morfolin-4-ilmetil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (del Paso 3) se disolvió en DCM (3 mL). A la solución se agregó trifluoruro de dietilaminosulfuro (40.0 mL, 0.303 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h, se refrescó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre una columna de gel de sílice con metanol en DCM (0 -10%) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₃₀H₃₁F₃N₅O₆S [M+H]⁺ m/z: 646.2; encontró 646.0.

Paso 5: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3,2,5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-(morfolin-4-ilmetil-7-(fenilsulfonil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (del Paso 4) se disolvió en THF (2.0 mL), luego se agregó 1.0 M TBAF en solución de THF solution (0.40 mL). La solución resultante se revolvió a 60 °C por 1 h. Luego de enfriar, la solución se refrescó con unas gotas de TFA, se diluyó con MeOH y se purificó por RP-HPLC (pH = 2) para lograr el producto deseado como sal TFA. LC-MS calculado para C₂₄H₂₇F₃N₅O₄ [M+H]⁺ m/z: 506.2; encontró 506.0.

Ejemplo 233

3-(2,6-Difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-[(4-metilpiperacina-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona



Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a los del Ejemplo 232 comenzando con 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-(2-hidroxietil)-2-oxo-7-(fenilsulfonil)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-carbaldehído (Ejemplo 232, Paso 2 y 1-metilpiperacina reemplazando a morfolina en el Paso 3.. LC-MS calculado para C₂₅H₃₀F₃N₆O₃ [M+H]⁺ m/z: 519.2; encontró 519.0.

Ejemplo A

Prueba Enzimática FGFR

La potencia inhibitoria de los compuestos ejemplificados se midió en una prueba enzimática que mide la fosforilación peptídica usando mediciones FRET para detectar la formación del producto. Los inhibidores se diluyeron de forma seriada en DMSO y se transfirió un volumen de 0.5 mL a los platillos de una bandeja de 384 platillos. Para FGFR3, un volumen de 10 µL de enzima FGFR3 (Millipore) diluido en amortiguador de prueba (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.01% Tween-20, 5 mM DTT, pH 7.5) se agregó a la bandeja y se preincubó por 5-10 minutos. Se incluyeron controles apropiados (blanco de enzima y enzima sin inhibidor) en la bandeja. La prueba se inició con la adición de 10 µL de una solución que contenía sustrato peptídico EQEDEPEGDYFEWLE biotinilado (SEQ ID NO: 1) y ATP (concentraciones finales de 500 nM y 140 µM respectivamente) en amortiguador de prueba a los platillos. La bandeja se incubó a 25 °C por 1 hora. Las reacciones se finalizaron con la adición de 10 µL/platillo de solución de refrescamiento (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0.5 mg/mL BSA, pH 7.8; 30 mM EDTA con Reactivos Perkin Elmer Lance a 3.75 nM Eu-anticuerpo PY20 y 180 nM APC-Streptavidin). A la bandeja se le permitió equilibrarse por ~1 h antes de escanear los platillos sobre un lector de bandejas PheraStar (BMG Labtech).

FGFR1 y FGFR2 se midieron bajo condiciones equivalentes con los siguientes cambios en las concentraciones de enzima y ATP: FGFR1, 0.02 nM y 210 mM, respectivamente y FGFR2, 0.01 nM y 100 mM, respectivamente. Las enzimas se adquirieron en Millipore o Invitrogen.

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

Se encontró que los compuestos de la invención son inhibidores de una o más de FGFR1, FGFR2, y FGFR3 de acuerdo con la prueba antes descrita. Los datos de IC₅₀ se proporcionan a continuación en la Tabla 1. El símbolo

"+" indica un IC₅₀ menor de 100 nM y el símbolo "++" indica un IC₅₀ de 100 a 500 nM.

Tabla 1

Ejemplo No.	FGFR1 IC ₅₀ (nM)	FGFR2 IC ₅₀ (nM)	FGFR3 IC ₅₀ (nM)
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	++
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
14	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+
18	+	+	+
19	+	+	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22	+	+	+
23	+	+	+
24	+	+	+
25	+	+	+
26	+	+	+
27	+	+	+
28	+	+	+

ES 2 984 771 T3

(continuación)

	Ejemplo No.	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)
5	29	+	+	+
	30	+	+	+
	31	+	+	+
10	32	+	+	+
	33	+	+	+
	34	+	+	+
15	35	+	+	+
	36	+	+	+
	37	+	+	+
20	38	+	+	+
	39	+	+	+
	40	+	+	+
25	41	+	+	+
	42	+	+	+
	43	+	+	+
30	44	+	+	+
	45	+	+	+
	46	+	+	+
35	47	+	+	+
	48	+	+	+
	49	+	+	+
40	50	+	+	+
	51	+	+	+
	52	+	+	+
45	53	+	+	+
	54	+	+	+
	55	+	+	+
50	56	+	+	+
	57	+	+	+
	58	+	+	+
55	59	+	+	+
	60	+	+	+
	61	+	+	+
60	62	++	++	+
	63	+	+	+
	64	+	+	+
65	65	+	+	+
	66	+	+	+

