91

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 09-64186

54. TÍTULO : **"COMPUESTOS QUÍMICOS 637: HIRIDOPIRIMIDINDIONAS COMO INHIBIDORES DE PDE4"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 213/80**

[illegible]LICITANTE : **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO: SÖDERTÄLJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. [illegible] 2009

(FORMA P 10).

1/3

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-064186- -00000-0000
Fecha: 2009-06-19 15:55:55 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 501

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **ASTRAZENECA AB** Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BONNERT, Roger, Victor; BURKAMP, Frank; COX, Rhona, Jane; DE SOUSA, Simon; DICKINSON, Mark; HUNT, Simon, Fraser; MEGHANI, Premji; PIMM, Austen; SANGANEE, Hitesh, Jayantilal. Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Liecestershire LE11 5RH; AstraZeneca R & D Lund, SE-221 87 Lund y AstraZeneca Intellectual Property, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG. Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido y Suecia.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/000061 Fecha: 10/01/08

Publicación Internacional No. WO 2008/084223 A3 Fecha: 17/07/08

⑥ Título (54) "COMPUESTOS QUÍMICOS 637: PIRIDOPIRIMIDINDIONAS COMO INHIBIDORES DE PDE4"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 213/80

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	11/01/07	60/884,454
US	04/06/07	60/941,749
US	26/07/07	60/952,047

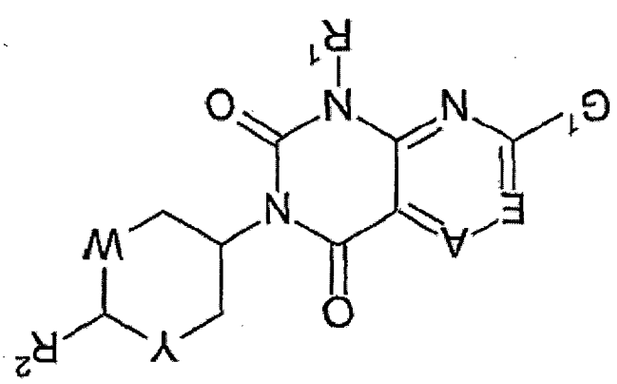
⑨ Comprobante de Pago No. 09 -38,606 **Fecha:** Mayo 26 de 2009

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, Dibujos)
- [ ] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación y Notificación de Cambio de Dirección de los inventores BURKAMP, Frank y MEGHANI, Premji.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**

(I)



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 38,606
FECHA : MAYO 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-064186- -00000-0000
Fecha: 2009-06-19 15:55:55 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 501

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463602	26/05/2009	28,055,400.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-**397** de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.,** Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,

John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

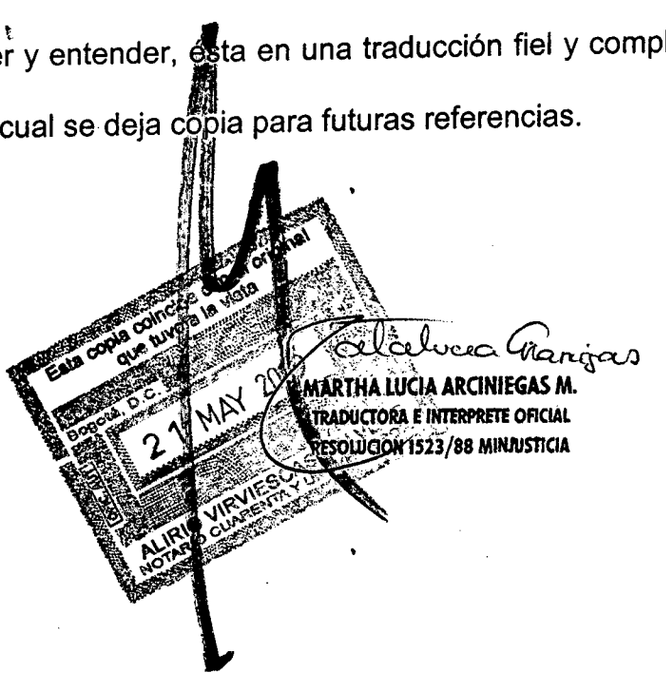
5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello

   Aparece el Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

10. Firma

    E.M. Fitzgerald

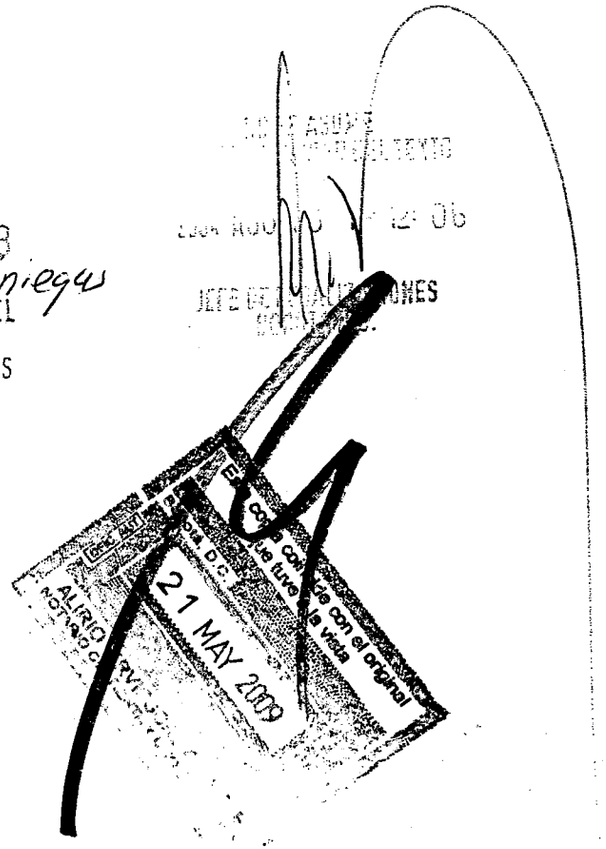
Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



250168

Muriel Arciniegas

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Los abajo firmados, **AstraZeneca AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, **AstraZeneca AB**, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
21 MAY 2009
ALIRIO VIRVIESCAS CANCINO
NOTARIO CUARENTA Y UNO

46716

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció Simon Richard Reeves, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es firmante autorizado de, **AstraZeneca AB,** la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suecia, domiciliada en la ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Suecia, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes de Suecia;

que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Stockholm, con fecha Oct. 31/1913 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004, personally came Simon Richard Reeves, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the a duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB,** the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of Sweden, domiciled at Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje, Sweden legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Sweden;

that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at STOCKHOLM, under date of 31 October 1913, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Rosenlund
Notary Public
Wilmslow
Cheshire
England

Esta copia coincide con el original que tuvo a la vista
Bogotá, D.C.
21 MAY 200

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par **John Haig Ekserdjian**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres

   Certified/Attesté
6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp: / timbre:

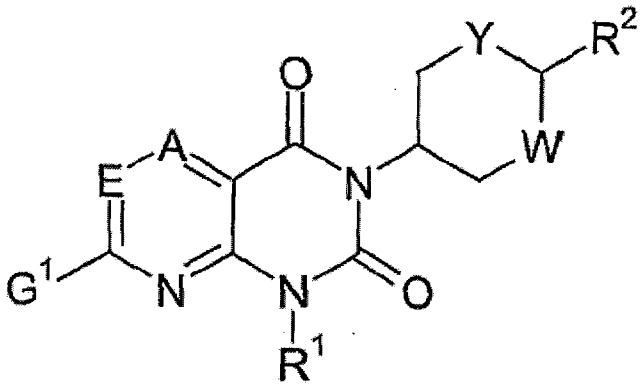
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Esta copia concide con el original que tuve a la vista
Washington, D.C.
21 MAY 2009



(I)

JOSE MORENO CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
REX 326 4270 - 606 9700
TELEFAX 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.E. - COLOMBIA

ASUNTO: [illegible]

SOLICITUD DE INTERVENCION

SOLICITUD INTERVENCION ADMON. SERVIDUMBRE

ARTE FINAL

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

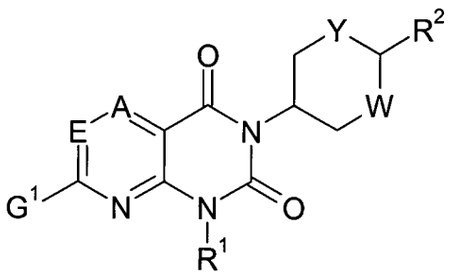
(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 213/80
(22) Fecha de solicitud: 19-06-09	(71)Solicitante(s) **ASTRAZENECA AB**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** 60/884,454 11-01-07 US 60/941,749 04-06-07 US 60/952,047 26-07-07 US	(72) Inventor(es) BONNERT, Roger, Victor; BURKAMP, Frank; COX, Rhona, Jane; DE SOUSA, Simon; DICKINSON, Mark; HUNT, Simon, Fraser; MEGHANI, Premji; PIMM, Austen; SANGANEE, Hitesh, Jayantilal
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 11-08-09 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: **10/01/08** No. de solicitud ***PCT/GB2008/000061***	(87) Publicación internacional Fecha: **17/07/08** N° publicación: ***WO 2008/084223 A3***

(54) Titulo: **"COMPUESTOS QUÍMICOS 637: PIRIDOPIRIMIDINDIONAS COMO INHIBIDORES DE PDE4"**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

donde:

A es N o CA^1;

E es N o CE^1;

W es $(CH_2)_n$;

Y es $(CH_2)_p$;

n y p son, independientemente 0 ó 1;

R^1 es aril o heteroaril cualquiera de los cuales es sustituido por uno o más de CO_2H, aril, heteroaril, $(C_{1-6}$ alquil$)NR^{39}R^{40}$, C(O)NHaril, C(O)N(C_{1-6} alquil)(aril(C_{1-6} alquil)), C(O)NHheteroaril, C(O)NHheterociclil, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$, $C(O)NH(CH_2)_vNHCO_2(C_{1-6}$ alquil), C(O)NH((C_{1-4} alquil)aril), C(O)N(C_{1-4} alquil)((C_{1-4} alquil)aril), (C_{1-6} alquil)NHC(O)(C_{1-6} alcoxi), heterociclil(C_{1-4} alcoxi), CH=CH(aril), C.C(aril), aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril); y cualquiera de los cuales puede ser además opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, S(O)(C_{1-4} alquil), $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil) o $CO_2(C_{1-4}$ alquil);

o R^1 es aril(C_{1-4} alquil) o heteroaril(C_{1-4} alquil) cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, S(O)(C_{1-4} alquil), $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), C(O)NHaril, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$, $C(O)NH(CH_2)_vNHCO_2(C_{1-6}$ alquil), aril, heteroaril, CH=CH(aril), C.C(aril), CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril);

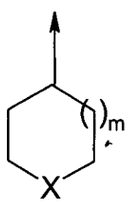
o R^1 es C_{5-7} cicloalquil opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-4} alquil, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), aril o heteroaril;

o R^1 es C_{1-10} alquil;

o R^1 es C_{1-6} alquil sustituido por $NR^{47}R^{48}$;

o R^1 es heterociclil opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, aril o heteroaril;

a condición de que R^1 no sea:



donde:

X es S, S(O) o $S(O)_2$; y m es 0 ó 1;

donde los sustituyentes aril o heteroaril de R^1 son opcionalmente sustituidos por halógeno, ciano, hidroxi, SH, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C(O)H, C_{1-6} alquiltio, $S(O)(C_{1-6}$ alquil), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NR^{41}R^{42}$, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{29}R^{30}$, $NHC(O)O(C_{1-6}$ alquil), $OS(O)_2(C_{1-6}$ alquil) o heterociclil), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{35}R^{36}$ o heterociclil), C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{37}R^{38}$ o heterociclil) o heterociclil;

v es 1, 2, 3 ó 4;

R^2 es $NR^{50}C(O)R^3$ o NR^4R^5;

R^3 es C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NR^7R^8, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heterociclil o $C(O)(C_{1-4}$ alquil)fenil}, aril, heteroaril, C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquil(C_{1-4} alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), aril(C_{1-4} alcoxi), aril(C_{1-4} alquiltio), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), NHC(O)heteroaril o $NHC(O)R^6$}, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, $NR^{43}R^{44}$ o C_{1-6} alquil}, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, amino, aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), heterociclil o $C(O)(C_{1-4}$ alquil)fenil}, aril(C_{1-4} alquil) {sustituido por amino(C_{1-4} alquil)}, aril o heteroaril;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por aril o heteroaril), aril o heteroaril;

R^5 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, aril, ariloxi, fenil(C_{1-6} alcoxi), heteroaril, C_{3-10} cicloalquil, CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NHC(O)O(C_{1-6}$ alquil) o $NHC(O)R^6$), C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-6} alquil, fenil, fenil(C_{1-6} alquil), heteroaril o heteroaril(C_{1-6} alquil)), heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, $C(O)NH_2$ o fenil(C_{1-6} alquil)), aril o heteroaril;

R^6 es C_{1-6} alquil o fenil;

R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil o fenil(C_{1-4} alquil);

las mitades fenil, aril y heteroaril anteriores de R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son, independientemente, opcionalmente sustituidas por: halógeno, ciano, nitro, hidroxi, $S(O)_qR^9$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{15}$, $NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $S(O)_2NR^{19}R^{20}$, $NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $C(O)NR^{23}R^{24}$, $C(O)R^{25}$, CO_2R^{26}, $NR^{27}CO_2R^{28}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{1-6} alquil, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} haloalquil, C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alquil, amino(C_{1-4} alquil), di(C_{1-6})alquilamino(C_{1-6})alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil(C_{1-6} alcoxi), heterociclil(C_{1-6} alcoxi), C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alcoxi, amino(C_{1-4} alcoxi), C_{1-4} alquilamino(C_{1-4} alcoxi) (el cual es opcionalmente sustituido por fenil), di(C_{1-4} alquil)amino(C_{1-4} alcoxi), C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-10} cicloalquil (el cual es opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil u oxo), metilenodioxi, difluorometilenodioxi, heterociclil, heterociclil(C_{1-4} alquil), fenil, fenil(C_{1-4})alquil, fenoxi, feniltio, fenil(C_{1-4})alcoxi, heteroaril, heteroaril(C_{1-4})alquil, heteroariloxi o heteroaril(C_{1-4})alcoxi; donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril inmediatamente anteriores son opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxi, nitro, $S(O)_r(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3;

A^1, E^1 y G^1 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3 u OCF_3;

q y r son, independientemente, 0, 1 ó 2;

a menos que se indique lo contrario el heterociclil es opcionalmente sustituido por OH, C_{1-6} alquil, C_{3-7} cicloalquil, $NR^{31}R^{32}$, (C_{1-6} alquil)OH o (C_{1-6} alquil)$NR^{33}R^{34}$, $NR^{49}CO_2(C_{1-6}$ alquil), $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $C(O)(C_{1-6}$ alquil), C(O)heterociclil, heteroaril, (C_{1-6} alquil)$C(O)NR^{53}R^{54}$, (C_{1-6} alquil)$C(O)NR^{55}R^{56}$, (C_{1-6} alquil)C(O)heterociclil o heterociclil;

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} son, independientemente, C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi o C_{1-6} alcoxi}, $CH_2(C_{2-6}$ alquenil), fenil {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3} o heteroaril {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3};

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} también pueden ser hidrógeno;

R^{50} es hidrógeno o C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por $NR^{51}R^{52}$);

R^{30}, R^{32}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{40}, R^{42}, R^{44} o R^{48} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{3-7} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi) o $NR^{45}R^{46}$), C_{3-7} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi(C_{1-6} alquil)) o heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil);

R^{29}, R^{31}, R^{33}, R^{35}, R^{37}, R^{39}, R^{41}, R^{43}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{49}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55} y R^{56} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;

o un N-óxido de este; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 19-06-09
(51) Clasificación Internacional : C07D 213/80

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) BONNERT, Roger, Victor; BURKAMP, Frank; COX, Rhona, Jane; DE SOUSA, Simon; DICKINSON, Mark; HUNT, Simon, Fraser; MEGHANI, Premji; PIMM, Austen; SANGANEE, Hitesh, Jayantilal

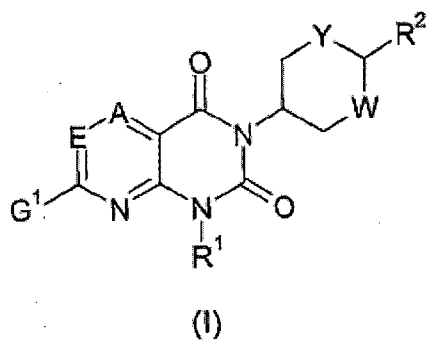
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
60/884,454	11-01-07	US
60/941.749	04-06-07	US
60/952,047	26-07-07	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-08-09
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 10-01-08
No. De solicitud ***PCT/GB2008/000061***

(87) Publicación internacional:
Fecha: 17-07-08
No. Publicación : **WO 2008/084223 A3**

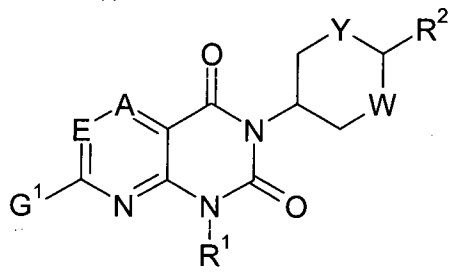


(I)

(54) Título: **"COMPUESTOS QUÍMICOS 637: PIRIDOPIRIMIDINDIONAS COMO INHIBIDORES DE PDE4"**

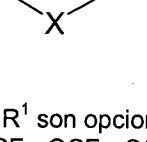
(57) Resumen:
Reivindicación número 1:

Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

donde:
A es N o CA^1;
E es N o CE^1;
W es $(CH_2)_n$;
Y es $(CH_2)_p$;
n y p son, independientemente 0 ó 1;
R^1 es aril o heteroaril cualquiera de los cuales es sustituido por uno o más de CO_2H, aril, heteroaril, $(C_{1-6}$ alquil$)NR^{39}R^{40}$, C(O)NHaril, C(O)N(C_{1-6} alquil)(aril(C_{1-6} alquil)), C(O)NHheteroaril, C(O)NHheterociclil, C(O)NH$(CH_2)_vNH_2$, C(O)NH$(CH_2)_vNHCO_2(C_{1-6}$ alquil), C(O)NH((C_{1-4} alquil)aril), C(O)N(C_{1-4} alquil)((C_{1-4} alquil)aril), (C_{1-6} alquil)NHC(O)(C_{1-6} alcoxi), heterociclil(C_{1-4} alcoxi), CH=CH(aril), C.C(aril), aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril); y cualquiera de los cuales puede ser además opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, S(O)(C_{1-4} alquil), $S(O)_2$(C_{1-4} alquil) o CO_2(C_{1-4} alquil);
o R^1 es aril(C_{1-4} alquil) o heteroaril(C_{1-4} alquil) cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, S(O)(C_{1-4} alquil), $S(O)_2$(C_{1-4} alquil), CO_2H, CO_2(C_{1-4} alquil), C(O)NHaril, C(O)NH$(CH_2)_vNH_2$, C(O)NH$(CH_2)_vNHCO_2(C_{1-6}$ alquil), aril, heteroaril, CH=CH(aril), C.C(aril), CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril);
o R^1 es C_{5-7} cicloalquil opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-4} alquil, CO_2H, CO_2(C_{1-4} alquil), aril o heteroaril;
o R^1 es C_{1-10} alquil;
o R^1 es C_{1-6} alquil sustituido por $NR^{47}R^{48}$;
o R^1 es heterociclil opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, aril o heteroaril;
a condición de que R^1 no sea:



donde:
X es S, S(O) o $S(O)_2$; y m es 0 ó 1;
donde los sustituyentes aril o heteroaril de R^1 son opcionalmente sustituidos por halógeno, ciano, hidroxi, SH, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C(O)H, C_{1-6} alquiltio, S(O)(C_{1-6} alquil), $S(O)_2$(C_{1-6} alquil), CO_2H, CO_2(C_{1-6} alquil), $NR^{41}R^{42}$, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{29}R^{30}$, NHC(O)O(C_{1-6} alquil), $OS(O)_2$(C_{1-6} alquil) o heterociclil), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{35}R^{36}$ o heterociclil), C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{37}R^{38}$ o heterociclil) o heterociclil;
v es 1, 2, 3 ó 4;
R^2 es $NR^{50}C(O)R^3$ o NR^4R^5;
R^3 es C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NR^7R^8, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, CO_2(C_{1-6} alquil), aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heterociclil o C(O)(C_{1-4} alquil)fenil}, aril, heteroaril, C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquil(C_{1-4} alquil), CO_2H, CO_2(C_{1-6} alquil), aril(C_{1-4} alcoxi), aril(C_{1-4} alquiltio), $S(O)_2$(C_{1-6} alquil), NHC(O)heteroaril o NHC(O)R^6}, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, $NR^{43}R^{44}$ o C_{1-6} alquil}, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, amino, aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), heterociclil o C(O)(C_{1-4} alquil)fenil}, aril(C_{1-4} alquil) {sustituido por amino(C_{1-4} alquil)}, aril o heteroaril;
R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por aril o heteroaril), aril o heteroaril;
R^5 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, aril, ariloxi, fenil(C_{1-6} alcoxi), heteroaril, C_{3-10} cicloalquil, CO_2H, CO_2(C_{1-6} alquil), NHC(O)O(C_{1-6} alquil) o NHC(O)R^6), C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-6} alquil, fenil, fenil(C_{1-6} alquil), heteroaril o heteroaril(C_{1-6} alquil)), heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, C(O)NH_2 o fenil(C_{1-6} alquil)), aril o heteroaril;
R^6 es C_{1-6} alquil o fenil;
R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil o fenil(C_{1-4} alquil);
las mitades fenil, aril y heteroaril anteriores de R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son, independientemente, opcionalmente sustituidas por: halógeno, ciano, nitro, hidroxi, $S(O)_qR^9$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{15}$, $NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $S(O)_2NR^{19}R^{20}$, $NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $C(O)NR^{23}R^{24}$, $C(O)R^{25}$, CO_2R^{26}, $NR^{27}CO_2R^{28}$, OC(O)(C_{1-6} alquil), C_{1-6} alquil, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} haloalquil, C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alquil, amino(C_{1-4} alquil), di(C_{1-6})alquilamino(C_{1-6})alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil(C_{1-6} alcoxi), heterociclil(C_{1-6} alcoxi), C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alcoxi, amino(C_{1-4} alcoxi), C_{1-4} alquilamino(C_{1-4} alcoxi) (el cual es opcionalmente sustituido por fenil), di(C_{1-4} alquil)amino(C_{1-4} alcoxi), C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-10} cicloalquil (el cual es opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil u oxo), metilenodioxi, difluorometilenodioxi, heterociclil, heterociclil(C_{1-4} alquil), fenil, fenil(C_{1-4})alquil, fenoxi, feniltio, fenil(C_{1-4})alcoxi, heteroaril, heteroaril(C_{1-4})alquil, heteroariloxi o heteroaril(C_{1-4})alcoxi; donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril inmediatamente anteriores son opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxi, nitro, $S(O)_r$(C_{1-4} alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$(C_{1-4} alquil), $S(O)_2N$(C_{1-4} alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, C(O)NH(C_{1-4} alquil), C(O)N(C_{1-4} alquil)$_2$, CO_2H, CO_2(C_{1-4} alquil), NHC(O)(C_{1-4} alquil), $NHS(O)_2$(C_{1-4} alquil), C(O)(C_{1-4} alquil), CF_3 u OCF_3;
A^1, E^1 y G^1 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3 u OCF_3;
q y r son, independientemente, 0, 1 ó 2;
a menos que se indique lo contrario el heterociclil es opcionalmente sustituido por OH, C_{1-6} alquil, C_{3-7} cicloalquil, $NR^{31}R^{32}$, (C_{1-6} alquil)OH o (C_{1-6} alquil)$NR^{33}R^{34}$, $NR^{49}CO_2$(C_{1-6} alquil), CO_2(C_{1-6} alquil), C(O)(C_{1-6} alquil), C(O)heterociclil, heteroaril, (C_{1-6} alquil)C(O)$NR^{53}R^{54}$, (C_{1-6} alquil)C(O)$NR^{55}R^{56}$, (C_{1-6} alquil)C(O)heterociclil o heterociclil;
R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} son, independientemente, C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi o C_{1-6} alcoxi}, CH_2(C_{2-6} alquenil), fenil {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, NH(C_{1-4} alquil), N(C_{1-4} alquil)$_2$, $S(O)_2$(C_{1-4} alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$(C_{1-4} alquil), $S(O)_2N$(C_{1-4} alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, C(O)NH(C_{1-4} alquil), C(O)N(C_{1-4} alquil)$_2$, CO_2H, CO_2(C_{1-4} alquil), NHC(O)(C_{1-4} alquil), $NHS(O)_2$(C_{1-4} alquil), C(O)(C_{1-4} alquil), CF_3 u OCF_3} o heteroaril {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, NH(C_{1-4} alquil), N(C_{1-4} alquil)$_2$, $S(O)_2$(C_{1-4} alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH$(C_{1-4} alquil), $S(O)_2N$(C_{1-4} alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, C(O)NH(C_{1-4} alquil), C(O)N(C_{1-4} alquil)$_2$, CO_2H, CO_2(C_{1-4} alquil), NHC(O)(C_{1-4} alquil), $NHS(O)_2$(C_{1-4} alquil), C(O)(C_{1-4} alquil), CF_3 u OCF_3};
R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} también pueden ser hidrógeno;
R^{50} es hidrógeno o C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por $NR^{51}R^{52}$);
R^{30}, R^{32}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{40}, R^{42}, R^{44} o R^{48} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{3-7} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi) o $NR^{45}R^{46}$), C_{3-7} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi(C_{1-6} alquil)) o heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil);
R^{29}, R^{31}, R^{33}, R^{35}, R^{37}, R^{39}, R^{41}, R^{43}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{49}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55} y R^{56} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;
o un N-óxido de este; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000061

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/80 C07D401/12 C07D471/04 C07D471/08 C07D519/00
A61K31/519 A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/004958 A (ASTRAZENECA AB [SE]; LISIUS ANNEA [SE]; NIKITIDIS GRIGORIOS [SE]; SJOE) 11 January 2007 (2007-01-11) Abstract; claims; examples.	1-17
P,X	WO 2007/108750 A (ASTRAZENECA AB [SE]; AUSTIN RUPERT [GB]; BONNERT ROGER [GB]; HUNT FRAS) 27 September 2007 (2007-09-27) Abstract; claims; examples.	1-17

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 July 2008	07/08/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Weisbrod, Thomas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000061

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LOWE, J. A. ET AL.: "Structure-Activity Relationship of Quinazolinedione Inhibitors of Calcium-Independent Phosphodiesterase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 34, no. 2, 1991, pages 624-628, XP003003222 ISSN: 0022-2623	17
A	Page 624, scheme 1: compounds 1, 3, 4; page 626, right column, preparation of compound 1b.	1-16
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002477479 Database accession no. 388408 (BRN)	17
A	The whole document, e.g. reactions 2 of 4 and 3 of 4. & J. MED. CHEM., vol. 33, no. 10, 1990, pages 2697-2706,	1-16
A	WO 93/19068 A (SYNTEX INC [US]) 30 September 1993 (1993-09-30) cited in the application Abstract; claims; examples.	1-17
A	MARTIN, T. J.: "PDE4 INHIBITORS - A REVIEW OF THE RECENT PATENT LITERATURE" IDRUGS, CURRENT DRUGS LTD, GB, vol. 4, no. 3, 2001, pages 312-338, XP008006266 ISSN: 1369-7056 the whole document	1-17
A	ODINGO, J. O.: "Inhibitors of PDE4: A review of recent patent literature" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 15, no. 7, 2005, pages 773-787, XP002413778 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002489032 Database accession no. 415896, 479775, 410392 (BRNs) abstract & FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, vol. 26, 1971, pages 844-845,	17

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000061

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002489033 Database accession no. 417267, 484686 (BRNs) abstract & ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA, vol. 24, 1967, pages 113-117, -----	17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002489034 Database accession no. 6423185, 6424485, 6396315, 6400301 (BRNs) abstract & J. MED. CHEM., vol. 31, no. 11, 1988, pages 2108-2121, -----	17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002489035 Database accession no. 619160 (BRN) abstract & J. MED. CHEM., vol. 10, 1967, pages 954-955, -----	17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002489036 Database accession no. 210425 (BRN) abstract & J. AM. CHEM. SOC., vol. 80, 1958, pages 421-425, -----	17
X	DE 22 57 203 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 30 May 1973 (1973-05-30) Claim 1; examples 20, 23. -----	17
X	US 3 838 156 A (BRUNDAGE R ET AL) 24 September 1974 (1974-09-24) Example 2. -----	17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002489037 Database accession no. 4403671, 4407611 (BRNs) abstract & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 17, 1980, pages 235-240, -----	17

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/000061

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002489038 Database accession no. 513419 (BRN) abstract & HOPPE-SEYLER'S ZEITSCHR. PHYSIOL. CHEM., vol. 322, 1960, pages 164-172, -----	17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002489039 Database accession no. 609165, 610600 (BRNs) abstract & J. CHEM. SOC., 1961, page 4418, -----	17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002489040 Database accession no. 674620, 806392 (BRNs) abstract & J. MED. CHEM., vol. 19, 1976, pages 262-275, -----	17
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002489041 Database accession no. 10462500 (BRN) abstract & J. ORG. CHEM., vol. 71, no. 10, 2006, pages 4021-4023, -----	17
X	WO 2005/086656 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]; RUDOLPH JOACHIM [US]; WICKENS PHILIP) 22 September 2005 (2005-09-22) Claim 1; examples, e.g. nos. 1, 8-9, 17-18, 28-36. -----	17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2008/000061

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/GB2008 /000061

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-16 (complete), 17 (part)

relating to compounds (I) and intermediates according to claim 17 except those of formula (V).

---

2. claim: 17 (part)

relating to intermediates (V).

1B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2008/000061

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2007004958	A	11-01-2007	AR	057433 A1	05-12-2007
			FP	1922318 A1	21-05-2008
			UY	29648 A1	28-02-2007
WO 2007108750	A	27-09-2007	AR	060046 A1	21-05-2008
			UY	30228 A1	31-10-2007
WO 9319068	A	30-09-1993	AU	3918693 A	21-10-1993
			CA	2132297 A1	30-09-1993
			CN	1078470 A	17-11-1993
			EP	1770093 A1	04-04-2007
			EP	0631580 A1	04-01-1995
			FI	944305 A	16-09-1994
			HU	67552 A2	28-04-1995
			HU	9500114 A3	28-06-1995
			IL	105092 A	15-06-1998
			JP	3241384 B2	25-12-2001
			JP	7504676 T	25-05-1995
			MX	9301530 A1	31-01-1994
			NO	943456 A	16-09-1994
			NZ	251525 A	25-09-1996
			US	5264437 A	23-11-1993
			ZA	9301945 A	18-09-1994
DE 2257203	A1	30-05-1973	AU	4847172 A	02-05-1974
			BE	791474 A1	16-03-1973
			CA	969965 A1	24-06-1975
			FR	2160869 A1	06-07-1973
			GB	1406637 A	17-09-1975
			US	3907879 A	23-09-1975
US 3838156	A	24-09-1974	JP	49126681 A	04-12-1974
WO 2005086656	A	22-09-2005	AR	049418 A1	02-08-2006
			AU	2005220723 A1	22-09-2005
			BR	PI0508051 A	17-07-2007
			CA	2557527 A1	22-09-2005
			EP	1720863 A2	15-11-2006
			JP	2007525513 T	06-09-2007
			KR	20060124727 A	05-12-2006
			US	2005192294 A1	01-09-2005
			UY	28774 A1	31-08-2005

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 July 2008 (17.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/084223 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 213/80 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/000061

(22) International Filing Date: 10 January 2008 (10.01.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/884,454	11 January 2007 (11.01.2007)	US
60/941,749	4 June 2007 (04.06.2007)	US
60/952,047	26 July 2007 (26.07.2007)	US

(71) Applicant *(for all designated States except MG, US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant *(for MG only)*: **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1Y 6LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BONNERT, Roger, Victor** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **BURKAMP, Frank** [SE/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **COX, Rhona, Jane** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **DE SOUSA, Simon** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **DICKINSON, Mark** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **HUNT, Simon, Fraser** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **MEGHANI, Premji** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **PIMM, Austen** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **SANGANEE, Hitesh, Jayantilal** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agent: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

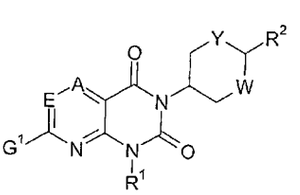
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
2 October 2008

(54) Title: CHEMICAL COMPOUNDS 637: PYRIDOPYRIMIDINEDIONES AS PDE4 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound of a formula (I), wherein the variables are defined herein; to a process for preparing such a compound; and to the use of such a compound in the treatment of a PDE4 mediated disease state.

WO 2008/084223 A3

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing *(day/month/year)*
22 May 2009 (22.05.2009)

Applicant's or agent's file reference
102637-1 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2008/000061

International filing date *(day/month/year)*
10 January 2008 (10.01.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
MEGHANI, Premji
AstraZeneca R & D Charnwood
Bakewell Road
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH
United Kingdom

State of Nationality: GB
State of Residence: GB
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
MEGHANI, Premji
AstraZeneca Intellectual Property
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

State of Nationality: GB
State of Residence: GB
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Authorized officer
Nair Arunkumar
e-mail pt01.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 01

21

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing *(day/month/year)*	
22 May 2009 (22.05.2009)	
Applicant's or agent's file reference: 102637-1 WO	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No.: PCT/GB2008/000061	International filing date *(day/month/year)*: 10 January 2008 (10.01.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BURKAMP, Frank AstraZeneca R & D Charnwood Bakewell Road Loughborough, Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	SE	GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BURKAMP, Frank AstraZeneca R&D Lund SE-221 87 Lund Sweden	SE	SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

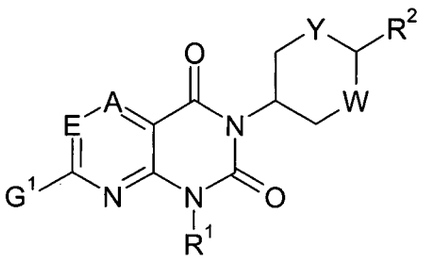
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Nair Arunkumar
Facsimile No. +41 22 338 87 40	e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

22

COMPUESTOS QUÍMICOS 637: PIRIDOPIRIMIDINDIONAS COMO INHIBIDORES DE PDE4

RESUMEN –OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

donde las variables son definidas aquí; un proceso para preparar tal compuesto; y el uso de tal compuesto en el tratamiento de un estado de enfermedad mediado por la pde4.

COMPUESTOS QUÍMICOS 637: PIRIDOPIRIMIDINDIONAS COMO INHIBIDORES DE PDE4

La presente invención se relaciona con los derivados de piridopirimidina que tienen actividad farmacéutica, con los procesos para preparar tales derivados, con las composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados y con el uso de tales derivados como agentes terapéuticos activos.

Los derivados de piridopirimidina farmacéuticamente activos son divulgados en EP–A–0260817, WO 98/02162, WO 93/19068, WO 00/45800 y WO 2007/101213.

Las 1,4–dihidro–1,8–naftiridinas farmacéuticamente activas son divulgadas en WO 2007/050576, WO 2004/105698, US 2004/0102472, WO 2004/048374, WO 2004/047836, WO 02/094823 y WO 99/07704.

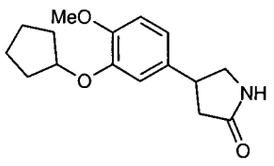
Las fosfodiesterasas (PDE) trabajan mediante la conversión de cAMP o cGMP a AMP y GMP, o las formas nucleotídicas inactivas incapaces de activar las vías de señalización aguas abajo. La inhibición de las PDE conduce a la acumulación de cAMP o cGMP, y la activación posterior de las vías aguas abajo. Las PDE comprenden una gran familia de segundos mensajeros con 11 familias y más de 50 isoformas. Además las variantes de empalme han sido descritas para cada isoforma. Las PDE pueden ser cAMP–específica (PDE4, 7, 8, 10), cGMP específica (PDE5, 6, 9) o tener especificidad dual (PDE1, 2, 3, 11).

La cAMP es generada a partir de la ATP en la hojuela interior de la membrana plasmática a través de la acción del adenilato ciclasa regulado por GPCR. Una vez que la cAMP es generada, la única forma de terminar la señal es a través de la acción de la fosfodiesterasa, degradando la cAMP en 5'–AMP. Las concentraciones aumentadas de cAMP son traducidas en respuestas celulares principalmente mediante la activación de la proteína quinasa (PKA) dependiente de cAMP. La actividad específica de PKA es en parte regulada por la localización subcelular de la PKA, la cual limita la fosforilación de la PKA a los sustratos en su vecindad más próxima. Los eventos aguas abajo provocados por la activación de la PKA parecen pobremente elucidados e incluyen muchos componentes en la iniciación de las cascadas de señalización. Las PDE4 han mostrado tener funciones abundantes en la regulación de la desensibilización celular, adaptación, interferencia de la señal, compartimentación de cAMP y lazos de retorno, y son mejores reguladores de la homoestasia de cAMP.

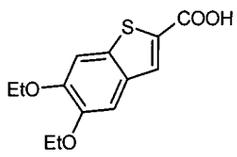
La función fisiológica implicada para niveles de cAMP elevados incluye: 1) supresión amplia de la actividad de muchas células inmunocompetentes; 2) inducción de la relajación del músculo liso de las vías respiratorias; 3) supresión de la mitogénesis del músculo liso; y, 4) tiene efectos moduladores beneficiosos en la actividad de los nervios pulmonares.

Se ha encontrado que la PDE4 es la familia de isoenzima que metaboliza cAMP predominante en las células inmunes e inflamatorias y, junto con la familia PDE3, un mayor contribuyente del metabolismo de cAMP en el músculo liso de las vías respiratorias.

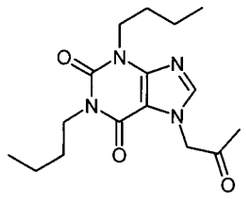
Durante las dos últimas décadas se ha prestado una significativa atención al desarrollo de los inhibidores selectivos de la PDE4 para el tratamiento de trastornos inflamatorios e inmunes incluyendo el asma, rinitis, bronquitis, COPD, artritis y psoriasis. Un número de compuestos (por ejemplo rolipram, tibenelast y denbufilina) han sido reportados teniendo efectos impresionantes en modelos animales de inflamación, especialmente la inflamación pulmonar



Rolipram

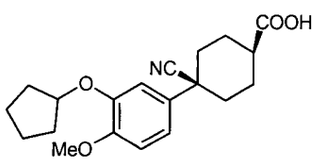


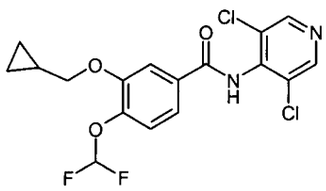
Tibenelast

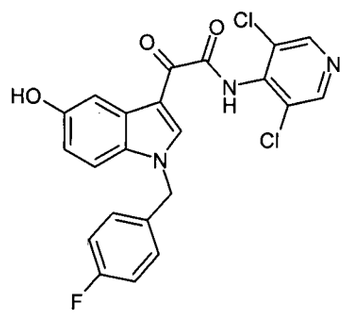


Denbufilina

Desafortunadamente la utilidad clínica de estos inhibidores ha sido limitada por los efectos secundarios relacionados con la PDE4, que incluyen náusea, vómito y secreción de ácido gástrico. Recientemente una segunda generación de inhibidores de la PDE4 (por ejemplo cilomilast, roflumilast y AWD 12–281) ha sido descrita teniendo un riesgo significativamente reducido de efectos secundarios eméticos en modelos animales de emesis, proporcionando así el potencial de una proporción terapéutica aumentada.



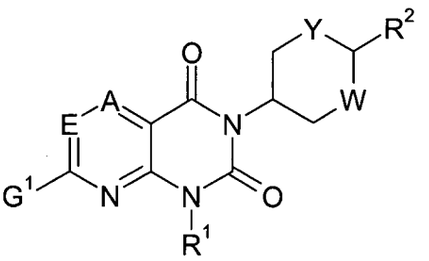




Cilomilast Roflumilast AWD 12–281

La presente invención divulga nuevos derivados de piridopirimidina que son inhibidores de la PDE4 humana y son por lo tanto útiles en terapia.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

donde:

A es N o CA^1;

E es N o CE^1;

W es $(CH_2)_n$;

Y es $(CH_2)_p$;

n y p son, independientemente 0 ó 1;

R^1 es aril o heteroaril cualquiera de los cuales es sustituido por uno o más de CO_2H, aril, heteroaril, $(C_{1-6}$ alquil$)NR^{39}R^{40}$, C(O)NHaril, C(O)N(C_{1-6} alquil)(aril(C_{1-6} alquil)), C(O)NHheteroaril, C(O)NHheterociclil, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$, $C(O)NH(CH_2)_vNHCO_2(C_{1-6}$ alquil), C(O)NH((C_{1-4} alquil)aril), C(O)N(C_{1-4} alquil)((C_{1-4} alquil)aril), (C_{1-6} alquil)NHC(O)(C_{1-6} alcoxi), heterociclil(C_{1-4} alcoxi), CH=CH(aril), C.C(aril), aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril); y cualquiera de los cuales puede ser además opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, S(O)(C_{1-4} alquil), $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil) o $CO_2(C_{1-4}$ alquil);

o R^1 es aril(C_{1-4} alquil) o heteroaril(C_{1-4} alquil) cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, S(O)(C_{1-4} alquil), $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), C(O)NHaril, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$, $C(O)NH(CH_2)_vNHCO_2(C_{1-6}$ alquil), aril, heteroaril, CH=CH(aril), C.C(aril), CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril);

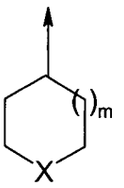
o R^1 es C_{5-7} cicloalquil opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-4} alquil, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), aril o heteroaril;

o R^1 es C_{1-10} alquil;

o R^1 es C_{1-6} alquil sustituido por $NR^{47}R^{48}$;

o R^1 es heterociclil opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, aril o heteroaril;

a condición de que R^1 no sea:



donde:

X es S, S(O) o $S(O)_2$; y m es 0 ó 1;

donde los sustituyentes aril o heteroaril de R^1 son opcionalmente sustituidos por halógeno, ciano, hidroxi, SH, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C(O)H, C_{1-6} alquiltio, $S(O)(C_{1-6}$ alquil), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NR^{41}R^{42}$, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{29}R^{30}$, $NHC(O)O(C_{1-6}$ alquil), $OS(O)_2(C_{1-6}$ alquil) o heterociclil), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{35}R^{36}$ o heterociclil), C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{37}R^{38}$ o heterociclil) o heterociclil;

v es 1, 2, 3 ó 4;

R^2 es $NR^{50}C(O)R^3$ o NR^4R^5;