(continuación)

	Ejemplo No.	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)
5	67	+	+	+
	68	+	+	+
	69	+	+	+
10	70	+	+	+
	71	+	+	+
	72	+	+	+
15	73	+	+	+
	74	+	+	+
	75	+	+	+
20	76	+	+	+
	77	+	+	+
	78	+	+	+
25	79	+	+	+
	80	+	+	+
	81	+	+	+
30	82	+	+	+
	83	+	+	+
	84	+	+	+
35	85	+	+	+
	86	+	+	+
	87	+	+	+
40	88	+	+	+
	89	+	+	+
	90	+	+	+
45	91	+	+	+
	92	+	+	+
	93	+	+	+
50	94	+	+	+
	95	+	+	+
	96	+	+	+
55	97	+	+	+
	98	+	+	+
	99	+	+	+
60	100	+	+	+
	101	+	+	+
	102	+	+	+
65	103	+	+	+
	104	+	+	+

(continuación)

	Ejemplo No.	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)
5	105	+	+	+
	106	+	+	+
	107	+	+	+
10	108	+	+	+
	109	+	+	+
	110	+	+	+
15	111	+	+	+
	112	+	+	+
	113	+	+	+
20	114	+	+	+
	115	+	+	+
	116	+	+	+
25	117	+	+	+
	118	+	+	+
	119	+	+	+
30	120	+	+	+
	121	+	+	+
	122	+	+	+
35	123	+	+	+
	124	+	+	+
	125	+	+	+
40	126	+	+	+
	127	+	+	+
	128	+	+	+
45	129	+	+	+
	130	+	+	+
	131	+	+	+
50	132	+	+	+
	133	+	+	+
	134	+	+	+
55	135	+	+	+
	136	+	+	+
	137	+	+	+
60	138	+	+	+
	139	+	+	+
	140	+	+	+
65	141	+	+	+
	142	+	+	+

(continuación)

	Ejemplo No.	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)
5	143	+	+	+
	144	+	+	+
	145	+	+	+
10	146	+	+	+
	147	+	+	+
	148	+	+	+
15	149	+	+	+
	150	+	+	+
	151	+	+	+
20	152	+	+	+
	153	+	+	+
	154	+	+	+
25	155	+	+	+
	156	+	+	+
	157	+	+	+
30	158	+	+	+
	159	+	+	+
	160	+	+	+
35	161	+	+	+
	162	+	+	+
	163	+	+	+
40	164	+	+	+
	165	+	+	+
	166	+	+	+
45	167	+	+	+
	168	+	+	+
	169	+	+	+
50	170	+	+	+
	171	+	+	+
	172	+	+	+
55	173	+	+	+
	174	+	+	+
	175	+	+	+
60	176	+	+	+
	177	+	+	+
	178	+	+	+
65	179	+	+	+
	180	+	+	+

(continuación)

	Ejemplo No.	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)
5	181	+	+	+
	182	+	+	+
	183	+	+	+
10	184	+	+	+
	185	+	+	+
	186	+	+	+
15	187	+	+	+
	188	+	+	+
	189	+	+	+
20	190	+	+	+
	191	+	+	+
	192	+	+	+
25	193	+	+	+
	194	+	+	+
	195	+	+	+
30	196	+	+	+
	197	+	+	+
	198	+	+	+
35	199	+	+	+
	200	+	+	+
	201	+	+	+
40	202	+	+	+
	203	+	+	+
	204	+	+	+
45	205	+	+	+
	206	+	+	+
	207	+	+	+
50	208	+	+	+
	209	+	+	+
	210	+	+	+
55	211	+	+	+
	212	+	+	+
	213	+	+	+
60	214	+	+	+
	215	+	+	+
	216	+	+	+
65	217	+	+	+
	218	+	+	+

(continuación)

5	Ejemplo No.	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)
	219	+	+	+
	220	+	+	+
10	221	+	+	+
	222	+	+	+
	223	+	+	+
15	224	+	+	+
	225	+	+	+
	226	+	+	+
20	227	+	+	+
	228	+	+	+
	229	+	+	+
25	230	+	+	+
	231	+	+	+
	232	+	+	+
30	233	+	+	+

Ejemplo B**35 Pruebas de Proliferación/Sobrevida Celular con FGFR**

La capacidad de los compuestos del ejemplo de inhibir el crecimiento de las células dependientes de la señalización de FGFR para la supervivencia se midió usando pruebas de viabilidad. Se desarrolló una línea celular recombinante que sobreexpresaba FGFR3 humana por transfección estable de las células pro-B Ba/F3 de ratón (obtenidas a partir de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) con un plásmido que codifica la longitud completa de FGFR3 humana. Las células fueron seleccionadas de forma secuencial por la resistencia a la puomicina y proliferación en presencia de heparina y FGF 1. Se aisló y caracterizó un solo clon celular para la expresión funcional de FGFR3. Este clon Ba/F3-FGFR3 se usa en las pruebas de proliferación celular, y en los compuestos se evalúa su capacidad de inhibir la proliferación/supervivencia celular. Las células Ba/F3-FGFR3 son sembradas en bandejas de cultivo celular negras de 96 platillos a 3500 células/platillo en medio RPMI1640 conteniendo 2 % FBS, 20 mg/mL Heparina y 5 ng/mL FGF1. Las células fueron tratadas con 10 mL de 10X concentraciones de compuestos diluidos de forma seriada (diluidos con medio que carecía de suero de 5 mM DMSO puntos) a un volumen final de 100 mL/platillo. Luego de 72 horas de incubación, se agregan 100 mL de reactivo Cell Titer Glo® (Promega Corporation) que mide los niveles celulares de ATP a cada platillo. Luego de 20 minutos de incubación con agitación, se lee la luminiscencia en un lector de bandeja. Las lecturas de luminiscencia se convierten a porcentaje de inhibición en relación con los platillos control tratados con DMSO, y se calculan los valores IC₅₀ usando el software GraphPad Prism ajustando los datos a la ecuación para una dosis-respuesta sigmoidea con pendiente variable. Los compuestos que tienen un IC₅₀ de 10 mM o menos se consideran activos. Las líneas celulares que presentan una variedad de tipos tumorales incluyendo KMS-11 (mieloma múltiple, traslocación FGFR3), RT112 (cáncer de vejiga, sobreexpresión FGFR3), Katolli (cáncer gástrico, amplificación del gen FGFR2), y H-1581 (pulmón, amplificación del gen FGFR1) se usan en pruebas de proliferación similares. En algunos experimentos, se agrega el reactivo MTS, el Reactivo Cell Titer 96® Aqueous One Solution (Promega Corporation) a una concentración final de 333 mg/mL en lugar de Cell Titer Glo y se lee a 490/650 nm en un lector de bandeja. Los compuestos que tienen un IC₅₀ de 5 mM o menos se consideran activos.

Ejemplo C**Pruebas de Fosforilación de FGFR Basadas en Células**

65 El efecto inhibitorio de los compuestos sobre la fosforilación de FGFR en líneas celulares relevantes (Ba/F3-

FGFR3, KMS-11, RT112, KatolIII, líneas de células cancerosas H-1581 y línea de células HUVEC) puede evaluarse usando inmunoensayos específicos para la fosforilación de FGFR. Las células se cosechan en medio con suero reducido (0.5%) y sin FGF1 por 4 a 18 h dependiendo de la línea celular luego son tratadas con varias concentraciones de los inhibidores individuales por 1-4 horas. Para algunas líneas celulares, tales como Ba/F3-FGFR3 y KMS-11, las células son estimuladas con Heparina (20 mg/mL) y FGF1 (10 ng/mL) por 10 min. Se preparan extractos de proteína celular por incubación en amortiguador de lisis con inhibidores de proteasa y fosfatasa [50 mM HEPES (pH 7.5), 150 mM NaCl, 1.5 mM MgCl₂, 10% Glycerol, 1% Triton X-100, 1 mM ortovanadato de sodio, 1 mM fluoruro de sodio, aprotinina (2 mg/mL), leupeptina (2 mg/mL), pepstatina A (2 mg/mL), y fluoruro de fenilmetilsulfonil (1 mM)] a 4°C. Los extractos de proteína son despojados de desechos celulares por centrifugación a 14,000 x g por 10 minutos y cuantificados usando el reactivo de prueba de microbandeja BCA (ácido bicinonínico) (Thermo Scientific).

La fosforilación del receptor FGFR en los extractos proteicos se determinó usando inmunoensayos incluyendo manchado western, inmunoensayo enlazado a enzima (ELISA) o inmunoensayos basados en cuentas (Luminex). Para la detección de FGFR2 fosforilado, un kit comercial ELISA DuoSet IC Human Phospho-FGF R2α ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN) puede usarse. Para la prueba se siembran células KatolIII cells en medio de Iscove suplementado con 0.2% FBS (50,000 células / platillo/ por 100 mL) en bandejas tratadas con cultivo celular de fondo celular de 96 platillos (Corning, Corning, NY), en presencia o ausencia de un rango de concentración de compuestos de prueba e incubadas por 4 horas a 37 °C, 5% CO₂. La prueba es detenida con la adición de 200 mL de PBS frío y centrifugación. Las células enjuagadas son lisadas en Amortiguador de Lisis Celular (Cell Signaling, #9803) con Inhibidor de Proteasa (Calbiochem, #535140) y PMSF (Sigma, #P7626) por 30 min en hielo húmedo. Los lisados celulares se congelaron a -80 °C antes de evaluar una alícuota con el kit de prueba DuoSet IC Human Phospho-FGF R2α ELISA. Se usó GraphPad prism3 para analizar los datos. Los valores IC₅₀ se derivaron ajustando los datos a la ecuación para una dosis-respuesta sigmoidea con pendiente variable.