R^3 es C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NR^7R^8, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heterociclil o $C(O)(C_{1-4}$ alquil)fenil}, aril, heteroaril, C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquil(C_{1-4} alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), aril(C_{1-4} alcoxi), aril(C_{1-4} alquiltio), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), NHC(O)heteroaril o $NHC(O)R^6$}, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, $NR^{43}R^{44}$ o C_{1-6} alquil, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, amino, aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), heterociclil o $C(O)(C_{1-4}$ alquil)fenil}, aril(C_{1-4} alquil) {sustituido por amino(C_{1-4} alquil)}, aril o heteroaril;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por aril o heteroaril), aril o heteroaril;

R^5 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, aril, ariloxi, fenil(C_{1-6} alcoxi), heteroaril, C_{3-10} cicloalquil, CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NHC(O)O(C_{1-6}$ alquil) o $NHC(O)R^6$), C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-6} alquil, fenil, fenil(C_{1-6} alquil), heteroaril o heteroaril(C_{1-6}

alquil)), heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, $C(O)NH_2$ o fenil(C_{1-6} alquil)), aril o heteroaril;

R^6 es C_{1-6} alquil o fenil;

R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil o fenil(C_{1-4} alquil);

las mitades fenil, aril y heteroaril anteriores de R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son, independientemente, opcionalmente sustituidas por: halógeno, ciano, nitro, hidroxi, $S(O)_qR^9$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{15}$, $NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $S(O)_2NR^{19}R^{20}$, $NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $C(O)NR^{23}R^{24}$, $C(O)R^{25}$, CO_2R^{26}, $NR^{27}CO_2R^{28}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{1-6} alquil, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} haloalquil, C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alquil, amino(C_{1-4} alquil), di(C_{1-6})alquilamino(C_{1-6})alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil(C_{1-6} alcoxi), heterociclil(C_{1-6} alcoxi), C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alcoxi, amino(C_{1-4} alcoxi), C_{1-4} alquilamino(C_{1-4} alcoxi) (el cual es opcionalmente sustituido por fenil), di(C_{1-4} alquil)amino(C_{1-4} alcoxi), C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-10} cicloalquil (el cual es opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil o oxo), metilenodioxi, difluorometilenodioxi, heterociclil, heterociclil(C_{1-4} alquil), fenil, fenil(C_{1-4})alquil, fenoxi, feniltio, fenil(C_{1-4})alcoxi, heteroaril, heteroaril(C_{1-4})alquil, heteroariloxi o heteroaril(C_{1-4})alcoxi; donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril inmediatamente anteriores son opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxi, nitro, $S(O)_r(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3;

A^1, E^1 y G^1 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3 u OCF_3;

q y r son, independientemente, 0, 1 ó 2;

a menos que se indique lo contrario el heterociclil es opcionalmente sustituido por OH, C_{1-6} alquil, C_{3-7} cicloalquil, $NR^{31}R^{32}$, (C_{1-6} alquil)OH o (C_{1-6} alquil)$NR^{33}R^{34}$, $NR^{49}CO_2(C_{1-6}$ alquil), $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $C(O)(C_{1-6}$ alquil), C(O)heterociclil, heteroaril, (C_{1-6} alquil)$C(O)NR^{53}R^{54}$, (C_{1-6} alquil)$C(O)NR^{55}R^{56}$, (C_{1-6} alquil)C(O)heterociclil o heterociclil;

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} son, independientemente, C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi o C_{1-6} alcoxi}, $CH_2(C_{2-6}$ alquenil), fenil {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil),

$NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3} o heteroaril {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3};

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} también pueden ser hidrógeno;

R^{50} es hidrógeno o C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por $NR^{51}R^{52}$);

R^{30}, R^{32}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{40}, R^{42}, R^{44} o R^{48} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{3-7} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi) o $NR^{45}R^{46}$), C_{3-7} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi(C_{1-6} alquil)) o heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil);

R^{29}, R^{31}, R^{33}, R^{35}, R^{37}, R^{39}, R^{41}, R^{43}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{49}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55} y R^{56} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;

o un N-óxido de este; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (tales como enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos o tautómeros). La presente invención cubre todos dichos isómeros y mezclas de los mismos en todas las proporciones. Las formas enantioméricamente puras son particularmente deseadas. Cuando está en forma cristalina sólida un compuesto de la fórmula (I) puede estar en forma de un co–cristal con otra entidad química y la invención abarca todos esos co–cristales.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) incluye una sal preparada a partir de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable, tal como una base orgánica o inorgánica. Una sal derivada de una base inorgánica es, por ejemplo, una sal de aluminio, calcio, potasio, magnesio, sodio o zinc. Una sal derivada de una base orgánica es, por ejemplo, una sal de una amina primaria, secundaria o terciaria, tales como arginina, betaína, benzatina, cafeína, colina, cloroprocaina, ciclopropaina, N',N'–dibenciletilenodiamina, dietanolamina, dietilamina, 2–dietil–aminoetanol, 2–dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N–etil–morfolina, N–etil piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, meglumina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, butilamina

terciaria, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina o tanolamina.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) también incluye una sal de amonio cuaternario, por ejemplo cuando un grupo amina en un compuesto de la fórmula (I) reacciona con un C_{1-10} alquil haluro (por ejemplo un cloruro, bromuro o yoduro) para formar una sal de amonio cuaternario.

Una sal farmacéuticamente aceptable también incluye una sal de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, tales como un ácido carboxílico o sulfónico, por ejemplo: un acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, butirato, canforato, canforsulfonato (tal como la sal del ácido [(1S,4R)–7,7–dimetil–2–oxobiciclo[2.2.1]hept–1–il]metanosulfónico), camsilato, citrato, p–clorobencenosulfonato, ciclopentato, 2,5–diclorobesilato, digluconato, edisilato (etano–1,2–disulfonato o etano–1–(ácido sulfónico)–2–sulfonato), esilato, etanosulfonato, fumarato, formato, 2–furoato, 3–furoato, gluconato, glucoheptanato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, heptanoato, hexanoato, hipurato, 2–hidroxietano sulfonato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato, 2–naftalenosulfonato, napadisilato (naftaleno–1,5–disulfonato o naftaleno–1–(ácido sulfónico)–5–sulfonato), nicotinato, oleato, orotato, oxalato, pantotenato, pamoato, pamoico, pectinato, 3–fenilpropionato, pivalato, propionato, pivolato, piruvato, sacarinato, salicilato, estearato, succinato, tartrato, p–toluenosulfonato, ácido transcinámico, trifluoroacetato, xinafoato, xinofolato, xilato (p–xileno–2–ácido sulfónico), undecanoato, 2–mesitilenosulfonato, 2–naftalenosulfonato, D–mandelato, L–mandelato, 2,5–diclorobencenosulfonato, cinamato o benzoato; o una sal de un ácido inorgánico tal como una sal de hidrobromuro, hidrocloruro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, fosfato o sulfonato. En otro aspecto de la invención la estequiometria de la sal es, por ejemplo, una semisal, o una mono– o di–sal o tri–sal.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) puede ser preparada *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto, o separadamente reaccionando el compuesto o el N–óxido con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada.

En un aspecto de la invención las sales de adición ácidas son, por ejemplo, un hidrocloruro, dihidrocloruro, hidrobromuro, fosfato, sulfato, acetato, diacetato, fumarato, maleato, malonato, succinato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*–toluenosulfonato,

canforsulfonato (tal como la sal del ácido [(1S,4R)–7,7–dimetil–2–oxobiciclo[2.2.1]hept–1–il]metano sulfónico). Una sal de adición ácida alternativa es una sal de trifluoroacetato.

Como alternativa, una sal adecuada puede ser una sal de amonio cuaternario formada por la reacción de un grupo amina primaria, secundaria o terciaria en un compuesto de la fórmula (I) con, por ejemplo, un C_{1-6} alquil haluro (tales como metil yoduro o metil bromuro).

Los compuestos de la invención pueden existir como solvatos (tal como hidratos) y la presente invención cubre todos dichos solvatos.

El halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. El halógeno es, por ejemplo, fluoro o cloro.

Las mitades alquil son de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metil, etil, n–propil, iso–propil o tert–butil. El haloalquil es, por ejemplo C_2F_5, CF_3 o CHF_2. El alcoxi es, por ejemplo, metoxi o etoxi; y el haloalcoxi es, por ejemplo OCF_3 o $OCHF_2$.

El alquenil es, por ejemplo, vinil o prop–2–enil. El alquinil es, por ejemplo, propargil.

El cicloalquil es un sistema de anillos mono o bicíclico el cual es saturado o insaturado pero no aromático. Este es, por ejemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil o biciclo[3.1.1]heptenil. El C_{3-7} cicloalquil(C_{1-4} alquil) es, por ejemplo, ciclopentilCH_2. El cicloalquiloxi es, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi. El cicloalquilalcoxi es, por ejemplo, (ciclopropil)metoxi o 2–(ciclopropil)etoxi.

El heterociclil es un anillo de 5 ó 6miembros no aromático opcionalmente fusionado a uno o más otros anillos no aromáticos y opcionalmente fusionado a un anillo de benceno, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclil es, por ejemplo, azetidinil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, isoindolil, morfolinil, 3,8–diazabiciclo[3.2.1]octil, 8–azabiciclo[2.2.2]octil, 2–oxa–6–azabiciclo[5.4.0]undeca–7,9,11–trienil, 7–oxa–10–azabiciclo[4.4.0]deca–1,3,5–trienil, 6–tia–1,4–diazabiciclo[3.3.0]octa–4,7–dienil, tetrahidropiranil, azabiciclo[3.2.1]octil, 1,2,3,4–tetrahidroquinolinil, 1,4–diazepinil, quinuclidinil, 9–oxa–2,8–diazaspiro[4.4]non–7–enil, 1,2–dihidroquinazolinil, 2,4,10–triazabiciclo[4.4.0]deca–1,3,5,8–tetraenil o 2–oxa–5–aza–biciclo[4.4.0]deca–7,9,11–trienil. Otros ejemplos de heterociclil incluyen azepinil, homopiperazinil, tiomorfolinil, 1,4–oxazepinil o 1–azabiciclo[2.2.2]octil. Aún otros ejemplos de heterociclil incluyen

homomorfolinil, 1,4'–bipiperidinil, 4'–morfolina–4–piperidinil, 4–pirrolidin–1–ilpiperidinil o homomorfolinil.

El hidroxialquil es, por ejemplo, CH_2OH; C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alquil es, por ejemplo CH_3OCH_2; y, C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alcoxi es, por ejemplo, CH_3OCH_2O. El dialquilaminoalquil es, por ejemplo $(CH_3)_2NCH_2$ o $(CH_3)(CH_3CH_2)NCH_2$. El amino(C_{1-4} alquil) es, por ejemplo, CH_2NH_2. El amino(C_{1-4} alcoxi) es, por ejemplo, OCH_2NH_2. El C_{1-4} alquilamino(C_{1-4} alcoxi) es, por ejemplo, CH_3NHCH_2O.

El aril es, por ejemplo, fenil o naftil. En un aspecto aril es fenil. El aril(C_{1-4} alquil) es, por ejemplo, bencil. El aril(C_{1-4} alcoxi) es, por ejemplo, fenilmetoxi. El aril (C_{1-4} alquiltio) es, por ejemplo, fenilCH_2S.

El heteroaril es, por ejemplo, un anillo de 5 ó 6 miembros aromático, opcionalmente fusionado a uno o más otros anillos (los cuales pueden ser carbocíclicos o heterocíclicos, y aromáticos o no aromáticos), que comprende al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre; o un N–óxido de este, o un S–óxido o S–dióxido de este. El heteroaril es, por ejemplo, furil, tienil (también conocido como tiofenil), pirrolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, imidazolil, [1,2,3]–tiadiazolil, [1,2,4]–triazolil, [1,2,3]–triazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, indolil, benzo[b]furil (también conocido como benzfuril), benz[b]tienil (también conocido como benztienil o benztiofenil), indazolil, benzimidazolil, 1,2,3–benztriazolil, benzoxazolil, 1,3–benztiazolil, 1,2,3–benzotiadiazolil, tieno[3,2–b]piridin–6–il, 1,2,3–benzoxadiazolil, benzo[1,2,3]tiadiazolil, 2,1,3–benzotiadiazolil, benzofurazan (también conocido como 2,1,3–benzoxadiazolil), quinoxalinil, una pirazolopiridina (por ejemplo 1H–pirazolo[3,4–b]piridinil o pirazolo[1,5–a]piridinil), una imidazopiridina (por ejemplo imidazo[1,2–a]piridinil o imidazo[1,2–a]–5,6,7,8–tetrahidropiridinil), una dihidropirido[2,3–d]pirimidina (por ejemplo 1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidinil), quinolinil, isoquinolinil, un naftiridinil (por ejemplo [1,6]naftiridinil, [1,7]naftiridinil o [1,8]naftiridinil), 1,2,3–tiadiazolil, 1H–pirrolo[2,3–b]piridinil, tieno[2,3–b]piridinil, tieno[2,3–b]pirazinil, [1,2,4]triazolo[1,5–a]pirimidinil o 6,7–dihidro–5H–[1,3]tiazolo[3,2–a]pirimidinil; o un N–óxido de este, o un S–óxido o un S–dióxido de este. Un ejemplo adicional de heteroaril es 4,5,6,7–tetrahidrobenzfuril.

En un aspecto de la invención el heteroaril es, por ejemplo, pirrolil, tiazolil, pirazolil, imidazolil, [1,2,4]–triazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, indolil, indazolil, benzimidazolil, quinoxalinil, a pirazolopiridina (por ejemplo 1H–pirazolo[3,4–b]piridinil o pirazolo[1,5–a]piridinil), una imidazopiridina (por ejemplo imidazo[1,2–

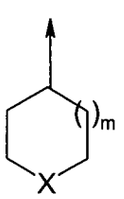
a]piridinil o imidazo[1,2–a]–5,6,7,8–tetrahidropiridinil), una dihidropirido[2,3–d]pirimidina (por ejemplo 1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidinil), quinolinil, isoquinolinil, a naftiridinil (por ejemplo [1,6]naftiridinil, [1,7]naftiridinil o [1,8]naftiridinil), 1H–pirrolo[2,3–b]piridinil o [1,2,4]triazolo[1,5–a]pirimidinil; o un N–óxido de este.

NHC(O)Heteroaril es, por ejemplo, NHC(O)piridinil. Heteroaril(C_{1-4} alquil) es, por ejemplo, piridinilCH_2.

Opcionalmente sustituida es, por ejemplo, una mitad no sustituida o una mitad que porta 1, 2 ó 3 sustituyentes.

En un aspecto particular la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), donde: A es N o CA^1; E es N o CE^1; W es $(CH_2)_n$; Y es $(CH_2)_p$; n y p son, independientemente 0 ó 1; R^1 es aril o heteroaril cualquiera de los cuales es sustituido por uno o más de CO_2H, aril, heteroaril, (C_{1-6} alquil)$NR^{39}R^{40}$, C(O)NHaril, C(O)N(C_{1-6} alquil)(aril(C_{1-6} alquil)), C(O)NHheteroaril, C(O)NHheterociclil, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$, $C(O)NH(CH_2)_vNHCO_2$(C_{1-6} alquil), C(O)NH((C_{1-4} alquil)aril), heterociclil(C_{1-4} alcoxi), CH=CH(aril), C.C(aril), aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril); y cualquiera de los cuales puede ser adicionalmente opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, S(O)(C_{1-4} alquil), $S(O)_2$(C_{1-4} alquil) o CO_2(C_{1-4} alquil); o R^1 es aril(C_{1-4} alquil) o heteroaril(C_{1-4} alquil) cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, S(O)(C_{1-4} alquil), $S(O)_2$(C_{1-4} alquil), CO_2H, CO_2(C_{1-4} alquil), C(O)NHaril, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$, $C(O)NH(CH_2)_vNHCO_2$(C_{1-6} alquil), aril, heteroaril, CH=CH(aril), C.C(aril), CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril); o R^1 es C_{5-7} cicloalquil opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-4} alquil, CO_2H, CO_2(C_{1-4} alquil), aril o heteroaril; o R^1 es C_{1-6} alquil sustituido por $NR^{47}R^{48}$; o R^1 es heterociclil opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, aril o heteroaril;

a condición de que R^1 no sea:



donde: X es S, S(O) o $S(O)_2$; y m es 0 ó 1;

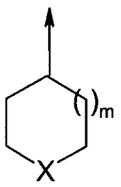
donde los sustituyentes aril o heteroaril de R^1 son opcionalmente sustituidos por halógeno, ciano, hidroxi, SH, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C(O)H, C_{1-6} alquiltio, S(O)(C_{1-6}

alquil), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NR^{41}R^{42}$, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{29}R^{30}$ o heterociclil), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{35}R^{36}$ o heterociclil), C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido halógeno, OH, CO_2H, $NR^{37}R^{38}$ o heterociclil) o heterociclil; v es 1, 2, 3 ó 4; R^2 es $NR^{50}C(O)R^3$ o NR^4R^5; R^3 es C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NR^7R^8, heterociclil (opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heterociclil o $C(O)(C_{1-4}$ alquil)fenil), aril, heteroaril, C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquil(C_{1-4} alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), aril(C_{1-4} alcoxi), aril(C_{1-4} alquiltio), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), NHC(O)heteroaril o $NHC(O)R^6$}, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, $NR^{43}R^{44}$ o C_{1-6} alquil}, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, amino, aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), heterociclil o $C(O)(C_{1-4}$ alquil)fenil}, aril(C_{1-4} alquil) {sustituido por amino(C_{1-4} alquil)}, aril o heteroaril; R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por aril o heteroaril), aril o heteroaril; R^5 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, aril, ariloxi, fenil(C_{1-6} alcoxi), heteroaril, C_{3-10} cicloalquil, CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NHC(O)O(C_{1-6}$ alquil) o $NHC(O)R^6$), C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-6} alquil, fenil, fenil(C_{1-6} alquil), heteroaril o heteroaril(C_{1-6} alquil)), heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, $C(O)NH_2$ o fenil(C_{1-6} alquil)), aril o heteroaril; R^6 es C_{1-6} alquil o fenil; R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil o fenil(C_{1-4} alquil); las mitades fenil, aril y heteroaril anteriores de R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son, independientemente, opcionalmente sustituidas por: halógeno, ciano, nitro, hidroxi, $S(O)_qR^9$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{15}$, $NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $S(O)_2NR^{19}R^{20}$, $NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $C(O)NR^{23}R^{24}$, $C(O)R^{25}$, CO_2R^{26}, $NR^{27}CO_2R^{28}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} haloalquil, C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alquil, amino(C_{1-4} alquil), di(C_{1-6})alquilamino(C_{1-6})alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alcoxi, amino(C_{1-4} alcoxi) o C_{1-4} alquilamino(C_{1-4} alcoxi) (el cual es opcionalmente sustituido por fenil), C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-10} cicloalquil (el cual es opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil o oxo), metilenodioxi, difluorometilenodioxi, heterociclil, heterociclil(C_{1-4} alquil), fenil, fenil(C_{1-4})alquil, fenoxi, feniltio, fenil(C_{1-4})alcoxi, heteroaril, heteroaril(C_{1-4})alquil, heteroariloxi o heteroaril(C_{1-4})alcoxi; donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril inmediatamente anteriores son opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxi, nitro, $S(O)_r(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$

alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3; A^1, E^1 y G^1 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3 u OCF_3; q y r son, independientemente, 0, 1 ó 2; a menos que sea declarado lo contrario el heterociclil es opcionalmente sustituido por OH, C_{1-6} alquil, $NR^{31}R^{32}$, (C_{1-6} alquil)OH o (C_{1-6} alquil)$NR^{33}R^{34}$, $NR^{49}CO_2(C_{1-6}$ alquil), $CO_2(C_{1-6}$ alquil), (C_{1-6} alquil)$C(O)NR^{53}R^{54}$ o heterociclil; R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} son, independientemente, C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi o C_{1-6} alcoxi}, $CH_2(C_{2-6}$ alquenil), fenil {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3} o heteroaril {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 OCF_3}; R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} también pueden ser hidrógeno; R^{50} es hidrógeno o C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por $NR^{51}R^{52}$); R^{30}, R^{33}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{40}, R^{42}, R^{44} o R^{48} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio o $NR^{45}R^{46}$), (C_{1-6} alquil)OH o heterociclil insustituido; R^{29}, R^{31}, R^{33}, R^{35}, R^{37}, R^{39}, R^{41}, R^{43}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{49}, R^{51}, R^{52}, R^{53} o R^{54} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil; o un N–óxido de este; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde: A es N o CA^1; E es N o CE^1; W es $(CH_2)_n$; Y es $(CH_2)_p$; n y p son, independientemente 0 ó 1; R^1 es aril o heteroaril cualquiera de los cuales es sustituido por uno o más de CO_2H, aril, heteroaril, (C_{1-6} alquil)$NR^{39}R^{40}$, C(O)NHaril, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$, $C(O)NH(CH_2)_vNHCO_2(C_{1-6}$ alquil), $C(O)NH(CH_2)_v$(aril(C_{1-4} alquil)), CH=CH(aril), C.C(aril), aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), CH=CH(aril), C.C(aril), CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril); y cualquiera de los cuales puede ser adicionalmente opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, $S(O)(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil) o $CO_2(C_{1-4}$ alquil); o R^1 es aril(C_{1-4} alquil) o heteroaril(C_{1-4} alquil) cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, $S(O)(C_{1-4}$

alquil), $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), C(O)NHaril, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$, $C(O)NH(CH_2)_vNHCO_2(C_{1-6}$ alquil), aril, heteroaril, CH=CH(aril), C.C(aril), CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril); R^1 es C_{5-7} cicloalquil opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-4} alquil, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), aril o heteroaril; o R^1 es heterociclil opcionalmente sustituido por aril o heteroaril; a condición de que R^1 no sea:



donde: X es S, S(O) o $S(O)_2$; y m es 0 ó 1; donde los sustituyentes aril o heteroaril de R^1 son opcionalmente sustituidos por halógeno, ciano, hidroxi, SH, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C(O)H, C_{1-6} alquiltio, $S(O)(C_{1-6}$ alquil), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NR^{41}R^{42}$, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{29}R^{30}$ o heterociclil), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{35}R^{36}$ o heterociclil) o C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido halógeno, OH, CO_2H, $NR^{37}R^{38}$ o heterociclil); v es 1, 2, 3 ó 4; R^2 es $NHC(O)R^3$ o NR^4R^5; R^3 es C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NR^7R^8, heterociclil (opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heterociclil o C(O)(C_{1-4} alquil)fenil), aril, heteroaril, C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquil(C_{1-4} alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), aril(C_{1-4} alcoxi), aril(C_{1-4} alquiltio), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), NHC(O)heteroaril o $NHC(O)R^6$}, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil {opcionalmente sustituido por hidroxil o C_{1-6} alquil}, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, amino, aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), heterociclil o C(O)(C_{1-4} alquil)fenil}, aril(C_{1-4} alquil) {sustituido por amino(C_{1-4} alquil)}, aril o heteroaril; R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por aril o heteroaril), aril o heteroaril; R^5 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, aril, ariloxi, fenil(C_{1-6} alcoxi), heteroaril, C_{3-10} cicloalquil, CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NHC(O)O(C_{1-6}$ alquil) o $NHC(O)R^6$), C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-6} alquil, fenil, fenil(C_{1-6} alquil), heteroaril o heteroaril(C_{1-6} alquil)), heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, $C(O)NH_2$ o fenil(C_{1-6} alquil)), aril o heteroaril; R^6 es C_{1-6} alquil o fenil; R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil o fenil(C_{1-4} alquil); las mitades fenil, aril y heteroaril anteriores de R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son, independientemente, opcionalmente sustituidas por: halógeno, ciano, nitro, hidroxi, $S(O)_qR^9$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{15}$, $NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $S(O)_2NR^{19}R^{20}$,

$NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $C(O)NR^{23}R^{24}$, $C(O)R^{25}$, CO_2R^{26}, $NR^{27}CO_2R^{28}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} haloalquil, C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alquil, amino(C_{1-4} alquil), di(C_{1-6})alquilamino(C_{1-6})alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alcoxi, amino(C_{1-4} alcoxi) o C_{1-4} alquilamino(C_{1-4} alcoxi) (el cual es opcionalmente sustituido por fenil), C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-10} cicloalquil (el cual es opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil o oxo), metilenodioxi, difluorometilenodioxi, heterociclil, heterociclil(C_{1-4} alquil), fenil, fenil(C_{1-4})alquil, fenoxi, feniltio, fenil(C_{1-4})alcoxi, heteroaril, heteroaril(C_{1-4})alquil, heteroariloxi o heteroaril(C_{1-4})alcoxi; donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril inmediatamente anteriores son opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxi, nitro, $S(O)_r$(C_{1-4} alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3; A^1, E^1 y G^1 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3 u OCF_3; q y r son, independientemente, 0, 1 ó 2; a menos que sea declarado lo contrario el heterociclil es opcionalmente sustituido por OH, C_{1-4} alquil, $NR^{31}R^{32}$, (C_{1-4} alquil)OH o (C_{1-4} alquil)$NR^{33}R^{34}$; R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} son, independientemente, C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi o C_{1-6} alcoxi}, $CH_2(C_{2-6}$ alquenil), fenil {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3} o heteroaril {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3}; R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} también pueden ser hidrógeno; R^{29}, R^{31}, R^{33}, R^{35}, R^{37}, R^{39} y R^{41} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil; R^{30}, R^{33}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{40} y R^{42} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil, (C_{1-6} alquil)OH o heterociclil insustituido; o un N–óxido de este; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde: A es N o CA^1; E es N o CE^1; W es $(CH_2)_n$; Y es $(CH_2)_p$; n y p son, independientemente 0 ó 1; R^1 es aril o heteroaril cualquiera de los cuales es sustituido por

CO_2H, C(O)NHfenil, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$, $C(O)NH(CH_2)_vNHCO_2(C_{1-6}$ alquil), $C(O)NH(CH_2)_v$(fenil(C_{1-4} alquil)), CH=CH(aril), C.C(aril), fenil(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), CH=CH(fenil), C.C(fenil), CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril); y cualquiera de los cuales puede ser adicionalmente opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, $S(O)(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil) o $CO_2(C_{1-4}$ alquil); o R^1 es aril(C_{1-4} alquil) o heteroaril(C_{1-4} alquil) cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, $S(O)(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), C(O)NHfenil, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$, $C(O)NH(CH_2)_vNHCO_2(C_{1-6}$ alquil), CH=CH(aril), C.C(aril), CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril); o R^1 es C_{5-7} cicloalquil opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-4} alquil, CO_2H o $CO_2(C_{1-4}$ alquil); donde los sustituyentes aril o heteroaril de R^1 son opcionalmente sustituidos por halógeno, ciano, hidroxi, SH, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C(O)H, C_{1-6} alquiltio, $S(O)(C_{1-6}$ alquil), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NR^{41}R^{42}$, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{29}R^{30}$ o heterociclil), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{35}R^{36}$ o heterociclil) o C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido halógeno, OH, CO_2H, $NR^{37}R^{38}$ o heterociclil); v es 1, 2, 3 ó 4; R^2 es $NHC(O)R^3$ o NR^4R^5; R^3 es C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NR^7R^8, heterociclil (opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heterociclil o $C(O)(C_{1-4}$ alquil)fenil), aril, heteroaril, C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquil(C_{1-4} alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), aril(C_{1-4} alcoxi), aril(C_{1-4} alquiltio), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), NHC(O)heteroaril o $NHC(O)R^6$}, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil {opcionalmente sustituido por hidroxil o C_{1-6} alquil}, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, amino, aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), heterociclil o $C(O)(C_{1-4}$ alquil)fenil}, aril(C_{1-4} alquil) {sustituido por amino(C_{1-4} alquil)}, aril o heteroaril; R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por aril o heteroaril), aril o heteroaril; R^5 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, aril, ariloxi, fenil(C_{1-6} alcoxi), heteroaril, C_{3-10} cicloalquil, CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NHC(O)O(C_{1-6}$ alquil) o $NHC(O)R^6$), C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-6} alquil, fenil, fenil(C_{1-6} alquil), heteroaril o heteroaril(C_{1-6} alquil)), heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, $C(O)NH_2$ o fenil(C_{1-6} alquil)), aril o heteroaril; R^6 es C_{1-6} alquil o fenil; R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil o fenil(C_{1-4} alquil); las mitades fenil, aril y heteroaril anteriores de R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son,

independientemente, opcionalmente sustituidas por: halógeno, ciano, nitro, hidroxi, $S(O)_qR^9$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{15}$, $NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $S(O)_2NR^{19}R^{20}$, $NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $C(O)NR^{23}R^{24}$, $C(O)R^{25}$, CO_2R^{26}, $NR^{27}CO_2R^{28}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} haloalquil, C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alquil, amino(C_{1-4} alquil), di(C_{1-6})alquilamino(C_{1-6})alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alcoxi, amino(C_{1-4} alcoxi) o C_{1-4} alquilamino(C_{1-4} alcoxi) (el cual es opcionalmente sustituido por fenil), C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-10} cicloalquil (el cual es opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil o oxo), metilenodioxi, difluorometilenodioxi, heterociclil, heterociclil(C_{1-4} alquil), fenil, fenil(C_{1-4})alquil, fenoxi, feniltio, fenil(C_{1-4})alcoxi, heteroaril, heteroaril(C_{1-4})alquil, heteroariloxi o heteroaril(C_{1-4})alcoxi; donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril inmediatamente anteriores son opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxi, nitro, $S(O)_r(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3; A^1, E^1 y G^1 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3 u OCF_3; q y r son, independientemente, 0, 1 ó 2; a menos que sea declarado lo contrario el heterociclil es opcionalmente sustituido por OH, C_{1-4} alquil, $NR^{31}R^{32}$, (C_{1-4} alquil)OH o (C_{1-4} alquil)$NR^{33}R^{34}$; R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} son, independientemente, C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi o C_{1-6} alcoxi}, $CH_2(C_{2-6}$ alquenil), fenil {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3} o heteroaril {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3}; R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} también pueden ser hidrógeno; R^{29}, R^{31}, R^{33}, R^{35}, R^{37}, R^{39} y R^{41} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil; R^{30}, R^{33}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{40} y R^{42} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil, (C_{1-6} alquil)OH o heterociclil insustituido; o un N–óxido de este; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde E es CE^1. Por ejemplo E es CF.

En otro aspecto A^1, E^1 y G^1 son, independientemente, hidrógeno o halógeno (por ejemplo fluoro).

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde E es CE^1. E^1 es, por ejemplo, hidrógeno o halógeno (tal como fluoro).

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde G^1 es hidrógeno o halógeno (tal como fluoro). Por ejemplo G^1 es hidrógeno.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde A es CH.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde n y p son ambos 1.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde A es CA^1; E es CE^1; W y Y son ambos CH_2; y G^1, A^1 y E^1 son, independientemente, hidrógeno o halógeno (tal como fluoro) (por ejemplo G^1 y A^1 son ambos hidrógeno, y E^1 es hidrógeno o fluoro (por ejemplo E^1 es fluoro)).

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es fenil {sustituido por fenil, CO_2H, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$ (donde v es 1, 2 ó 3), $C(O)NH(CH_2)_v$(fenil(C_{1-4} alquil)) (donde v es 1 ó 2), C.C–fenil, C.C–heteroaril o fenil(C_{1-4} alquil)}, C_{5-7} cicloalquil o fenil(C_{1-4} alquil) (tal como bencil); donde los anillos de fenil y heteroaril son opcionalmente sustituidos por halo (tal como fluoro), C_{1-4} alquil, CF_3, C_{1-4} alcoxi u OCF_3.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es fenil (sustituido por fenil, C.C–heteroaril, $C(O)NH(CH_2)_v$(fenil(C_{1-4} alquil)) (donde v es 1 ó 2) o fenil(C_{1-4} alquil) (tal como bencil donde los anillos de fenil y heteroaril son opcionalmente sustituidos por halo (tal como fluoro), C_{1-4} alquil, CF_3, C_{1-4} alcoxi u OCF_3.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es fenil sustituido por fenil {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, CH(O), CO_2H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquil($N(C_{1-4}$ alquil$)_2$), C_{1-4} alquil(NH_2), C_{1-4} alquil($NH(C_{1-4}$ alquil)), C_{1-4} hidroxialquil, CF_3, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquil(heterociclil) o C_{1-4} alquil$NHC(O)O(C_{1-4}$ alquil)} o heterociclil; y cualquier heterociclil es opcionalmente sustituido por hidroxi o C_{1-6} alquil.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es fenil sustituido por fenil {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, CH(O), CO_2H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquil($N(C_{1-4}$ alquil$)_2$), C_{1-4} alquil(NH_2), C_{1-4} alquil($NH(C_{1-4}$ alquil)), C_{1-4} hidroxialquil, CF_3, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquil(heterociclil) o C_{1-4} alquilNHC(O)O(C_{1-4} alquil)} o heterociclil.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es fenil sustituido por fenil {el cual es opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-4} alquil($NR^{60}R^{61}$) o C_{1-4} alquil(heterociclil)}; R^{60} y R^{61} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-4} hidroxialquil, C_{1-4} alcoxi(C_{1-4} alquil), C_{1-4} alquil (el cual es opcionalmente sustituido por NH_2, $NH(C_{1-4}$ alquil) o $N(C_{1-4}$ alquil$)_2$); y heterociclil es opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil, C(O) (C_{1-4} alquil), C_{1-4} hidroxialquil o C_{3-7} cicloalquil.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es fenil sustituido (por ejemplo en la posición 3) por fenil {el cual es opcionalmente sustituido (por ejemplo sustituido por 1 ó 2) por C_{1-4} alquil(heterociclil) [tal como CH_2(heterociclil)], C_{1-4} alcoxi sustituido por heterociclil [por ejemplo etoxi sustituido por heterociclil], hidroxi o (C_{1-4} alquil)$NH(C_{1-4}$ alquil)OH [tal como $(CH_2)_3NH(CH_2)_3OH$]}; donde el heterociclil es opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es fenil sustituido (por ejemplo en la posición 3) por fenil {el cual es opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil(heterociclil) [tal como CH_2(heterociclil)], C_{1-4} alcoxi sustituido por heterociclil [por ejemplo etoxi sustituido por heterociclil], o (C_{1-4} alquil)$NH(C_{1-4}$ alquil)OH [tal como $(CH_2)_3NH(CH_2)_3OH$]}.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es fenil sustituido por fenil (sustituido por C_{1-4} alquil(heterociclil) [tal como CH_2(heterociclil)] y opcionalmente sustituido además por hidroxi); el heterociclil siendo opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil.

En aún un aspecto adicional el heterociclil es, por ejemplo, 1,4–oxazepinil, 1,4–diazepanil, pirrolidinil, morfolinil, piperidinil o piperazinil, homopiperazinil, homomorfolinil, 1,4'–bipiperidinil.

En otro aspecto el heterociclil es, por ejemplo, pirrolidinil, morfolinil, piperidinil o piperazinil.

En aún otro aspecto el heterociclil es, por ejemplo, pirrolidinil, morfolinil, piperidinil o piperazinil, homopiperazinil, homomorfolinil, 1,4'–bipiperidinil.

En otro aspecto el heterociclil es, por ejemplo, morfolinil, piperidinil o piperazinil.

En aún otro aspecto el heterociclil es, por ejemplo, morfolinil, piperidinil o piperazinil homopiperazinil, homomorfolinil, 1,4'–bipiperidinil.

En un aspecto adicional el heterociclil es, por ejemplo, pirrolidinil o piperazinil.

En aún un aspecto adicional el heterociclil es, por ejemplo, pirrolidinil o piperazinil, homopiperazinil, homomorfolinil, 1,4'–bipiperidinil.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHC(O)R^3$; y R^3 es C_{1-4} alquil {sustituido por NR^7R^8, heterociclil o heteroaril}, C_{3-7} cicloalquil (opcionalmente sustituido por $NR^{43}R^{44}$) o heteroaril; donde R^7, R^8, R^{43} y R^{44} son como se definió anteriormente (por ejemplo estos son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil); el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por hidroxi, halo, C_{1-4} alquil, CF_3, C_{1-4} alcoxi, OCF_3, heterociclil (tal como pirrolidinil) o amino(C_{1-4} alquil).

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es NH_2 o $NHC(O)R^3$; y R^3 es C_{1-4} alquil {sustituido por NR^7R^8, heterociclil o heteroaril} o heteroaril; donde R^7 y R^8 son como se definió anteriormente; el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por hidroxi, halo, C_{1-4} alquil, CF_3, C_{1-4} alcoxi, OCF_3, heterociclil (tal como pirrolidinil) o amino(C_{1-4} alquil).

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es NH_2 o $NHC(O)R^3$; y R^3 es C_{1-4} alquil {sustituido por NR^7R^8, heterociclil o heteroaril} o heteroaril; donde R^7 y R^8 son como se definió anteriormente; el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por halo, C_{1-4} alquil, CF_3, C_{1-4} alcoxi, OCF_3, heterociclil (tal como pirrolidinil) o amino(C_{1-4} alquil).

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHC(O)R^3$, donde R^3 es heteroaril (por ejemplo imidazolil, imidazo[1,2–a]piridinil, imidazo[1,2–a]–5,6,7,8–tetrahidropiridinil, tiazoil, piridinil, quinoxalinil o quinolinil), heterociclil (tal como pirrolidinil), C_{1-6} alcoxi o C_{3-7} cicloalquil (tal como ciclopropil); el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), hidroxi, C_{1-4} alquil (tal como metil) o heterociclil; y, el heterociclil siendo opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHC(O)R^3$, donde R^3 es heteroaril (por ejemplo imidazo[1,2–a]piridinil), heterociclil (tal como pirrolidinil), C_{1-6} alcoxi o C_{3-7} cicloalquil (tal como ciclopropil); el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro) o heterociclil; y, el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHC(O)R^3$, donde R^3 es heteroaril (por ejemplo imidazo[1,2–a]piridinil), heterociclil (tal como pirrolidinil) o C_{3-7} cicloalquil (tal como ciclopropil); el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro); y, el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHC(O)R^3$, donde R^3 es heteroaril (por ejemplo imidazo[1,2–a]piridinil, tiazoil, piridinil, quinoxalinil o quinolinil), heterociclil (tal como pirrolidinil) o C_{3-7} cicloalquil (tal como ciclopropil); el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), hidroxi o C_{1-4} alquil; y, el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHC(O)R^3$, donde R^3 es heteroaril (por ejemplo imidazo[1,2–a]piridinil, imidazo[1,2–a]–5,6,7,8–tetrahidropiridinil, tiazoil, piridinil, quinoxalinil o quinolinil)) opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), hidroxi o C_{1-4} alquil.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHCH_2R^3$; y R^3 es C_{1-4} alquil {sustituido por NR^7R^8, heterociclil o heteroaril}, C_{3-7} cicloalquil (opcionalmente sustituido por $NR^{43}R^{44}$) o heteroaril; donde R^7, R^8, R^{43} y R^{44} son como se definió anteriormente (por ejemplo estos son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil); el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por halo, C_{1-4} alquil, CF_3, C_{1-4} alcoxi, OCF_3, heterociclil (tal como pirrolidinil) o amino(C_{1-4} alquil).

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHCH_2R^3$; y R^3 es C_{1-4} alquil {sustituido por NR^7R^8, heterociclil o heteroaril} o heteroaril; donde R^7 y R^8 son como se definió anteriormente; el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por halo, C_{1-4} alquil, CF_3, C_{1-4} alcoxi, OCF_3, heterociclil (tal como pirrolidinil) o amino(C_{1-4} alquil).

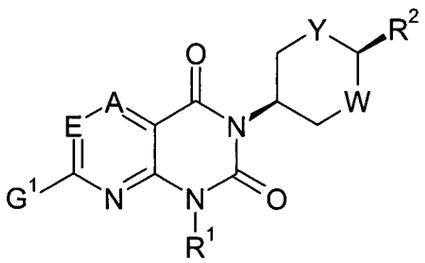
En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHCH_2R^3$, donde R^3 es heteroaril (por ejemplo imidazolil, imidazo[1,2–a]piridinil o imidazo[1,2–a]–5,6,7,8–tetrahidropiridinil), heterociclil (tal como pirrolidinil), C_{1-6} alcoxi o C_{3-7} cicloalquil (tal como ciclopropil); el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro), C_{1-4} alquil (tal como metil) o heterociclil; y, el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHCH_2R^3$, donde R^3 es heteroaril (por ejemplo imidazo[1,2–a]piridinil), heterociclil (tal como pirrolidinil), C_{1-6} alcoxi o C_{3-7} cicloalquil (tal como ciclopropil); el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro) o heterociclil; y, el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHCH_2R^3$, donde R^3 es heteroaril (por ejemplo imidazo[1,2–a]piridinil), heterociclil (tal como pirrolidinil) o C_{3-7} cicloalquil (tal como ciclopropil); el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro); y, el heteroaril siendo opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHCH_2R^3$, donde R^3 es heteroaril (por ejemplo imidazo[1,2–a]piridinil o imidazo[1,2–a]–5,6,7,8–tetrahidropiridinil) opcionalmente sustituido por halo (tal como fluoro).

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) que tiene la estereoquímica mostrada a continuación:



(I)

Los compuestos de la invención son descritos en los Ejemplos. Cada uno de los compuestos de los Ejemplos es un aspecto adicional de la presente invención. En otro aspecto la presente invención proporciona cada compuesto individual de un Ejemplo o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Además, cuando el compuesto individual de un Ejemplo es una sal de un compuesto de la fórmula (I) la invención proporciona además cada compuesto original de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable diferente de este.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) el cual es:

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (Ejemplo 54);

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (Ejemplo 79);

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (Ejemplo 96);

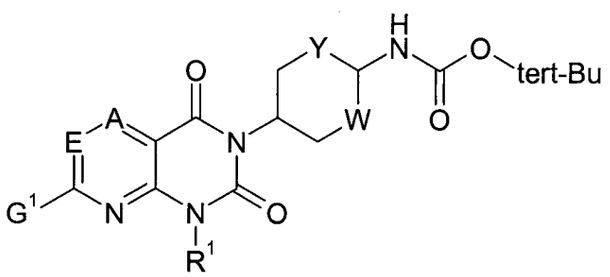
6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (Ejemplo 246); o,

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–metilpiridina–2–carboxamida (Ejemplo 308);

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

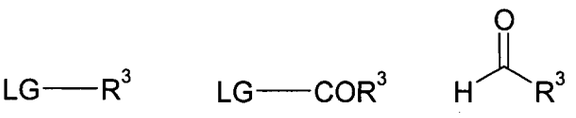
Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados como se describe a continuación, adaptando los métodos conocidos en el arte, o usando o adaptando los métodos preparativos descritos en los Ejemplos.