Para la detección de FGFR3 fosforilada, se desarrolló un inmunoensayo basado en cuentas. Un mAb de ratón anti-FGFR3 humano (R&D Systems, cat#MAB7661) se conjugó a microesferas Luminex MAGplex microspheres, región de cuenta 20 y se usó como el anticuerpo de captura. Se sembraron células RT-112 en bandejas de cultivo tisular multiplatos y se cultivaron hasta 70% de confluencia. Las células se enjuagaron con PBS y se cosecharon en RPMI + 0.5% FBS por 18 hr. Las células fueron tratadas con 10 mL de concentraciones 10X de compuestos diluidos en forma seriada por 1 h a 37 °C, 5% CO₂ antes de la estimulación con 10 ng/mL FGF1 humano y 20 mg/mL Heparina por 10 min. Las células se enjuagaron con PBS frío y se lisaron con Amortiguador de Lisis Celular (Invitrogen) y se centrifugaron. Los sobrenadantes clarificados se congelaron a -80 °C hasta su análisis.

Para la prueba, los lisados celulares se diluyeron 1:10 en Diluyente de PruEBA y se incubaron con cuentas de captura unidas a anticuerpo en una bandeja de filtro de 96 platillos por 2 horas a temperatura ambiente sobre un agitador de bandeja. Las bandejas se enjuagan tres veces usando un colector al vacío y se incuban con anticuerpo policlonal de conejo anti-fosfo-FGF R1-4 (Y653/Y654) (R&D Systems cat# AF3285) por 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Las bandejas se enjuagan tres veces. Se agrega el anticuerpo reportero diluido, anticuerpo conjugado de carnero anti-RPE de conejo (Invitrogen Cat. # LHB0002) y se incuba por 30 minutos con agitación. Las bandejas son enjuagadas tres veces. Las cuentas son suspendidas en amortiguador wash con agitación a temperatura ambiente por 5 minutos y luego se leen en un instrumentot Luminex 200 para contar 50 eventos por muestra, ajustes de taquilla 7500-13500. Los datos se expresan como intensidad de fluorescencia media (MFI). MFI de las muestras tratadas del compuesto se dividen por los valores MFI de los controles DMSO para determinar el porcentaje de inhibición, y se calculan los valores IC₅₀ usando el software GraphPad Prism. Los compuestos que tienen un IC₅₀ de 1 mM o menos se consideran activos.

Ejemplo D

Pruebas de Señalización de FGFR Basadas en Células

La activación de FGFR conduce a la fosforilación de las proteínas Erk. La detección de pErk se monitoriza usando la Prueba Cellu'Erk HTRF (Fluorescencia Resuelta por Tiempo Homogéneo) (CisBio) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se siembran células KMS- 11 en bandejas de 96 platillos a 40,000 células/platillo en medio RPMI con 0.25% FBS y se cosechan por 2 días. Se aspira el medio y las células son tratadas con 30 mL de concentraciones 1X de compuestos diluidos de forma seriada (diluidos con medio que carece de suero a partir de puntos de 5 mM DMSO) a un volumen final de 30 mL/platillo y se incuban por 45 min a temperatura ambiente. Las células son estimuladas por la adición de 10 mL de Heparina (100 mg/mL) y FGF1 (50 ng/mL) a cada platillo e incubadas por 10 min a temperatura ambiente. Luego de la lisis, se trasfiere una alícuota de extracto celular en bandejas de bajo volumen de 384 platillos, y se agrega 4 mL de reactivos de detección seguido por incubación por 3 h a temperatura ambiente. Las bandejas se leen en un instrumento PherStar con ajustes para HTRF. Las lecturas de luminiscencia se convierten a porcentaje de inhibición en relación con los platillos control tratados con DMSO, y se calculan los valores IC₅₀ usando el software GraphPad Prism. Los compuestos que tienen un IC₅₀ de 1 mM o menos se consideran activos.

Ejemplo E**Ensayo de Quinasa del VEGFR2**

5

Las reacciones enzimáticas de 40 µL se corren en bandejas de poliestireno negro de 384 platillos por 1 hora a 25 °C. Los platillos se esparcen con 0.8 µL de compuesto de prueba en DMSO. El amortiguador de prueba contiene 50 mM Tris, pH 7.5, 0.01% Tween-20, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 5 mM DTT, 0.5 mM sustrato peptídico EQEDEPEGDYFEWLE marcado con Biotina (SEQ ID NO: 1), 1 mM ATP, y 0.1 nM enzima (Millipore número de catálogo 14-630). Las reacciones se detienen con la adición de 20 µL Amortiguador de Detención (50 mM Tris, pH=

10 7.8, 150 mM NaCl, 0.5 mg/mL BSA, 45 mM EDTA) con 225 nM LANCE Streptavidin Surelight® APC (PerkinElmer número de catálogo CR130-100) y 4.5 nM anticuerpo antifosfotirosina (PY20) LANCE Eu-W1024 (PerkinElmer número de catálogo AD0067). Luego de 20 minutos de incubación temperatura ambiente, las bandejas se leen en un lector de bandeja PheraStar FS (BMG Labtech). Los valores IC₅₀ pueden calcularse usando GraphPad Prism

15 ajustando los datos a la ecuación para una dosis-respuesta sigmoidea con pendiente variable. Los compuestos que tienen un IC₅₀ de 1 mM o menos se consideran activos.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de una enzima FGFR para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el inhibidor de una enzima FGFR se administra en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, en donde:

a) el inhibidor de una enzima de FGFR se selecciona de:

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(4-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]piperazin-1-il)propanenitrilo;
 1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]piperidine-4-carbonitrilo;
 (3S)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-piridin-2-iletal)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 8-[2-(dietilamino)etil]-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-metoxiazetidín-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-morfolin-4-iletal)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidina-2,8-diona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclobutano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclopentano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,3,5,6,6',7'-hexahidrospiro[piran-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-6',7'-dihidrospiro[piperidina-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(morfolin-4-ilmetil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 1-[[7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-2-il]metil]piperidina-4-carbonitrilo;

- 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 5 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(2-morfolin-4-iletil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 10 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 15 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 20 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 25 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-pirazin-2-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-2-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 30 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-3-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 35 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 40 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 45 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 50 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(2-fluorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 55 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-propil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 60 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 65 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-

pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 5 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 10 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 15 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 20 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-
 fluoro-N-isopropilbenzamida;
 N-ciclopropil-3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 25 d]pirimidin-1-il]-2-fluorobenzamida;
 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-N-
 etil-2-fluorobenzamida;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 30 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 35 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-hidroxiazetidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-
 c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-fluoroazetidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 40 1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-
 8-il]metil]azetidina-3-carbonitrilo;
 (3R)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-1-(2-hidroxietil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 45 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 50 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 55 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 60 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(piridin-3-iloxi)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 65 d]pirimidin-2-ona;

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-[2-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]etil]azetidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[2-(3-fluoroazetidina-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona; y
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente; y

b) el uno o más agentes farmacéuticos adicionales se seleccionan entre:

- i) agentes antihormonales;
- ii) inhibidores o anticuerpos contra EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, o Flt-3 y contra proteínas quinasas de fusión asociadas al cáncer;
- iii) agentes contra la quinasa PI3;
- iv) inhibidores de mTOR;
- v) agentes alquilantes;
- vi) dobles a base de platino en donde los dobles se seleccionan entre: cisplatino o carboplatino más gemcitabina; cisplatino o carboplatino más docetaxel; cisplatino o carboplatino más paclitaxel; y cisplatino o carboplatino más pemetrexed;
- vii) antimetabolitos;
- viii) agentes citotóxicos en donde los agentes citotóxicos se seleccionan entre: navelbino, CPT-11, capecitabina, reloxafina, ciclofosfamida, ifosamida, droloxafina, epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyéticos;
- ix) fármacos inmunoterápicos;
- x) agentes terapéuticos de anticuerpos contra moléculas costimuladoras;
- xi) vacunas contra el cáncer; y
- xii) vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones, etopósido o tenipósido.

2. Una combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y uno o más agentes farmacéuticos adicionales para su uso en el tratamiento del cáncer en donde:

a) el inhibidor de una enzima de FGFR se selecciona de:

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;

- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(4-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]piperazin-1-il)propanenitrilo;
 1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]piperidine-4-carbonitrilo;
 (3S)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-piridin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 8-[2-(dietilamino)etil]-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidina-2,8-diona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclobutano-1,9'-pirrol[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclopentano-1,9'-pirrol[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,3,5,6,6',7'-hexahidrospiro[piran-4,9'-pirrol[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-6',7'-dihidrospiro[piperidina-4,9'-pirrol[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(morfolin-4-ilmetil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 1-[[7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-2-il]metil]piperidina-4-carbonitrilo;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(2-morfolin-4-iletel)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;

- d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-pirazin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-3-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-idroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(2-fluorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-propil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;

- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 5 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-fluoro-N-isopropilbenzamida;
- 10 N-ciclopropil-3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-fluorobenzamida;
- 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-N-etil-2-fluorobenzamida;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 15 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 20 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-hidroxiacetidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
- 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-fluoroacetidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
- 25 1-[(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)metil]azetidina-3-carbonitrilo;
- (3R)-1-[(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroacetidin-1-il)etil]-1-(2-hidroxietyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 30 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 35 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 40 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 45 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 50 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(piridin-3-iloxi)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietyl)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 55 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 60 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 65 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-

pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-[2-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-
 8-il]etil]azetidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[2-(3-fluoroazetidina-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona; y
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente; y

b) el uno o más agentes farmacéuticos adicionales se seleccionan entre:

- i) agentes antihormonales;
- ii) inhibidores o anticuerpos contra EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGF1R, o Flt-3 y contra proteínas quinasas de fusión asociadas al cáncer;
- iii) agentes contra la quinasa PI3;
- iv) inhibidores de mTOR;
- v) agentes alquilantes;
- vi) dobles a base de platino en donde los dobles se seleccionan entre: cisplatino o carboplatino más gemcitabina; cisplatino o carboplatino más docetaxel; cisplatino o carboplatino más paclitaxel; y cisplatino o carboplatino más pemetrexed;
- vii) antimetabolitos;
- viii) agentes citotóxicos en donde los agentes citotóxicos se seleccionan entre: navelbino, CPT-11, capecitabina, relaxafina, ciclofosfamida, ifosamida, droloxafina, epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyéticos;
- ix) fármacos inmunoterápicos;
- x) agentes terapéuticos de anticuerpos contra moléculas costimuladoras;
- xi) vacunas contra el cáncer; y
- xii) vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones, etopósido o tenipósido.

3. Un agente terapéutico para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde el agente terapéutico se administra en combinación con un inhibidor de una enzima FGFR en donde:

a) el inhibidor de una enzima de FGFR se selecciona de:

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(4-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]piperazin-1-il)propanenitrilo;
 1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]piperidine-4-carbonitrilo;
 (3S)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-

- pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 5 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-piridin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 10 8-[2-(dietilamino)etil]-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 15 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 20 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidina-2,8-diona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclobutano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclopentano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 25 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,3,5,6,6',7'-hexahidrospiro[piran-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-
 ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-6',7'-dihidrospiro[piperidina-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-
 ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(morfolin-4-ilmetil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-
 naftiridin-8-ona;
 30 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-
 c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 1-[[7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-2-
 35 il]metil]piperidina-4-carbonitrilo;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-
 8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-
 8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 40 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(2-morfolin-4-iletel)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-
 naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-
 45 c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 50 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 55 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 60 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-pirazin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-3-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 65 d]pirimidin-2-ona;

- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 5 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 10 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 15 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 20 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(2-fluorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 25 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-propil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 30 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 35 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 40 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 45 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 50 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 55 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-fluoro-N-isopropilbenzamida;
- N-ciclopropil-3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-fluorobenzamida;
- 60 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-N-etil-2-fluorobenzamida;
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
- 65 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-

pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 5 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-hidroxiacetidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-
 c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-fluoroacetidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 10 1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-
 8-il]metil]azetidina-3-carbonitrilo;
 (3R)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroacetidin-1-il)etil]-1-(2-hidroxietyl)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 15 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 20 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 25 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 30 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 35 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(piridin-3-iloxi)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietyl)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 40 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 45 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 50 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 55 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-[[2-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-
 8-il]etil]azetidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[2-(3-fluoroacetidin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 60 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetyl)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona; y
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetyl)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente; y

b) el uno o más agentes farmacéuticos adicionales se seleccionan entre:

65

- i) agentes antihormonales;
- ii) inhibidores o anticuerpos contra EGFR, Her2 , VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, o Flt-3 y contra proteínas quinasas de fusión asociadas al cáncer;
- iii) agentes contra la quinasa PI3;
- iv) inhibidores de mTOR;
- v) agentes alquilantes;
- vi) dobles a base de platino en donde los dobles se seleccionan entre: cisplatino o carboplatino más gemcitabina; cisplatino o carboplatino más docetaxel; cisplatino o carboplatino más paclitaxel; y cisplatino o carboplatino más pemetrexed;
- vii) antimetabolitos;
- viii) agentes citotóxicos en donde los agentes citotóxicos se seleccionan entre: navelbino, CPT-11, capecitabina, relaxafina, ciclofosfamida, ifosamida, droloxafina, epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; un inhibidor de la topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores del crecimiento; leucovorina; tegafur; y factores de crecimiento hematopoyéticos;
- ix) fármacos inmunoterápicos;
- x) agentes terapéuticos de anticuerpos contra moléculas costimuladoras;
- xi) vacunas contra el cáncer; y
- xii) vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, ara-C, paclitaxel, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, interferones, etopósido o tenipósido.

4. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con la reivindicación 1, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente terapéutico adicional de acuerdo con la reivindicación 2, o el agente terapéutico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho inhibidor de una enzima FGFR es 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente farmacéutico adicional de acuerdo con la reivindicación 2 o 4, o el agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en donde dicho agente farmacéutico y dicho inhibidor de una enzima FGFR se administran simultáneamente.

6. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente farmacéutico adicional de acuerdo con la reivindicación 2 o 4, o el agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en donde dicho agente farmacéutico y dicho inhibidor de una enzima FGFR se administran secuencialmente.

7. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4-6, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente farmacéutico adicional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4-6, o el agente farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de piel, leucemia, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T del adulto, linfoma de células B, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, glioblastoma, melanoma y rabdosarcoma.

8. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4-6, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente farmacéutico adicional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4-6, o el agente farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en donde dicho cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinomas de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, carcinoma pancreático exocrino, cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer de piel o carcinoma de células escamosas.

9. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4-6, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente farmacéutico adicional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4-6, o el agente farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en donde dicho cáncer es una neoplasia mieloproliferativa seleccionada de policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.

10. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4-9, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente farmacéutico adicional de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 2 y 4-9, o el agente farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-9, en donde el doblete a base de platino se selecciona entre cisplatino más gemcitabina, carboplatino más gemcitabina, cisplatino más docetaxel, carboplatino más docetaxel, cisplatino más paclitaxel, carboplatino más paclitaxel, cisplatino más pemetrexed, carboplatino más pemetrexed, y partículas unidas a gemcitabina más paclitaxel.

11. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4-9, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente farmacéutico adicional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 y 4-9, o el agente farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-9, en donde el fármaco de inmunoterapia se selecciona entre agentes terapéuticos de anticuerpos contra moléculas costimuladoras y anticuerpos contra citoquinas.

12. Un inhibidor de una enzima FGFR para su uso en el tratamiento de un cáncer, en donde el inhibidor de una enzima FGFR se administra en combinación con un agente quimioterapéutico, en donde dicho inhibidor de una enzima FGFR se selecciona de:

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(4-[(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)metil]piperazin-1-il)propanenitrilo;
 1-[(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)metil]piperidine-4-carbonitrilo;
 (3S)-1-[(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il)metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-piridin-2-iletal)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 8-[2-(dietilamino)etil]-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-metoxiazetidín-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietyl)-8-(2-morfolin-4-iletal)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidina-2,8-diona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclobutano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclopentano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,3,5,6,6',7'-hexahidrospiro[piran-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-6',7'-dihidrospiro[piperidina-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(morfolin-4-ilmetil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;

- 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 5 1-[[7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-2-il]metil]piperidina-4-carbonitrilo;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 10 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(2-morfolin-4-iletil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 15 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrol[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 20 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 25 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 30 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-pirazin-2-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-2-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 35 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-3-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 40 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 45 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 50 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 55 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(2-fluorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 60 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-propil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 65 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;

- d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 5 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 10 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 15 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 20 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 25 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-
 fluoro-N-isopropilbenzamida;
 30 N-ciclopil-3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-1-il]-2-fluorobenzamida;
 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-N-etil-
 2-fluorobenzamida;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 35 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 40 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-hidroxiazetidina-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 45 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-fluoroazetidina-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 1-[(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-
 il)metil]azetidina-3-carbonitrilo;
 (3R)-1-[(3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-8-il)metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
 50 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidina-1-il)etil]-1-(2-hidroxi-etil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 55 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 60 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 65 d]pirimidin-2-ona;

- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 5 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(piridin-3-iloxi)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietyl)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 10 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 15 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 20 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 25 1-[2-{3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il}etil]azetidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona; y
 30 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
- 35 13. Una combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente quimioterapéutico para su uso en el tratamiento de un cáncer en donde dicho inhibidor de una enzima FGFR se selecciona de:
- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 40 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 45 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(4-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]piperazin-1-il)propanenitrilo;
 50 1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]piperidine-4-carbonitrilo;
 (3S)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 55 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 60 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 65 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;

- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-piridin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 5 8-[2-(dietilamino)etil]-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidid-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-metoxiazetidid-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 10 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 15 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidina-2,8-diona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclobutano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclopentano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,3,5,6,6',7'-hexahidrospiro[piran-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 20 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-6',7'-dihidrospiro[piperidina-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(morfolin-4-ilmetil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 25 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(4-etilpiperazin-1-il)etil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 1-[[7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-2-il]etil]piperidina-4-carbonitrilo;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]etil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 30 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]etil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(2-morfolin-4-iletel)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 35 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 40 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 45 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 50 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-pirazin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 55 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-3-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 60 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 65 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-

- pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 5 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 10 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(2-fluorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 15 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 20 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-propil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 25 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 30 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 35 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 40 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 45 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 50 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-
 fluoro-N-isopropilbenzamidà;
 N-ciclopropil-3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-1-il]-2-fluorobenzamidà;
 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-N-etil-
 55 2-fluorobenzamidà;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 60 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-hidroxiacetidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 65 2,7-naftiridin-8-ona;

- 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-fluoroazetidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]azetidina-3-carbonitrilo;
 5 (3R)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-1-(2-hidroxietil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 10 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 15 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 20 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 25 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(piridin-3-iloxi)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 30 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 35 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 40 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 45 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-[[2-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]etil]azetidina-3-carbonitrilo;
 50 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona; y
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 55 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.