En un aspecto adicional la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es $NHC(O)R^3$, que comprende eliminar el grupo de protección Boc de un compuesto de la fórmula (II):



(II)

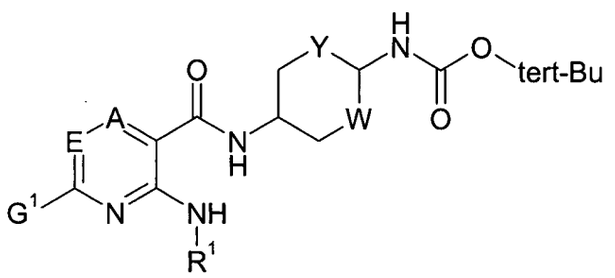
donde R^1, G^1, E, A, Y y W son como se definió en la fórmula (I), (por ejemplo con un ácido tales como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico) y reaccionando el producto así formado con un compuesto de la fórmula (IIIa, IIIb, o IIIc):



(IIIa) (IIIb) (IIIc)

donde R^3 es como se definió en la fórmula (I), y LG es un grupo de salida. El proceso con la fórmula (IIIa) (para el cual LG es, por ejemplo, halógeno) es llevado a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente, en un solvente adecuado tales como diclorometano o *N*–metilpirrolidinona. El proceso con la fórmula (IIIb) es opcionalmente llevado a cabo en presencia de una base y/o un reactivo de acoplamiento tales como HATU, HOAT, HOBT o DIEA. (Cuando un agente de acoplamiento es usado LG es OH, y cuando el agente de acoplamiento no es usado LG es, por ejemplo, halógeno.) El proceso de aminación reductiva con la fórmula (IIIc) es llevado a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente en un solvente adecuado tal como 1,2–dicloroetano, por ejemplo usando triacetoxiborohidruro de sodio y ácido acético catalítico.

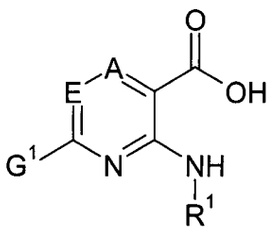
Un compuesto de la fórmula (II) donde R^1, G^1, E, A, Y y W son como se definió en la fórmula (I) y donde R^2 es $NHC(O)R^3$, pueden ser preparados condensando un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

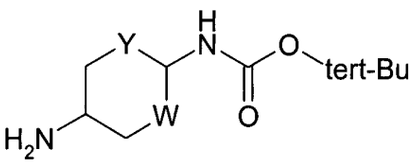
donde R^1, G^1, E, A, Y y W son como se definió en la fórmula (I), con un agente de carbonilatación adecuado tales como carbonil diimidazol o etil cloroformato en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio. El proceso es llevado a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

Un compuesto de la fórmula (IV) donde R^1, G^1, E, A, Y y W son como se definió en la fórmula (I), pueden ser preparados reaccionando un compuesto de la fórmula (V):



(V)

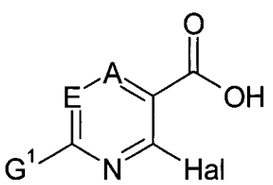
donde R^1, G^1, E, y A son como se definió en la fórmula (I), con una amina de la fórmula (VI)



(VI)

donde Y y W son como se definió en la fórmula (I). El proceso es llevado a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 0 °C y el punto de ebullición del solvente, en un solvente adecuado tal como diclorometano. El proceso es opcionalmente llevado a cabo en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento tales como HATU, HOAT, HOBT o DIEA.

Un compuesto de la fórmula (V) donde R^1, G^1, E, y A son como se definió en la fórmula (I), pueden ser preparados reaccionando un compuesto de la fórmula (VII):



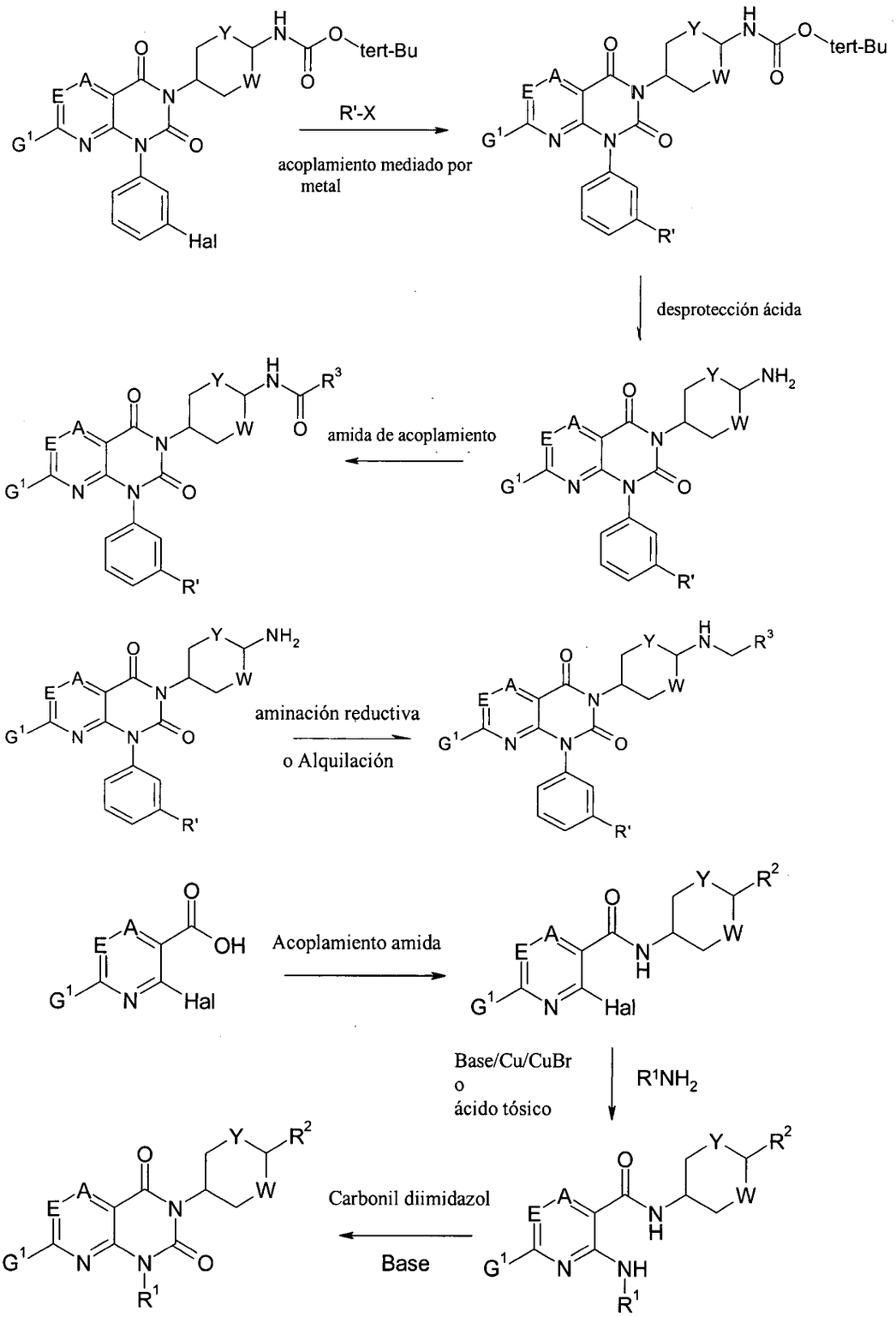
(VII)

donde G^1, E, y A son como se definió en la fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, con una anilina (VIII):

$$R^1\text{–}NH_2 \text{ (VIII)}$$

donde R^1 es como se definió en la fórmula (I). El proceso es llevado a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 50 °C y el punto de ebullición del solvente, en un solvente adecuado tal como dimetilformamida. El proceso es opcionalmente llevado a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio.

Los compuestos de la invención también pueden ser preparados usando los métodos preparativos mostrados en los esquemas a continuación donde R' es un sustituyente R^1:

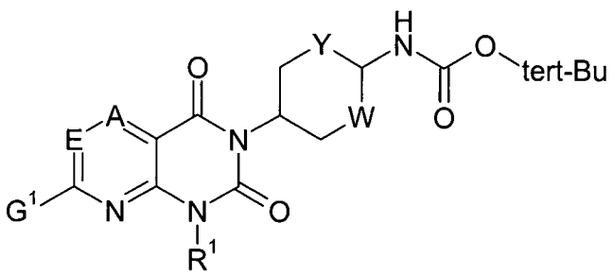


Las preparaciones de varios productos intermedios son descritas en la literatura o pueden ser preparados por adaptación rutinaria de los métodos descritos en la literatura.

En los procesos anteriores puede ser deseable o necesario proteger un grupo ácido o un hidroxi u otro grupo potencialmente reactivo. Los grupos de protección adecuados y los detalles de los procesos para añadir y eliminar tales grupos pueden ser encontrados en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ra Edición (1999) de Greene y Wuts.

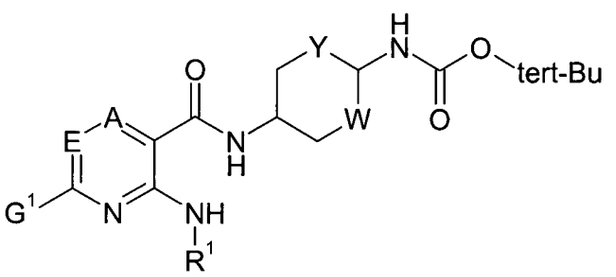
En otro aspecto la presente invención proporciona procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

En aún otro aspecto la presente invención proporciona productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos de la invención, por ejemplo un producto intermedio de la fórmula (II):



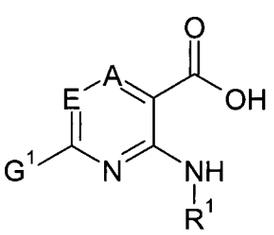
(II)

o la fórmula (IV):



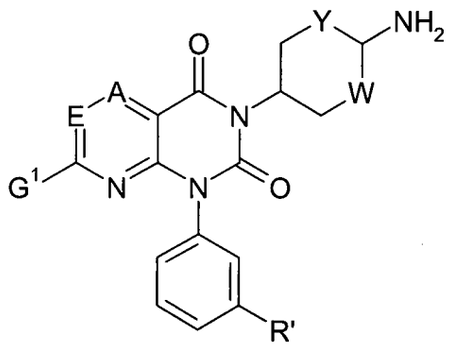
(IV)

o la fórmula (V):

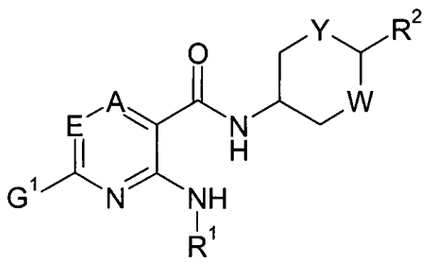


(V)

o



o



donde R^1, R^2, G^1, E, A, Y y W son como se definió en la fórmula (I), y R' es un sustituyente en un grupo fenil de R^1.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor PDE 4, y pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, asma o COPD.

Los ejemplos de estados de enfermedad que pueden ser tratados con un compuesto de la invención son:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: el asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo la inducida por NSAID y la aspirina) y asma inducida por el polvo, tanto intermitente y persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y bronquitis eosinofílica; enfisema, bronquiectasias; fibrosis quística, sarcoidosis; enfermedad del pulmón del agricultor y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis criptogénica fibrosante, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complican la terapia antineoplásica y la infección crónica, incluyendo la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones por hongos; las complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos trombóticos y vasculíticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluyendo el

tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo la rinitis medicamentosa, y la rinitis vasomotora; rinitis alérgica estacional y perenne incluyendo la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfrío común, y la infección debida al virus sincicial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) o adenovirus; o esofaguitis esinofílica;

2. huesos y articulaciones: artritis asociada con o incluyendo la osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias a, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor lumbar y de cuello; osteoporosis; artritis reumatoide y la enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva y la espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con infecciones, como la tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Pott y el síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristal aguda y crónica incluyendo la gota úrica, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, inflamación sinovial y bursal del tendón relacionada con apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; la esclerosis sistémica y la esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico; enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad no diferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y la fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg–Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor lumbar, fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle–Wells, y Fiebre Hiberniana Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias, tendonitis, y miopatías inducidas por fármacos;

3. dolor y remodelación del tejido conectivo de los trastornos músculo esqueléticos originados por lesión [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedad: artritis (por ejemplo la artritis reumatoide, osteoartritis, la gota o artropatía de cristal), otra enfermedad de las articulaciones (como la degeneración del disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (como la osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritits, esclerodermia, desorden mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (como periodontitis);

4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo tardías; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenosa, sarcoidosis de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, patrón de calvicie masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber–Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosas y no infecciosas; paniculitis; los linfomas cutáneos, cáncer cutáneo no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas medicamentosas;

5. ojos: blefaritis, conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis vernal y alérgica perenne; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpatética; sarcoidosis, infecciones incluyendo virales, micóticas y bacterianas;

6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis incluyendo la colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos fuera del intestino (por ejemplo, la migraña, rinitis o eczema);

7. abdominal: hepatitis, incluyendo la autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;

8. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo la cistitis aguda y crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner; uretritis agudas y crónicas, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como en mujeres);

9. rechazo al injerto: agudo y crónico después, por ejemplo, del trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, la piel o la córnea o después de la transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra huésped;

10. CNS: la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales incluyendo la CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis, arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico), incluyendo el dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de huesos articulaciones, dolor derivados de cáncer e invasión del tumor, los

síndromes de dolor neuropático incluyendo el diabético, postherpético, y neuropatías asociadas a VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, trombocitopenia púrpura idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper–IgE, síndrome antifosfolipídico;

12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la lepra, el síndrome de Sezary, y los síndromes paraneoplásicos;

13. cardiovascular: arteriosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías autoinmunes e inflamatorias incluyendo sarcoidosis miocárdica; lesiones de reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo la infecciosa (por ejemplo sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximal y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo la trombosis venosa profunda y las complicaciones de las venas varicosas;

14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo el de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y tumores y malignidades que afectan la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, como el linfoma de Hodgkin y linfoma de no–Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recidivas tumorales, y los síndromes paraneoplásicos; o

15. tracto gastrointestinal: Enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos fuera del intestino, por ejemplo, la migraña, rinitis y eczema.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad mediado por la PDE 4 en un mamífero, tal como el hombre, que padece de, o con riesgo de, dicho estado de enfermedad, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en terapia.

En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia (por ejemplo modulando la actividad enzimática de la PDE 4).

La invención proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: el asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo la inducida por NSAID y la aspirina) y asma inducida por el polvo, tanto intermitente y persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y bronquitis eosinofílica; enfisema, bronquiectasias; fibrosis quística, sarcoidosis; enfermedad del pulmón del agricultor y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis criptogénica fibrosante, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complican la terapia antineoplásica y la infección crónica, incluyendo la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones por hongos; las complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos trombóticos y vasculíticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo la rinitis medicamentosa, y la rinitis vasomotora; rinitis alérgica estacional y perenne incluyendo la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfrío común, y la infección debida al virus sincicial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) o adenovirus; o esofaguitis esinofílica;

2. huesos y articulaciones: artritis asociada con o incluyendo la osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias a, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor lumbar y de cuello; osteoporosis; artritis reumatoide y la enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva y la espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con infecciones, como la tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Pott y el síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristal aguda y crónica incluyendo la gota úrica, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, inflamación

sinovial y bursal del tendón relacionada con apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; la esclerosis sistémica y la esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico; enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad no diferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y la fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg–Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor lumbar, fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle–Wells, y Fiebre Hiberniana Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias, tendonitis, y miopatías inducidas por fármacos;

3. dolor y remodelación del tejido conectivo de los trastornos músculo esqueléticos originados por lesión [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedad: artritis (por ejemplo la artritis reumatoide, osteoartritis, la gota o artropatía de cristal), otra enfermedad de las articulaciones (como la degeneración del disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (como la osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritits, esclerodermia, desorden mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (como periodontitis);

4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo tardías; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenosa, sarcoidosis de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, patrón de calvicie masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber–Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosas y no infecciosas; paniculitis; los linfomas cutáneos, cáncer cutáneo no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas medicamentosas;

5. ojos: blefaritis, conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis vernal y alérgica perenne; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpatética; sarcoidosis, infecciones incluyendo virales, micóticas y bacterianas;

6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis incluyendo la colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos fuera del intestino (por ejemplo, la migraña, rinitis o eczema);

7. abdominal: hepatitis, incluyendo la autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;

8. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo la cistitis aguda y crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner; uretritis agudas y crónicas, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como en mujeres);

9. rechazo al injerto: agudo y crónico después, por ejemplo, del trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, la piel o la córnea o después de la transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra huésped;

10. CNS: la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales incluyendo la CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis, arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico), incluyendo el dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de huesos articulaciones, dolor derivados de cáncer e invasión del tumor, los síndromes de dolor neuropático incluyendo el diabético, postherpético, y neuropatías asociadas a VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, trombocitopenia púrpura idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper–IgE, síndrome antifosfolipídico;

12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la lepra, el síndrome de Sezary, y los síndromes paraneoplásicos;

13. cardiovascular: arteriosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías autoinmunes e inflamatorias incluyendo sarcoidosis miocárdica; lesiones de reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo la infecciosa (por ejemplo sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximal y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo la trombosis venosa

profunda y las complicaciones de las venas varicosas;

14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo el de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y tumores malignos que afectan la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, como el linfoma de Hodgkin y linfoma de no–Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recidivas tumorales, y los síndromes paraneoplásicos; o,

15. tracto gastrointestinal: Enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos fuera del intestino, por ejemplo, la migraña, rinitis y eczema;

en un mamífero (por ejemplo el hombre).

En un aspecto adicional la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del asma {tales como el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por polvo, particularmente asma crónica o empedernida (por ejemplo asma tardía o hiperrespuesta de las vías respiratorias)}; o COPD.

En aún un aspecto adicional a compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es útil en el tratamiento de la COPD.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del asma {tales como tal como el asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por polvo, particularmente asma crónica o empedernida (por ejemplo asma tardía o hiperrespuesta de las vías respiratorias)}; o COPD

Para usar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el tratamiento terapéutico de un mamífero, tal como el hombre, dicho ingrediente es normalmente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. Por lo tanto en otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este (ingrediente activo), y un adyuvante, diluente o portador farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicha composición el cual comprende mezclar el ingrediente activo con un

adyuvante, diluente o portador farmacéuticamente aceptable. En dependencia del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá, por ejemplo, de 0.05 a 99 %p (por ciento por peso), tal como de 0.05 a 80 %p, por ejemplo de 0.10 a 70 %p, tal como de 0.10 a 50 %p, de ingrediente activo, todos los porcentajes por peso estando basados en la composición total.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas de manera estándar para la enfermedad o afección que se desea tratar, por ejemplo por administración tópica (tales como al pulmón y/o las vías respiratorias o a la piel), inhalación, oral, rectal o parenteral. Para estos propósitos los compuestos de esta invención pueden ser formulados por medios conocidos en el arte. Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para la administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo una tableta o cápsula que contiene entre 0.1 mg y 1 g de ingrediente activo.

Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis de 0.001 $mgkg^{-1}$ a 100 $mgkg^{-1}$, por ejemplo en el rango de 0.1 $mgkg^{-1}$ a 20 $mgkg^{-1}$, del ingrediente activo administrado, por ejemplo, 1 a 4 veces al día.

La invención se relaciona además con una terapia de combinación donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, es administrada concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no restringido a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden ser combinados con los agentes enumerados a continuación.

Los agentes antiinflamatorios no esteroides (en lo adelante NSAID) incluyendo inhibidores no selectivos de ciclo–oxigenasa COX–1 / COX–2 si se aplican de manera tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores COX–2 selectivos (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib);

donantes de óxido nítrico que inhiben la ciclo–oxigenasa (CINOD); glucocorticoesteroides (si son administrados por rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d–penicilamina; auranofin u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacerein; terapias intraarticulares tales como los derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tal como glucosamina.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de la citoquina, (incluyendo agentes que actúan en las vías de señalización de la citoquina tales como los moduladores del sistema SOCS) incluyendo los interferones alfa, beta, y gamma; factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF–1); interleuquinas (IL) incluyendo IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de la interleuquina tal como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF–α) tales como los anticuerpos monoclonales anti–TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP–870) y antagonistas del receptor TNF incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tal como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tal como pentoxifilina.

Además la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un anticuerpo monoclonal dirigido a los Linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA–aIL16R y Linfocitos T, CTLA4–Ig, HuMax Il–15).