14. Un agente quimioterapéutico para su uso en el tratamiento de un cáncer, donde el agente quimioterapéutico se administra en combinación con un inhibidor de una enzima FGFR, en donde dicho inhibidor de una enzima FGFR se selecciona de:

- 60 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 65 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-

- pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]metil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 5 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(4-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-
 8-il]metil]piperazin-1-il)propanenitrilo;
 1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-
 10 il]metil]piperidine-4-carbonitrilo;
 (3S)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 15 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]metil]-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 20 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 25 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-8-(2-piridin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 8-[2-(dietilamino)etil]-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 30 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroazetidina-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-metoxiazetidina-1-il)etil]-1-metil-1,3,4,7-tetrahidro-
 2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 35 3-(2-cloro-6-fluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietyl)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-3,4,7,9-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 40 d]pirimidina-2,8-diona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclobutano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-6',7'-dihidrospiro[ciclopentano-1,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7'-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2,3,5,6,6',7'-hexahidrospiro[piran-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-6',7'-dihidrospiro[piperidina-4,9'-pirrolo[2,3-c][2,7]naftiridin]-8'(3H)-ona;
 45 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(morfolin-4-ilmetil)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-
 naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-
 50 naftiridin-8-ona;
 1-[[7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-8-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-2-
 il]metil]piperidina-4-carbonitrilo;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-
 pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-
 55 pirrolo[2,3-c]-2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-(2-morfolin-4-iletel)-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-
 naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-2,7-
 60 naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-oxazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 65 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(isoxazol-3-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;

- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 5 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 10 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-pirazin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-2-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 15 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-3-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-piridin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 20 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 25 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 30 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 35 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(2-fluorofenil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 40 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclobutil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-propil-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 45 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(2-morfolin-4-iletel)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 50 1-ciclopropil-3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 55 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 60 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 65 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-piridin-4-il-1,3,4,7-tetrahidro-2H-

- pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 5 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-2-
 fluoro-N-isopropilbenzamida;
 10 N-ciclopropil-3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-1-il]-2-fluorobenzamida;
 3-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-N-etil-
 2-fluorobenzamida;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-metoxipiridin-4-il)metil]-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 15 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 20 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-hidroxiacetidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 7-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-2-[(3-fluoroacetidin-1-il)metil]-9,9-dimetil-3,6,7,9-tetrahidro-8H-pirrolo[2,3-c]-
 2,7-naftiridin-8-ona;
 25 1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-
 il]metil]azetidina-3-carbonitrilo;
 (3R)-1-[[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-8-il]metil]pirrolidina-3-carbonitrilo;
 30 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-8-[2-(3-fluoroacetidin-1-il)etil]-1-(2-hidroxietil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 35 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 40 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 45 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluoropiridin-2-il)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4',3':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 50 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[(piridin-3-iloxi)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-
 d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 55 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2,3-difluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 60 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-
 65 pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;

- 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(3-fluorofenil)-8-[2-(4-etilpiperazin-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 5 1-{2-[3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-8-il]etil}azetidina-3-carbonitrilo;
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-[2-(3-fluoroazetidina-1-il)etil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 10 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona; y
 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-(2-fluoroetil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mencionados anteriormente.
- 15 15. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con la reivindicación 12, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente quimioterapéutico de acuerdo con la reivindicación 13, o el agente quimioterapéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho cáncer se selecciona entre cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago,
 20 cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de piel, leucemia, mieloma múltiple, linfoma linfocítico crónico, leucemia de células T adultas, linfoma de células B, leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, glioblastoma, melanoma y rabdosarcoma.
- 25 16. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con la reivindicación 12, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente quimioterapéutico de acuerdo con la reivindicación 13, o el agente quimioterapéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinomas de pulmón de
 30 células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de páncreas, carcinoma pancreático exocrino, cáncer de estómago, cáncer de tiroides, cáncer de piel o carcinoma de células escamosas.
- 35 17. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con la reivindicación 12, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente quimioterapéutico de acuerdo con la reivindicación 13, o el agente quimioterapéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho cáncer es una neoplasia mieloproliferativa seleccionada entre policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.
- 40 18. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 y 15-17, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente quimioterapéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 y 15-17, o el agente quimioterapéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-17, en donde dicho inhibidor de una enzima FGFR es 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 45 19. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 y 15-18, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente quimioterapéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 y 15-18, o el agente quimioterapéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-18, en donde dicho agente quimioterapéutico y dicho inhibidor de una enzima FGFR se administran simultáneamente.
- 50 20. El inhibidor de una enzima FGFR de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 y 15-18, o la combinación de un inhibidor de una enzima FGFR y un agente quimioterapéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 y 15-18, o el agente quimioterapéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-18, en donde dicho agente quimioterapéutico y dicho inhibidor de una enzima FGFR se administran secuencialmente.

55