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este con un modulador de la función del receptor de la quimoquina tales como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C–C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C–X–C) y CX_3CR1 para la familia C–X_3–C.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un inhibidor de la metaloproteasa de la matriz (MMP), es decir, las estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como la agrecanasa; por ejemplo colagenasa–1 (MMP–1), colagenasa–2 (MMP–8), colagenasa–3 (MMP–13), estromelisina–1 (MMP–3), estromelisina–2 (MMP–10), y estromelisina–3 (MMP–11) y MMP–9 y MMP–12, incluyendo agentes tal como la doxiciclina.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un inhibidor de la biosíntesis del leucotrieno, inhibidor de la 5–lipoxigenasa (5–LO) o antagonista de la proteína de activación de la 5–lipoxigenasa (FLAP) tales como; zileuton; ABT–761; fenleutón; tepoxalin; Abbott–79175; Abbott–85761; un N–(5–sustituido)–tiofeno–2–alquilsulfonamida; 2,6–di–tert–butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD–2138; el compuesto SB–210661; un compuesto piridinil–sustituido 2–cianonaftaleno tal como L–739,010; un compuesto 2–cianoquinolina tal como L–746,530; o un compuesto de indol o quinolina tales como MK–591, MK–886, y BAY x 1005.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del receptor para los leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4, y LTE4 seleccionados del grupo que consiste de fenotiazin–3–i1s tal como L–651,392; compuestos amidino tal como CGS–25019c; benzoxalaminas tal como ontazolast; bencenocarboximidamidas tal como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK–679), RG–12525, Ro–245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE incluyendo un inhibidor de la PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del receptor de la histamina tipo 1 tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicada de manera oral, tópica o parenteral.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor de la histamina gastroprotectiva tipo 2.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista del receptor de la histamina tipo 4.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alfa–1/alfa–2, tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloruro de nafazolina, hidrocloruro de oximetazolina, hidrocloruro de tetrahidrozolina, hidrocloruro de xilometazolina, hidrocloruro de tramazolina o hidrocloruro de etilnorepinefrina

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente anticolinérgico incluyendo un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un agonista del adrenoceptor beta (incluyendo los subtipos de receptor beta 1–4) tales como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, pirbuterol, o indacaterol o un enantiómero quiral de este.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una cromona, tales como cromoglicato de sodio o nedocromil sodio.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un glucocorticoide, tales como flunisolida, acetonita de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona o ciclesonida.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente que modula un receptor de la hormona nuclear tal como PPAR.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig tal como anti–IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente antiinflamatorio

aplicado de manera tópica o sistémica, tal como talidomida o un derivado de este, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridinas tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tal como las tiopurinas, y corticosteroides tal como budesonida.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta–lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido tales como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido tales como nevirapina o efavirenz.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente cardiovascular tales como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del adrenoceptor beta, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina–2; un agente de reducción de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células de la sangre tal como pentoxifilina; trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente del CNS tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco contra el Parkinson (tales como deprenil, L–dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor MAOB tales como selegina y rasagilina, un inhibidor comP tal como tasmar, un inhibidor A–2, un inhibidor de reabsorción de la dopamina, un antagonista NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la óxido sintasa nítrica neuronal), o un fármaco contra el Alzheimer tales como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de la COX–2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico que actúa de manera central o periférica (por ejemplo un opioide o derivado de este), carbamazepina, fenitoina, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esteroide.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agente anestésico local aplicado de manera parenteral o tópica (incluyendo inhalado) tal como lignocaina o un derivado de este.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, también puede ser usado en combinación con un agente contra la osteoporosis incluyendo un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación plaquetario (PAF); (iii) inhibidor de la enzima de conversión de la interleuquina (ICE); (iv) inhibidor IMPDH; (v) inhibidores de la molécula de adhesión incluyendo el antagonista VLA–4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de la quinasa tal como un inhibidor de la tirosina quinasa (tales como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o Imatinib mesilato), una serina / treonina quinasa (tal como un inhibidor de una quinasa MAP tales como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de la glucosa–6 fosfato dehidrogenasa; (ix) antagonista del receptor de kinina–B.sub1. o B.sub2.; (x) agente anti–gota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento fibroblástico por ejemplo factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de la colonia de macrófago granulocito (GM–CSF); (xviii) crema capsaicina; (xix) antagonista del receptor de la taquiquinina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP–608C, SB–233412 (talnetant) o D–4418; (xx) inhibidor de la elastasa tal como UT–77 o ZD–0892; (xxi) inhibidor de la enzima de conversión TNF–alfa (TACE); (xxii)

inhibidor de la sintasa óxido nítrico inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (tal como un antagonista CRTH2); (xxiv) inhibidor de p38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores similares a Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de trascripción tal como NFkB, API, o STATS; o (xxviii) un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide (GR–receptor).

En una realización adicional la presente invención proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo el cual es un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describió aquí anteriormente, y al menos un ingrediente activo adicional seleccionado de:–

- un agonista del adrenoceptor β2;
- un modulador de la función del receptor de la quimoquina;
- un inhibidor de la función de la quinasa;
- un inhibidor de la proteasa;
- un agonista del receptor glucocorticoide esteroide,
- un agente anticolinérgico, y
- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide.

El producto farmacéutico de acuerdo con esta realización puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el primer y otros ingredientes activos en mezcla. Como alternativa, los productos farmacéuticos pueden, por ejemplo, comprender el primer y otros ingredientes activos en preparaciones farmacéuticas separadas adecuadas para la administración simultánea, secuencial o separada a un paciente en necesidad de este. El producto farmacéutico de esta realización es de particular uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, COPD o rinitis.

Los ejemplos de un agonista del adrenoceptor β_2 que puede ser usado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol (por ejemplo como sulfato), formoterol (por ejemplo como fumarato), salmeterol (por ejemplo como xinafoato), terbutalina, orciprenalina, bitolterol (por ejemplo como mesilato), pirbuterol o indacaterol. El agonista del adrenoceptor β_2 de esta realización pueden ser agonistas β_2 de larga acción, por ejemplo salmeterol (por ejemplo como xinafoato), formoterol (por ejemplo como

fumarato), bambuterol (por ejemplo como hidrocloruro), carmoterol (TA 2005, químicamente identificado como 2(1H)–Quinolona, 8–hidroxi–5–[1–hidroxi–2–[[2–(4–metoxi–fenil)–1–metiletil]–amino]etil]–monohidrocloruro, [R–(R*,R*)] también identificado por el Número de Registro del Chemical Abstract Service 137888–11–0 y divulgado en la Patente U.S. No 4,579,854), indacaterol (CAS no 312753–06–3; QAB–149), derivados de formanilida por ejemplo 3–(4–{[6–({(2R)–2–[3–(formilamino)–4–hidroxifenil]–2–hidroxietil}amino)hexil]oxi}–butil)–bencenosulfonamida como es divulgado en WO 2002/76933, derivados de bencenosulfonamida por ejemplo 3–(4–{[6–({(2R)–2–hidroxi–2–[4–hidroxi–3–(hidroxi–metil)fenil]etil}amino)–hexil]oxi}butil)bencenosulfonamida como es divulgado en WO 2002/88167, agonistas del receptor de aril anilina como es divulgado en WO 2003/042164 y WO 2005/025555, derivados de indol como es divulgado en WO 2004/032921 y US 2005/222144, y compuestos GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444 y GSK 678007.

Los ejemplos de un modulador de la función del receptor de la quimoquina que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un antagonista del receptor CCR1.

Los ejemplos de un inhibidor de la función de la quinasa que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de quinasa p38 y un inhibidor IKK.

Los ejemplos de un inhibidor de la proteasa que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de la neutrófilo elastasa o un inhibidor de MMP12.

Los ejemplos de un agonista del receptor glucocorticoide esteroide que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen budesonida, fluticasona (por ejemplo como propionato éster), mometasona (por ejemplo como furoato éster), beclometasona (por ejemplo como 17–propionato o 17,21–dipropionato ésteres), ciclesonida, loteprednol (como por ejemplo etabonato), etiprednol (como por ejemplo dicloacetato), triamcinolona (por ejemplo como acetonida), flunisolida, zoticasona, flumoxonida, rofleponida, butixocort (por ejemplo como propionato éster), prednisolona, prednisona, tipredano, ésteres esteroides por ejemplo 6α,9α–difluoro–17α–[(2–furanilcarbonil)oxi]–11β–hidroxi–16α–metil–3–oxo–androsta–1,4–dieno–17β–ácido carbotiótico S–fluorometil éster, 6α,9α–difluoro–11β–hidroxi–16α–metil–3–oxo–17α–propioniloxi–androsta–1,4–dieno–17β–ácido carbotiótico S–(2–oxo–tetrahidro–furan–3S–

il) éster y 6α,9α–difluoro–11β–hidroxi–16α–metil–17α–[(4–metil–1,3–tiazol–5–carbonil)oxi]–3–oxo–androsta–1,4–dieno–17β–ácido carbotiótico S–fluorometil éster, ésteres esteroides de acuerdo a DE 4129535, esteroides de acuerdo con WO 2002/00679, WO 2005/041980, o esteroides GSK 870086, GSK 685698 y GSK 799943.

Los ejemplos de un agente anticolinérgico que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen por ejemplo un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista M1, M2 o M3, tal como un antagonista M3) por ejemplo ipratropio (por ejemplo como bromuro), tiotropio (por ejemplo como bromuro), oxitropio (por ejemplo como bromuro), tolterodina, pirenzepina, telenzepina, glicopirronio bromuro (tal como R,R–glicopirronio bromuro o una mezcla de R,S– y S,R–glicopirronio bromuro); mepensolato (por ejemplo como bromuro), un derivado de quinuclidina tal como 3(R)–(2–hidroxi–2,2–ditien–2–ilacetoxi)–1–(3–fenoxipropil)–1–azonia–biciclo[2.2.2]octano bromuro como es divulgado en US 2003/0055080, derivados de quinuclidina como es divulgado en WO 2003/087096 y WO 2005/115467 y DE 10050995; o GSK 656398 o GSK 961081.

Los ejemplos de un modulador de un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen aquellos descritos en WO2006/046916.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, también pueden ser usados en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo los agentes adecuados incluyen:
(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, como es usado en oncología médica, tal como un agente alquilatante (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5–fluorouracil o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina–C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tales como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);

(ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador hacia abajo del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista LHRH o agonista LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5α–reductasa tal como finasteride;

(iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de la metaloproteinasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador de plasminógeno uroquinasa);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti–erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo anti–erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N–(3–cloro–4–fluorofenil)–7–metoxi–6–(3–morfolinopropoxi)quinazolin–4–amina (gefitinib, AZD1839), N–(3–etinilfenil)–6,7–bis(2–metoxietoxi)quinazolin–4–amina (erlotinib, OSI–774) o 6–acrilamido–N–(3–cloro–4–fluorofenil)–7–(3–morfolinopropoxi)quinazolin–4–amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti–vascular bevacizumab, un compuesto divulgado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que trabaja por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de la integrina αvβ3 o una angioestatina);

(vi) un agente perjudicial vascular tal como combrestatina A4, o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un agente usado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a uno de los objetivos listados anteriormente, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) un agente usado en una aproximación de terapia génica, por ejemplo aproximaciones para reemplazar genes aberrantes tal como p53 aberrante o aproximaciones BRCA1 o BRCA2, GDEPT aberrantes (terapia con profármacos enzimáticos dirigido al gen) tales

como aquellas que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y aproximaciones para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como la terapia génica resistente a múltiples fármacos; o,

(ix) un agente usado en una aproximación inmunoterapéutica, por ejemplo aproximaciones ex–vivo e in–vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como transfección con citoquinas tal como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor de estimulación de la colonia de macrófago granulocito, aproximaciones para disminuir la anergia de células T, aproximaciones usando células inmunes transfectadas tal como células dendríticas transfectadas con citoquina, aproximaciones usando líneas celulares de tumor transfectadas con citoquina y aproximaciones usando anticuerpos anti–idiotípicos.

La invención será ilustrada ahora por los siguientes Ejemplos no limitativos en los cuales, a menos que se declare lo contrario:

(i) cuando son dados, el dato 1H NMR es citado y está en forma de valores delta para protones de diagnóstico mayores, dados en partes por millón (ppm) en relación al tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 300MHz ó 400MHz usando perdeuterio DMSO–D_6 (CD_3SOCD_3) o $CDCL_3$ como el solvente a menos que se declare lo contrario;

(ii) los espectros de masa (MS) fueron corridos con una energía del electrón de 70 voltios por electrones en el modo de ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa. Cuando se indique, la ionización fue efectuada por ionización por electrospray (ES), o ionización química a presión atmosférica (APCI), o ionización multimodo, una combinación de ionización ES y APCI. Cuando los valores para m/z son dados, generalmente solo los iones que indican la masa principal son reportados, y los iones de masa citados son los iones de masa positivos o negativos: $[M]^+$, $[M+H]^+$ o $[M–H]^-$;

(iii) Los Ejemplos y métodos de los compuestos del título y del subtítulo fueron nombrados usando el programa de nombres indizado de Advanced Chemistry Development Inc, versión 8.00 o fueron nombrados usando el programa de nombres de IUPAC de Openeye y los descriptores estereoquímicos añadidos a mano. (Véase www.eyesopen.com/products/applications/ogham.html)

(iv) A menos que se declare lo contrario, la HPLC de fase inversa fue conducida usando una columna de sílice de fase inversa Symmetry™, NovaPak™ o Xterra™, Sunfire, X–bridge, todas disponibles de Waters Corp.

(v) las siguientes abreviaturas son usadas:

DMF	*N,N*–Dimetilformamida
DME	1,2–Dimetoxietano
NMP	1–*N*–Metil–2–pirrolidinona
HOAT	1–Hidroxi–7–azabenzotriazol
DIEA	*N,N*–Diisopropiletilamina
HATU	*O*–(7–Benzotriazol–1–il)–*N,N,N',N'*–tetrametiluronio hexafluorofosfato
THF	Tetrahidrofurano
DCM	Diclorometano
BOC	*tert*–butoxicarbonil
HPLC	Cromatografía líquida a alta presión
d	Día(s)
h	Hora(s)
min	Minuto(s)
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Etil acetato

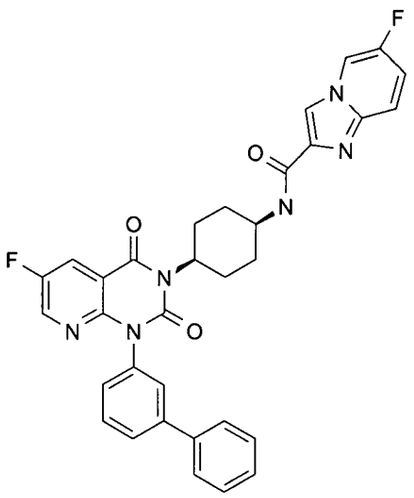
(vi) Los cartuchos Chemelut están disponibles de Varian Inc (http://www.varianinc.com/) o Kinesis (http://www.kinesis.co.uk/)

(vii) Las columnas Gemini están disponibles de Phenomenex (http://www.phenomenex.com)

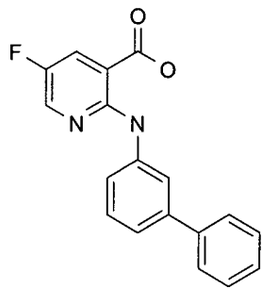
Los materiales de partida para los Ejemplos a continuación están ya sea comercialmente disponibles o son preparados fácilmente mediante métodos estándares a partir de los materiales de partida conocidos (Los compuestos son nombrados usando el programa de nombres IUPAC de Advanced Chemistry Development Inc, versión 8.00)

Ejemplo 1

N–[*cis*–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il)ciclohexil]–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



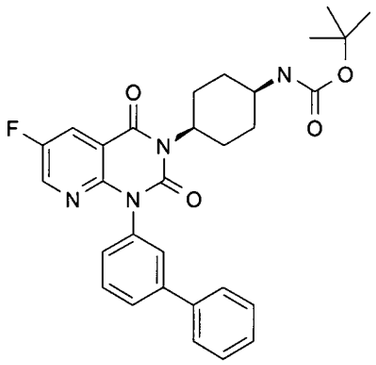
Paso (a) ácido 2–(bifenil–3–ilamino)–5–fluoronicotínico



Ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (1.83 g, 10.45 mmol) y carbonato de potasio (1.74 g, 12.6 mmol) fueron añadidos a DMF seco (20 ml). Cobre (41 mg), bromuro de cobre(I) (75 mg) y 3–aminobifenil (3.0 g, 17.8 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada a 150 °C durante 12 horas. HCl 1 M fue añadido y el producto que se precipitó fue recogido por filtración, lavado con HCl 1 M luego agua y secado para proporcionar el compuesto del subtítulo (1.98 g, 62%).

APCI (–vo): 307 (M–H)

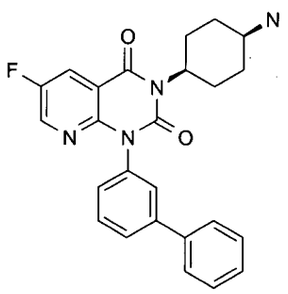
Paso (b) tert–butil [cis–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il)ciclohexil]carbamato



Ácido 2–(bifenil–3–ilamino)–5–fluoronicotínico (1.6 g, 5.2 mmol) fue disuelto en DMF seco (20 ml) y DIEA (4 ml, 23 mmol) fue añadido, seguido por HATU (1.97 g, 5.2 mmol), y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 min. tert–Butil (cis–4–aminociclohexil)carbamato (945 mg, 4.39 mmol) fue añadido y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla fue apagada vertiendola en agua y el producto que se precipitó fue recogido por filtración, luego purificado por cromatografía flash en sílice usando etil acetato:isohexano (1:2) como el eluente para dar el producto intermedio (2.0g). Este producto intermedio (1.8 g, 3.6 mmol) fue disuelto en NMP seco (10 ml) y carbonildiimidazol (1.83 g, 11.3 mmol) fue añadido, seguido por 60% hidruro de sodio en aceite mineral (450 mg, 11.25 mmol) en forma de porciones durante 5 min. La mezcla fue luego calentada hasta 70 °C durante 15 min. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente luego vertida cuidadosamente en agua y el sólido que se precipitó fue recogido por filtración, luego purificado usando cromatografía flash en sílice usando etil acetato isohexano (1:3) como eluente para proporcionar el compuesto del subtítulo (0.98 g, 36%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8.59 (d, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.56 (m, 9H), 6.50 (s, 1H), 4.77 (t, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.58 (t, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.42 (m, 13H)

Paso (c) 3–(cis–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona



Cloruro de hidrógeno 4.0M en dioxano (20 ml) fue añadido a tert–butil éster del ácido [4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidro–2H–pirido[2,3–d]pirimidin–3–il)–ciclohexil]–carbámico (830mg, 1.56 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo triturado con acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo (607 mg, 90%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.59 (t, 1H), 8.30 (dt, 1H), 7.57 (m, 9H), 4.75 (t, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.72 (q, 2H), 1.53 (m, 8H)

APCI (Multimodo) m/z: 431 [M+H]

Paso (d) N–[cis–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il)ciclohexil]–6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

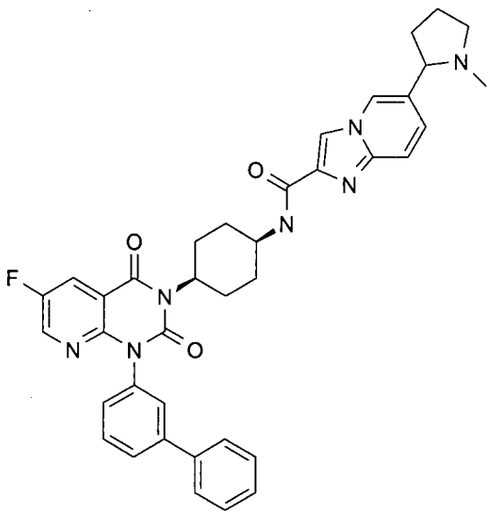
Ácido 6–fluoro–imidazol[1,2a]piridina–2–carboxílico (80 mg, 0.43 mmol) fue disuelto en DMF seco (5 ml) y DIEA (0.2 ml, 1.15 mmol) fue añadido, seguido por HATU (167 mg, 0.43 mmol) y la mezcla agitada durante 10 min. 3–(cis–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona (185 mg, 0.43 mmol) fue añadida y la mezcla agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y el sólido que se precipitó fue recogido por filtración, luego purificado por HPLC de fase inversa (25–95% acetonitrilo en amoniaco acuoso) para proporcionar el compuesto del título (117 mg, 46%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.58 (m, 10H), 4.88 (t, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 2.01 (d, 2H)

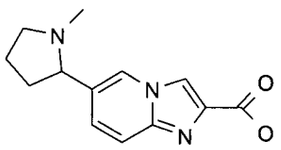
APCI (Multimodo) m/z: 593 [M+H]

Ejemplo 2

N–[*cis*–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il)ciclohexil]–6–(1–metilpirrolidin–2–il)imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



Paso (a) ácido 6–(1–metilpirrolidin–2–il)imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico.



Una mezcla de 5–(1–metil–pirrolidin–2–il)–piridin–2–ilamina (600 mg, 3 mmol), y etilbromo piruvato (1.17 g, 6.0 mmol) en etanol (20 ml) fue calentada a 70 °C durante 2h. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo triturado con acetonitrilo (10 ml). El éster crudo fue recogido por filtración y luego disuelto en una mezcla de agua/dioxano (1:1) (20 ml). A esta solución fue añadido hidróxido de litio monohidrato (0.3 g, 7.14 mmol) y la mezcla agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo tomado en agua (20 ml) y el pH fue ajustado a 4–5 mediante la adición de ácido acético. El sólido fue luego recogido por filtración y secado para proporcionar el compuesto del subtítulo (310 mg, 42%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.50 (m, 3H), 2.27 (q, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.75 (m, 3H)

Paso (b) N–[cis–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il)ciclohexil]–6–(1–metilpirrolidin–2–il)imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

Ácido 6–(1–metilpirrolidin–2–il)imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico. (105 mg, 0.43 mmol) fue disuelto en DMF seco (5 ml) y DIEA (0.2 ml, 1.15 mmol) fue añadido, seguido por HATU (167 mg, 0.43 mmol) y la mezcla agitada durante 10 min. 3–(cis–4–

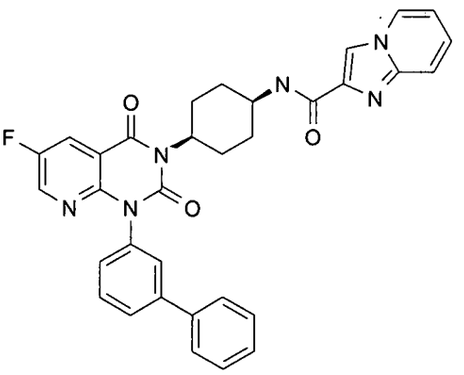
aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona (185 mg, 0.43 mmol) fue añadida y la mezcla agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y el sólido que se precipitó fue recogido por filtración, luego purificado por HPLC de fase inversa (25–95% acetonitrilo en amoniaco acuoso) para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 17.3%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8.60 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (m, 2H), 7.54 (m, 13H), 7.54 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.13 (dt, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.82 (m, 8H)

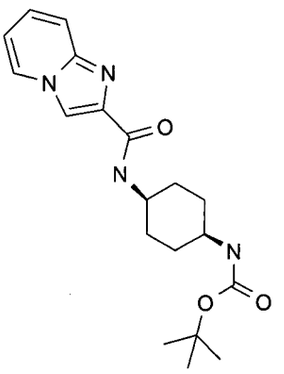
APCI (Multimodo) m/z: 658 [M+H]

Ejemplo 3

N–[*cis*–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il)ciclohexil]imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



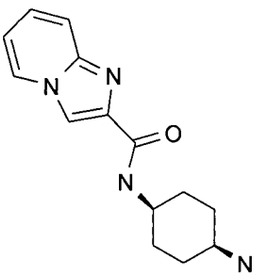
Paso (a) tert–butil {cis–4–[(imidazo[1,2–a]piridin–2–ilcarbonil)amino]ciclohexil}carbamato



Ácido imidazo[1,2a]piridina–2–carboxílico (5 g, 30.8 mmol) fue disuelto en NMP (200 ml) y DIEA (11.96 g, 16.43 ml) fue añadido, seguido por O–(7–azabezotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (14.07 g, 37 mmol). La reacción fue agitada

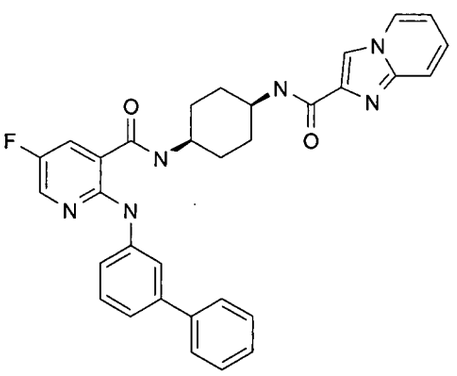
durante 5 min. Tert–butil éster del ácido (4–amino–ciclohexil)–carbámico (6.61 g, 30.8 mmol) fue luego añadido y la solución agitada a temperatura ambiente toda la noche. Agua fue añadida y el producto extraído con etil acetato. La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio anhidro), filtrada y concentrada al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo (8.5 g, contiene algo de NMP). Esto fue usado sin purificación adicional.
APCI (+vo) m/z: 359 [M+H]

Paso (b) N–(cis–4–aminociclohexil)imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida



A tert–butil {cis–4–[(imidazo[1,2–a]piridin–2–ilcarbonil)amino]ciclohexil}carbamato fue añadido HCl (4M en 1,4–Dioxano) (30 ml) y la reacción agitada a temperatura ambiente toda la noche. Los solventes fueron evaporados. Esto fue luego purificado usando SCX Flash usando Metanol como eluente seguido por MeOH/10% ac. NH_3 como eluente para proporcionar el compuesto del subtítulo puro (3.2g, 40%) como una goma.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.59 (dt, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 6.99 (td, 1H), 3.74 – 3.96 (m, 3H), 2.98 (s, 1H), 1.52 – 1.87 (m, 8H)
APCI (+vo) m/z: 259 [M+H]

Paso (c) N–[cis–4–({[2–(bifenil–3–ilamino)–5–fluoropiridin–3–il]carbonil}amino) ciclohexil] imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida



Al ácido 2–(bifenil–3–ilamino)–5–fluoronicotínico (0.298g, 0.97 mmol) fue añadido DMF (2 ml), N–(cis–4–aminociclohexil)imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.2498 g, 0.97 mmol), DIPEA (0.345 g, 0.441 ml) seguido por O–(7–Azabezotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.404 g, 1.06 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Agua fue añadida y el producto extraído con Etil acetato, y DCM. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada al vacío para dar el compuesto crudo. Esto fue luego purificado por HPLC de fase inversa (35–45% acetonitrilo en amoniaco acuoso). Esto dio el compuesto del subtítulo (0.126 g, 24%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, 1H), 8.16 – 8.14 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.70 – 7.68 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 3H), 7.50 – 7.32 (m, 7H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.20 (d, 2H), 1.78 – 1.99 (m, 8H)

APCI (Multimodo) m/z: 549 [M+H]

Paso (d) N–[cis–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il)ciclohexil]imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

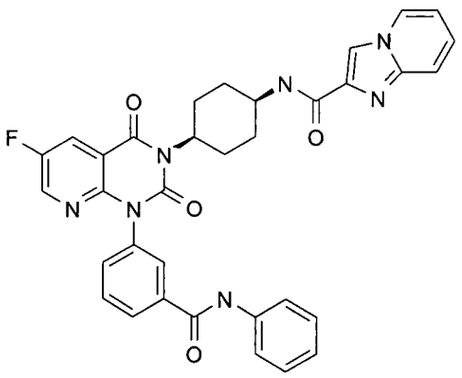
A una solución de N–[cis–4–({[2–(bifenil–3–ilamino)–5–fluoropiridin–3–il]carbonil}amino)ciclohexil]imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.05 g) y 1,1'–carbonildimidazol (0.0517 g) en NMP (2 ml) fue añadido hidruro de sodio (en aceite mineral) (0.01093 g). Esta mezcla se dejó agitar durante 12h a temperatura ambiente. Agua fue añadida y el producto extraído con etil acetato. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada al vacío para dar el compuesto crudo. Esto fue luego purificado por HPLC de fase inversa (25–75% acetonitrilo en amoniaco acuoso). Esto dio el compuesto del título (0.020 g, 38%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 1H), 8.25 – 8.22 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.79 – 7.30 (m, 11H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H), 5.10 – 5.02 (m, 1H), 4.45 – 4.43 (m, 1H), 2.75 – 2.87 (m, 2H), 2.14 (d, 2H), 1.72 – 1.85 (m, 4H)

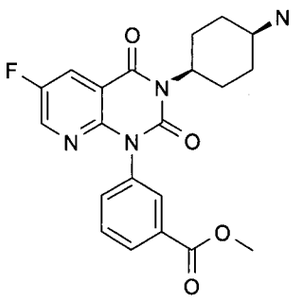
APCI (Multimodo) m/z: 575 [M+H]

Ejemplo 4

N–{*cis*–4–[1–[3–(anilinocarbonil)fenil]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



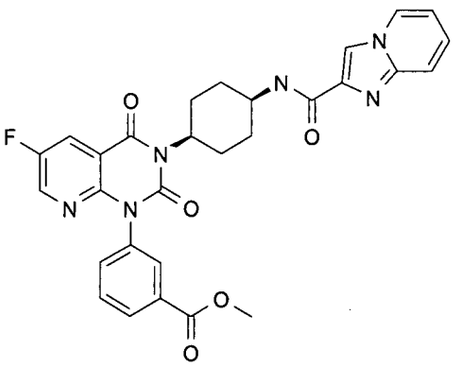
Paso (a) metil 3–[3–(cis–4–aminociclohexil)–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]benzoato



cloruro de hidrógeno 4.0M en 1,4–dioxano (20 ml, 80 mmol) fue añadido a metil 3–[3–{cis–4–[(tert–butoxicarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]benzoato (2 g, 3.9 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción fue vertida lentamente sobre carbonato de sodio ac. saturado el cual fue luego extraído con DCM (x3). Los extractos orgánicos fueron combinados, secados (sulfato de sodio anhidro), filtrados y evaporados para proporcionar el compuesto del subtítulo (1.8 g, 100%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.55 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 4.73 (qt, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (d, 2H), 2.69 (qd, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 2H), 1.39 – 1.31 (m, 2H)

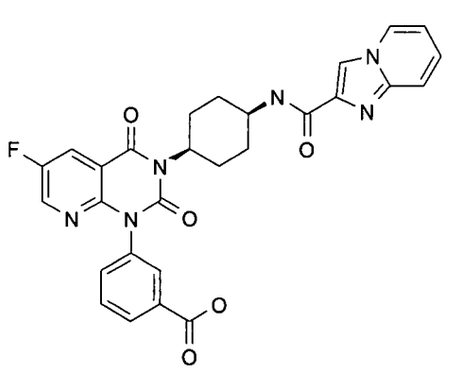
Paso (b) metil 3–[6–fluoro–3–{cis–4–[(imidazo[1,2–a]piridin–2–ilcarbonil)amino]ciclohexil}–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]benzoato



Ácido imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (660 mg, 4.07 mmol) fue suspendido en NMP (30 ml) y DIEA (1.31 g, 1.77 ml, 10.17 mmol) fue añadido, seguido por HATU (1.55 g, 4.07 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Metil éster del ácido 3–[3–(4–Amino–ciclohexil)–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidro–2H–pirido[2,3–d]pirimidin–1–il]–benzoicoo (1.4 g, 3.39 mmol) en DMF (10 ml) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua y el sólido que se precipitó fue recogido por filtración y secado para proporcionar el compuesto del subtítulo (1.35 g, 72%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.58 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 1H), 8.03 – 8.02 (m, 1H), 7.71 – 7.68 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 6.98 (td, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.59 (d, 2H), 2.00 (d, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 4H)

Paso (c) ácido 3–[6–fluoro–3–{cis–4–[(imidazo[1,2–a]piridin–2–ilcarbonil)amino]ciclohexil}–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]benzoico



Metil éster del ácido 3–(6–fluoro–3–{4–[(imidazo[1,2–a]piridina–2–carbonil)–amino]–ciclohexil}–2,4–dioxo–3,4–dihidro–2H–pirido[2,3–d]pirimidin–1–il)–benzoico (1.75 g, 3.14 mmol) fue disuelto en 1,4–dioxano (100 ml) y una solución de hidróxido de litio (150 mg, 6.29 mmol) en agua (20 ml) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla fue acidificada con ácido acético glacial y luego concentrada al vacío. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (25–95% acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso) para proporcionar el compuesto del subtítulo (440 mg, 26%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 1H), 7.99 – 7.97 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (q, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.78 – 1.58 (m, 4H)

Paso (d) N–{cis–4–[1–[3–(anilinocarbonil)fenil]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

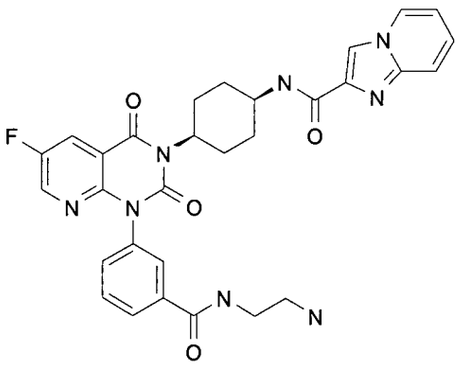
Ácido 3–(6–fluoro–3–{4–[(imidazo[1,2–a]piridina–2–carbonil)–amino]–ciclohexil}–2,4–dioxo–3,4–dihidro–2H–pirido[2,3–d]pirimidin–1–il)–benzoico (220 mg, 0.41 mmol) fue disuelto en DMF (3 ml) y DIEA (157 mg, 212 ul, 1.22 mmol) fue añadido, seguido por HATU (185 mg, 0.49 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 10 mins. Anilina (41.6 mg, 41 ul, 0.45 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. El solvente fue eliminado y el residuo particionado entre etil acetato y agua. Los extractos orgánicos fueron combinados, secados (sulfato de magnesio anhidro), filtrados y evaporados y el residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (25–95% acetonitrilo en amoniaco acuoso) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 48%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 10.34 (s, 1H), 8.58 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.73 – 7.61 (m, 4H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.78 – 1.59 (m, 4H)

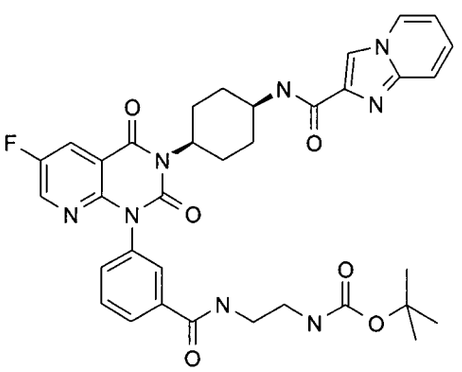
APCI (Multimodo) m/z: 618 [M+H]

Ejemplo 5

N–{*cis*–4–[1–(3–{[(2–aminoetil)amino]carbonil}fenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



Paso (a) tert–butil [2–({3–[6–fluoro–3–{cis–4–[(imidazo[1,2–a]piridin–2–ilcarbonil)amino]ciclohexil}–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]benzoil}amino)etil]carbamato



Ácido 3–[6–fluoro–3–{cis–4–[(imidazo[1,2–a]piridin–2–ilcarbonil)amino]ciclohexil}–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]benzoico (220 mg, 0.41 mmol) fue disuelto en DMF (3 ml) y DIEA (157 mg, 212 ul, 1.22 mmol) fue añadido, seguido por HATU (201 mg, 0.53 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Tert–butil éster del ácido (2–amino–etil)–carbámico (72 mg, 71 ul, 0.45 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. El solvente fue eliminado y el residuo particionado entre etil acetato y agua. Los extractos orgánicos fueron combinados, secados (sulfato de magnesio anhidro), filtrados y evaporados. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (25–95% acetonitrilo en amoniaco acuoso) para proporcionar el compuesto del subtítulo (30 mg, 10%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.60 – 8.55 (m, 2H), 8.52 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 – 7.53

(m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.98 (td, 1H), 6.90 (t, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.64 – 2.54 (m, 2H), 2.00 (d, 2H), 1.70 (dd, 4H), 1.35 (s, 9H)
APCI (Multimodo) m/z: 685 [M+H]

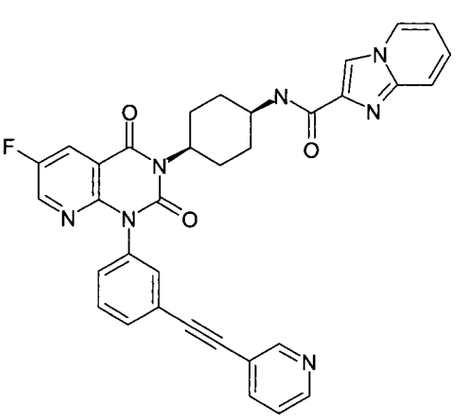
Paso (b) N–{cis–4–[1–(3–{[(2–aminoetil)amino]carbonil}fenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida.

tert–butil[2–({3–[6–fluoro–3–{cis–4–[(imidazo[1,2–a]piridin–2–ilcarbonil)amino]ciclohexil}–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]benzoil}amino)etil] carbamato (150 mg, 0.22 mmol) fue disuelto en 1,4–dioxano (2 ml) y cloruro de hidrógeno 4.0M en 1,4–dioxano (5 ml, 20 mmol) fue añadido, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2h. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (25–95% acetonitrilo en amoniaco acuoso) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 50%).

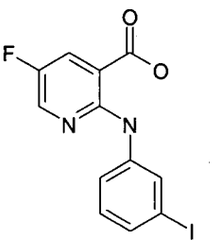
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.61 – 8.55 (m, 2H), 8.46 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 6.98 (ddd, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.16 – 3.03 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.60 (d, 2H), 2.00 (d, 2H), 1.70 (dd, 4H)
APCI (Multimodo) m/z: 585 [M+H]

Ejemplo 6

N–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(piridin–3–iletinil)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.

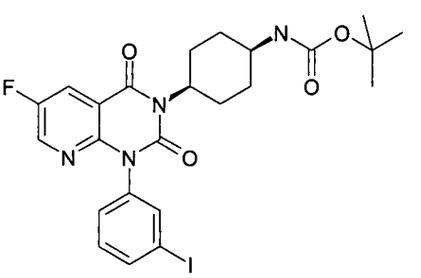


Paso (a) Ácido 5–fluoro–2–(3–yodofenilamino)piridina–3–carboxílico



Ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (4.68g, 26.7mmol), carbonato de potasio (4.43g, 32.1mmol), 3–Yodoanilina (8.8g, 40.2mmol), bromuro de cobre(I) (192mg, 1.34mmol) y cobre (102mg, 1.6mmol) fueron pesados en un frasco de fondo redondo y N–metilpirrolidinona (40ml) fue añadida. Después de desgasificar la mezcla ésta fue calentada bajo nitrógeno a 150 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción negra fue vertida en agua y la mezcla fue agitada toda la noche. El sólido obtenido fue filtrado, lavado con agua y secado en el sínter para producir un sólido marrón oscuro (este es el compuesto del subtítulo) el cual fue usado sin purificación adicional en el paso posterior.
APCI–MS m/z: 358 [MH^+].

Paso (b) 3–(4–tert–Butiloxicarbonilaminociclohexil)–6–fluoro–1–[3–yodofenil]pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona



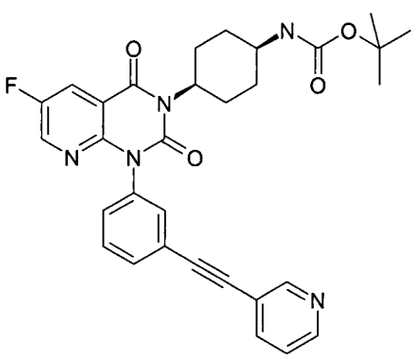
Ácido 5–fluoro–2–(3–yodofenilamino)piridina–3–carboxílico (9.3g, 26mmol), cis–4–amino–1–tert–butoxicarbonilamino–ciclohexano (5.6g, 26.1 mmol), HATU (11.86g, 31.2mmol) y HOAT (4.25g, 31.2mmol) fueron disueltos en N–metilpirrolidinona (30ml) a temperatura ambiente. N–etil–diisopropilamina (13.3ml, 77.7mmol) fue añadida lentamente durante 1 minuto, mientras ocurría una reacción exotérmica. Después de agitar durante 15 horas la mezcla fue vertida en agua y extraída con diclorometano. La fase orgánica fue lavada con ácido clorhídrico 3N, agua, carbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera, secada sobre sulfato de sodio y adsorbida sobre gel de sílice. La cromatografía flash usando una mezcla de éter de petróleo y etil acetato produjo 3–(4–

(tert–butoxicarbonilamino)ciclohexil–1–aminocarbonil)–5–fluoro–2–(3–yodofenilamino)piridina (2.15g, 3.9mmol) como un sólido rojo–marrón, el cual fue disuelto en una mezcla de N–metilpirrolidinona (3ml) y tetrahidrofurano (2ml). Carbonildiimidazol (1.9g, 11.7mmol) fue añadido seguido por hidruro de sodio (60%) en una porción. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, vertida en agua y extraída con etil acetato. La fase orgánica fue lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y adsorbida sobre gel de sílice. La cromatografía flash usando una mezcla de éter de petróleo y etil acetato produjo el compuesto del subtítulo (1.05g) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (DMSO–d_6): δ 8.58 (1H, d); 8.28 (1H, dd); 7.79 – 7.85 (2H, m); 7.43 (1H, ddd); 7.33 (1H, ddd); 6.52 (1H, brs); 4.72 (1H, bt); 3.55 (1H, bs); 2.50 – 2.64 (2H, brm); 1.84 – 1.96 (2H, brd); 1.37 – 1.56 (4H, brm y 9H, s).

APCI–MS m/z: 555 [MH^+].

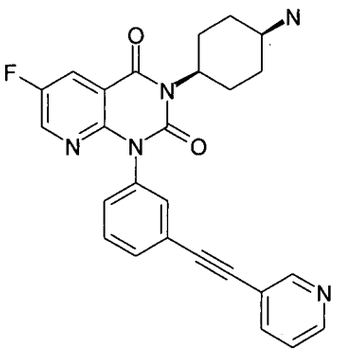
Paso (c) 3–(4–tert–Butiloxicarbonilaminociclohexil)–6–fluoro–1–[3–(piridin–3–iletinil)fenil]pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona.



3–(4–tert–Butiloxicarbonilaminociclohexil)–6–fluoro–1–[3–yodofenil]pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona (1.0g, 1.72mmol) y 3–piridilacetileno (0.235g, 2.28mmol) fueron disueltos en tetrahidrofurano (5ml). Trietilamina (0.95ml, 6.83mmol) fue añadida seguido por la adición de una mezcla de bis(trifenilfosfino)paladio(II)dicloruro (0.12g, 0.17mmol) y yoduro de cobre(I) (16mg, 0.084mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1h, vertida en una mezcla de agua y diclorometano. La fase orgánica fue separada y lavada con agua, secada sobre carbonato de potasio, filtrada y adsorbida sobre gel de sílice. La cromatografía flash usando una mezcla de éter de petróleo y etil acetato produjo el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (0.75g, 79%).

^{1}H NMR (DMSO–d_6): δ 8.77 (1H, s); 8.58 – 8.62 (2H, m); 8.29 (1H, dd); 7.98 (1H, d); 7.64 – 7.71 (2H, m); 7.60 (1H, t); 7.44 – 7.51 (2H, m); 6.52 (1H, brs); 4.75 (1H, bt); 3.56 (1H, bs); 2.52 – 2.67 (2H, brm); 1.86 – 1.95 (2H, brd); 1.42 – 1.56 (4H, brm); 1.39 (9H, s).
APCI–MS m/z: 555 [MH^+].

Paso (d) 3–(4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[3–(piridin–3–iletinil)fenil]pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona.



3–(4–tert–Butiloxicarbonilaminociclohexil)–6–fluoro–1–[3–(piridin–3–iletinil)fenil]pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona (700mg, 1.26mmol) fue disuelta en dioxano (5ml) y cloruro de hidrógeno (1.2 ml de solución 4N en dioxano, 4.8mmol) fue añadido y la solución fue calentada a 50°C durante 24 horas. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, dietil éter fue añadido para iniciar la cristalización. El sólido fue filtrado rápidamente, lavado con dietiléter y secado en el aire para obtener el compuesto diana como la sal de dihidrocloruro la cual es muy higroscópica y usada inmediatamente en el paso posterior.
Como alternativa, la sal obtenida fue particionada entre cloroformo y carbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica es lavada con agua, secada sobre carbonato de potasio, filtrada y concentrada a presión reducida para producir el compuesto diana como un sólido beige.
^{1}H NMR (DMSO–d_6): δ 8.76 (1H, s); 8.57 – 8.62 (2H, m); 8.30 (1H, dd); 7.99 (1H, ddd); 7.57 – 7.71 (3H, m); 7.45 – 7.51 (2H, m); 4.73 (1H, bt); 3.06 (1H, bs); 2.63 – 2.78 (2H, brm); 1.60 – 1.69 (2H, brd); 1.48 – 1.59 (2H, brm); 1.37 – 1.47 (2H, brm).
APCI–MS m/z: 455 [MH^+].

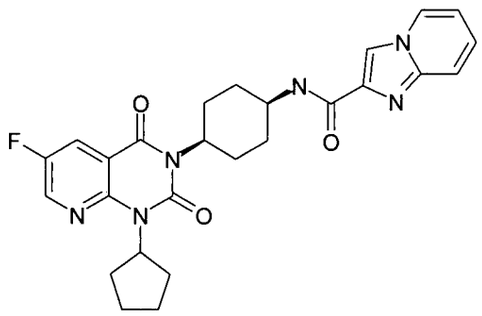
Paso (e) N–{4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(piridin–3–iletinil)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

A una mezcla de ácido imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (110mg, 0.68mmol), HATU (250mg, 0.66mmol) y 3–(4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[3–(piridin–3iletinil)fenil]–pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona dihidrocloruro (230mg, 0.44mmol) en Cloroformo fue añadido etil–di–isopropilamina (0.38ml, 2.2mmol) durante un periodo de 20 segundos. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 15 horas. Agua fue añadida a la solución clara y la mezcla fue concentrada a presión reducida usando un evaporador rotatorio. El sólido obtenido fue filtrado y disuelto en acetonitrilo. La purificación en HPLC preparativa resultó en los compuestos del título como un sólido blanco hueso (45mg, 17%).

^{1}H NMR (DMSO–d_6): δ 8.75 (1H, s); 8.55 – 8.62 (3H, m); 8.38 (1H, s); 8.34 (1H, dd); 7.98 (1H, ddd); 7.57 – 7.74 (4H, m); 7.44 – 7.52 (2H, m); 7.33 (1H, brdd); 6.98 (1H, brdd); 4.87 (1H, bt); 4.18 (1H, bs); 2.54 – 2.69 (2H, brm); 2.00 (2H, brd); 1.59 – 1.79 (4H, m). APCI–MS m/z: 599 [MH^+].

Ejemplo 7

N–[*cis*–4–(1–ciclopentil–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il)ciclohexil]imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.

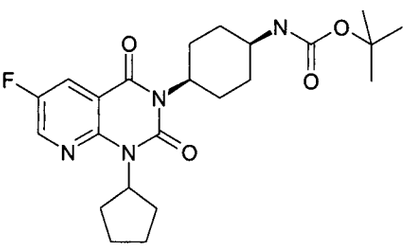


Paso (a) Ácido 5–fluoro–2–(ciclopentilamino)piridina–3–carboxílico

Ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (10.45g, 60mmol), carbonato de potasio (9.9g, 71.6mmol), ciclopentilamina (9ml, 90.9mmol), bromuro de cobre(I) (430mg, 3mmol) y cobre (230mg, 3.6mmol) fueron pesados en un frasco de fondo redondo y N–metilpirrolidinona (40ml) fue añadida. Después de desgasificar la mezcla ésta fue calentada bajo nitrógeno a 150°C durante 3 días. La mezcla de reacción negra fue vertida en agua y el pH fue ajustado a 5 usando ácido clorhídrico 3N. La mezcla fue agitada toda la noche, el sólido obtenido fue filtrado, lavado con agua y secado en el sínter para

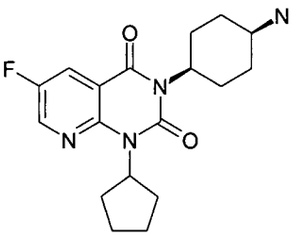
producir el compuesto del subtítulo como un sólido gris (4.58g) el cual fue usado sin purificación adicional en el paso posterior.
APCI–MS m/z: 225 [MH^+].

Paso (b) 3–(4–tert–Butiloxicarbonilaminociclohexil)–6–fluoro–1–[ciclopentil]pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona



Ácido 5–fluoro–2–(ciclopentilamino)piridina–3–carboxílico (3.15g, 14.1mmol), cis–4–amino–1–tert–butoxicarbonilamino–ciclohexano (3.16g, 14.7mmol), HATU (6.43g, 16.9mmol) y HOAT (2.3g, 16.9mmol) fueron disueltos en N–metilpirrolidinona (50ml) a temperatura ambiente. N–etil–diisopropilamina (7.3ml, 42.6mmol) fue añadida lentamente durante 1 minuto, mientras ocurría una reacción exotérmica. Después de agitar durante 3 horas la mezcla fue vertida en agua y la mezcla fue agitada durante una hora adicional a temperatura ambiente. El sólido obtenido fue filtrado, lavado con agua y secado en el sínter para producir 3–(4–(tert–butoxicarbonilamino)ciclohexil–1–aminocarbonil)–5–fluoro–2–(ciclopentilamino)piridina (5.52g, 13.1mmol) como un sólido verde olivo, el cual fue tomado como tal. 3–(4–(tert–butoxicarbonilamino)ciclo–hexil–1–aminocarbonil)–5–fluoro–2–(ciclopentilamino)piridina (4.31g, 10.3mmol) fue disuelta en una mezcla de N–metilpirrolidinona (12ml) y tetrahidrofurano (8ml). Carbonildiimidazol (4.99g, 30.8mmol) fue añadido seguido por hidruro de sodio (60%, 1.24g, 31mmol) en una porción. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 días, vertida en agua y el sólido obtenido fue filtrado, lavado con agua, secado en el sínter, disuelto en Diclorometano y adsorbido sobre gel de sílice. La cromatografía flash usando una mezcla de éter de petróleo y etil acetato produjo el compuesto del subtítulo (3.01g, 65%) como un sólido incoloro.
^{1}H NMR (300MHz, DMSO–d_6): δ 8.76 (1H, d); 8.20 (1H, dd); 8.03 (2H, bs); 6.56 (1H, bs); 5.79 (1H, p); 4.73 (1H, bt); 3.55 (1H, bs); 2.49 – 2.67 (2H, bm); 2.05 – 2.20 (2H, bd); 1.73 – 2.01 (6H, m); 1.34 – 1.67 (16H, m).
APCI–MS m/z: 447 [MH^+].

Paso (c) 3–(4–Aminociclohexil)–1–ciclopentil–6–fluoro–pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona



3–(4–tert–Butiloxicarbonilaminociclohexil)–6–fluoro–1–[ciclopentil]pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona (2530mg, 5.67mmol) fue disuelta en dioxano (15ml) y cloruro de hidrógeno (5.5 ml de solución 4N en dioxano, 22mmol) fue añadido y la solución fue calentada a 55°C durante 15 horas. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, dietil éter fue añadido para iniciar la cristalización. El sólido fue filtrado rápidamente, lavado con dietiléter y secado en el aire para obtener el compuesto diana (1.8g; 83%) como la sal de hidrocloruro y esta fue usada inmediatamente en el paso posterior.

Como alternativa, la sal obtenida fue particionada entre cloroformo y carbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica es lavada con agua, secada sobre carbonato de potasio, filtrada y concentrada a presión reducida para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso.

^{1}H NMR (300MHz, DMSO–d_6): δ 8.78 (1H, d); 8.21 (1H, dd); 8.03 (2H, bs); 5.80 (1H, p); 4.74 (1H, bt); 3.33 – 3.45 (1H, bs); 2.47 – 2.64 (2H, bm); 2.05 – 2.22 (2H, bd); 1.51 – 2.01 (12H, m).

APCI–MS m/z: 347 [MH^+].

Paso (d) N–[4–(1–ciclopentil–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il)ciclohexil]imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

A una mezcla de ácido imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (89mg, 0.55mmol), HATU (220mg, 0.55mmol), HOAT (75mg, 0.55mmol) y 3–(4–aminociclohexil)–1–ciclopentil–6–fluoro–pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona hidrocloruro (176mg, 0.46mmol) en N–metilpirrolidinona (10ml) fue añadida etil–di–isopropilamina (0.31ml, 1.81mmol) durante un periodo de 20 segundos. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 3 días y la mezcla de reacción fue vertida en agua. El sólido obtenido fue filtrado, secado en el sínter, disuelto en cloroformo y adsorbido sobre gel de sílice. La cromatografía flash

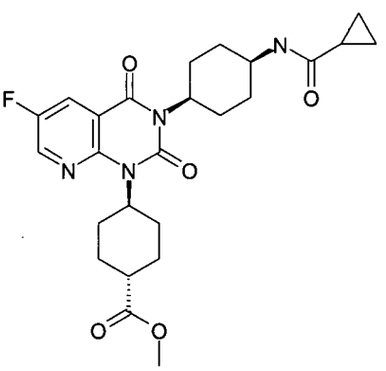
usando una mezcla de éter de petróleo y etil acetato produjo el compuesto del título (55mg, 24%) como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (300MHz, DMSO–d_6): δ 8.77 (1H, d); 8.60 (1H, ddd); 8.40 (1H, s); 8.25 (1H, dd); 7.78 (1H, d); 7.68 (1H, d); 7.38 (1H, dd); 7.00 (1H, dd); 5.80 (1H, p); 4.84 (1H, bt); 2.89 (1H, bs); 2.50 – 2.70 (2H, bm); 2.04 – 2.22 (2H, bd); 1.41 – 2.04 (12H, m).

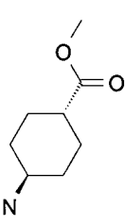
APCI–MS m/z: 491 [MH^+].

Ejemplo 8

metil *trans*–4–[3–{*cis*–4–[(ciclopropilcarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]ciclohexanocarboxilato.



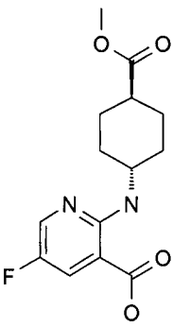
Paso (a) Metil trans–4–aminociclohexanocarboxilato



A una solución de ácido trans–4–aminociclohexano carboxílico hidrocloruro (2 g, 11.13 mmol) en metanol (30 ml) ácido sulfúrico (0.7 ml) fue añadido. La mezcla fue refluida toda la noche a 70 °C. El solvente fue evaporado, agua fue añadida y la mezcla se hizo básica con amoniaco. La solución acuosa fue repetidamente extraída con totalmente 500 ml de CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos fueron secados con Mg_2SO_4, filtrados y evaporados para dar el compuesto del subtítulo con alguna impureza (1.045 g, 59 %).

APCI–MS m/z: 158 [MH^+].

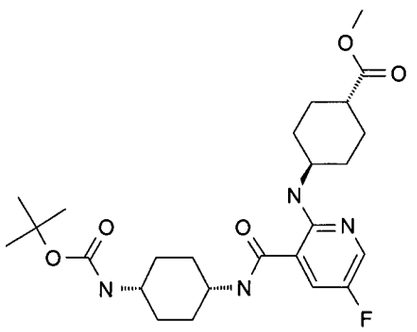
Paso (b) Ácido 5–fluoro–2–{[trans–4–(metoxicarbonil)ciclohexil]amino}nicotínico



A una solución de ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (640 mg, 3.65 mmol) en DMF (9 ml) metil trans–4–aminociclohexanocarboxilato (860 mg, 5.47 mmol), cobre (70 mg, 1.1 mmol), Cu(I)Br (105 mg, 0.73 mmol) y carbonato de potasio (605 mg, 4.38 mmol) fueron añadidos. La mezcla fue calentada a 150°C durante 1.5 h. Una solución de HCl fue añadida y la mezcla fue extraída con EtOAc. La fase orgánica fue extraída con una solución de carbonato de potasio. La capa acuosa se hizo ácida con HCl y extraída con EtOAc. La fase orgánica fue secada con Mg_2CO_3, filtrada y evaporada para dar el compuesto del subtítulo (732 mg, 63%).

APCI–MS m/z: 297 [MH^+].

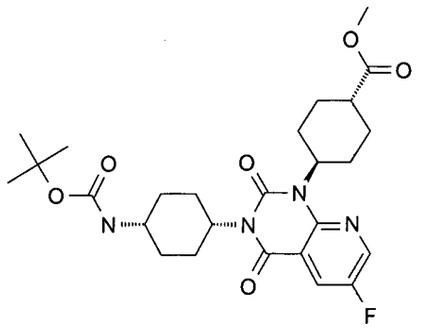
Paso (c) Metil trans–4–({3–[({cis–4–[(tert–butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino) carbonil]–5–fluoropiridin–2–il}amino)ciclohexanocarboxilato



Ácido 5–fluoro–2–{[trans–4–(metoxicarbonil)ciclohexil]amino}nicotínico (732 mg, 2.47 mmol), tert–butil cis–4–aminociclohexilcarbamato (583 mg, 2.72 mmol), HATU (1125 mg, 2.96 mmol), HOAT (403 mg, 2.96 mmol) y DIEA (1.27 ml, 7.41 mmol) en NMP fueron agitados durante 1 h. EtOAc fue añadido y la mezcla fue lavada con una solución de $NaHCO_3$, secada con Mg_2CO_3, filtrada y evaporada. El aceite remanente fue purificado por cromatografía flash en sílice [acetona:heptano (2:3)] para dar el compuesto del subtítulo (796 mg, 65%).

APCI–MS m/z: 493 [MH^+].

Paso (d) Metil trans–4–[3–{cis–4–[(tert–butoxicarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]ciclohexanocarboxilato



A una solución de metil trans–4–({3–[({cis–4–[(tert–butoxicarbonil)amino]ciclohexil} amino)carbonil]–5–fluoropiridin–2–il}amino)ciclohexanocarboxilato (400 mg, 0.81 mmol) en THF purgado con argón carbonil dimidazol (395 mg, 2.44 mmol) y NaH (50 % en aceite, 117 mg, 2.44 mmol) fueron añadidos. La mezcla fue refluida a 70 °C toda la noche. Solución de $NaHCO_3$ acuosa fue añadida y la mezcla fue extraída con EtOAc. El residuo crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice [acetona:heptano (1:4)] para dar el compuesto del subtítulo (180 mg, 43%).

APCI–MS m/z: 419 [MH^+].

Paso (e) Metil trans–4–[3–{cis–4–[(ciclopropilcarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]ciclohexanocarboxilato

Metil trans–4–[3–{cis–4–[(tert–butoxicarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]ciclohexanocarboxilato (50 mg, 0.096 mmol) fue agitado en HCl 4 M en dioxano durante 3 h para dar la amina libre. El solvente fue evaporado y el material crudo fue usado directamente en el próximo paso donde ácido ciclopropil carboxílico (8.5 µl, 0.106 mmol), HATU (44 mg, 0.116 mmol), HOAT (16 mg, 0.116 mmol), DIEA (49 µl, 0.289 mmol) y NMP (1 ml) fueron añadidos. La mezcla fue agitada durante 1h y el compuesto del título fue obtenido por HPLC preparativa (26 mg, 56%).

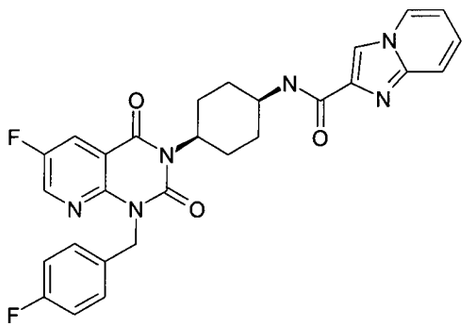
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.77 (1H, d); 8.22 (1H, dd); 7.93 (1H, d); 5.22 (1H, s); 4.73 (1H, t); 3.78 (1H, s); 3.61 (3H, s); 2.68 – 2.55 (2H, m); 2.38 – 2.29 (1H, m); 2.10 –

2.02 (2H, m); 1.93 – 1.86 (2H, m); 1.84 – 1.70 (3H, m); 1.58 – 1.39 (6H, m); 0.69 – 0.62 (4H, m).

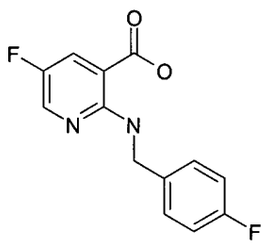
APCI–MS m/z: 487 [MH^+].

Ejemplo 9

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4–fluorobencil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



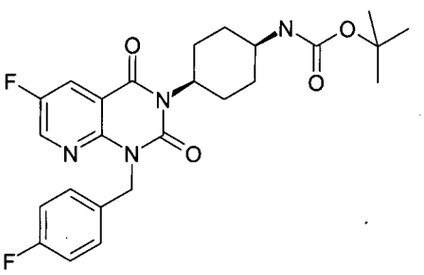
Paso (a) Ácido 5–fluoro–2–((4–fluorobencil)amino)piridina–3–carboxílico



Ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (7.57g, 43.2mmol), carbonato de potasio (7.2g, 52.1mmol), 4–fluorobencilamina (7.4g, 59.1mmol), bromuro de cobre(I) (310mg, 2.16mmol) y cobre (165mg, 2.6mmol) fueron pesados en un frasco de fondo redondo y N–metilpirrolidinona (30ml) fue añadida. Después de desgasificar la mezcla ésta fue calentada bajo nitrógeno a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción negra fue vertida en agua y la mezcla fue agitada toda la noche. El sólido obtenido fue filtrado, lavado con agua y secado en el sínter para producir un sólido verde claro (el compuesto del subtítulo) el cual fue usado sin purificación adicional en el paso posterior.

APCI–MS m/z: 265 [MH^+].

Paso (b) 3–(4–tert–Butiloxicarbonilaminociclohexil)–6–fluoro–1–(4–fluorobencil)–pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona

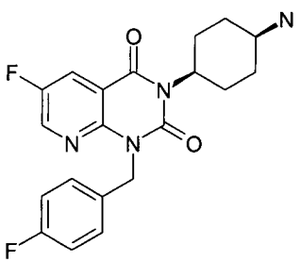


Ácido 5–fluoro–2–(4–fluorobencilamino)piridina–3–carboxílico (3.18g, 12mmol), cis–4–amino–1–tert–butoxicarbonilamino–ciclohexano (2.72g, 12.7mmol), HATU (5.02g, 13.2mmol) y HOAT (1.8g, 13.3mmol) fueron disueltos en N–metilpirrolidinona (30ml) a temperatura ambiente. N–etil–diisopropilamina (6.2ml, 36.2mmol) fue añadida lentamente durante 1 minuto, mientras ocurría una reacción exotérmica. Después de agitar durante 15 horas la mezcla fue vertida en agua y el pH fue ajustado a pH 6 usando ácido clorhídrico 3N. La mezcla fue agitada durante 3 horas y el sólido obtenido fue filtrado, lavado con agua y secado en el sínter para producir 3–(4–(tert–butoxicarbonilamino)ciclohexil–1–aminocarbonil)–5–fluoro–2–(4–fluorobencilamino)piridina como un sólido marrón, el cual fue disuelto en una mezcla de N–metilpirrolidinona (30ml) y tetrahidrofurano (20ml). Carbonildiimidazol (5.84g, 36mmol) fue añadido seguido por hidruro de sodio (60%, 1.44g, 36mmol) en una porción. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, vertida en agua y el pH fue ajustado a pH = 7 usando ácido clorhídrico 3N. La mezcla fue agitada toda la noche y el sólido obtenido fue filtrado, lavado con agua y secado en el sínter. El sólido fue disuelto en cloroformo y adsorbido sobre gel de sílice. La cromatografía flash usando una mezcla de éter de petróleo y etil acetato produjo los compuestos del subtítulo (3.6g, 62%) como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO–d_6): δ 8.75 (1H, d); 8.24 (1H, dd); 7.39 (2H, m); 7.11 (2H, t); 6.57 (1H, bs); 5.38 (2H, s); 4.75 (1H, m); 3.55 (1H, bs); 2.52 – 2.65 (2H, bm); 1.85 – 1.94 (2H, bm); 1.36 – 1.56 (13H, m).

APCI–MS m/z: 487 [MH^+].

Paso (c) 3–(4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–(4–fluorobencil)pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona



3–(4–tert–Butiloxicarbonilaminociclohexil)–6–fluoro–1–(4–fluorobencil)–pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona (3.52g, 7.2mmol) fue disuelta en dioxano (10ml) y cloruro de hidrógeno (8 ml de solución 4N en dioxano, 32mmol) fue añadido y la solución fue calentada a 50 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, dietil éter fue añadido para iniciar la cristalización. La sal obtenida fue decantada y particionada entre cloroformo y carbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica es lavada con agua, secada sobre carbonato de potasio, filtrada y concentrada a presión reducida para producir el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (2.45g, 88%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO–d_6): δ 8.75 (1H, d); 8.25 (1H, dd); 7.34 – 7.44 (2H, m); 7.07 – 7.15 (2H, m); 5.38 (2H, s); 4.73 (1H, m); 3.06 (1H, bs); 2.62 – 2.78 (2H, bm); 1.23 – 1.70 (6H, bm).

APCI–MS m/z: 387 [MH^+].

Paso (d) N–{4–[6–fluoro–1–(4–fluorobencil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

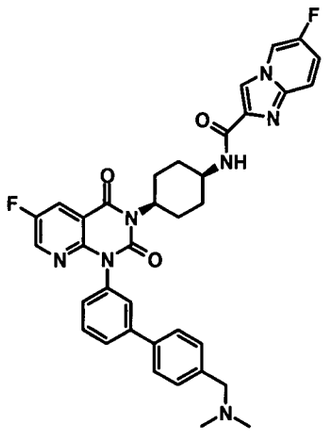
A una mezcla de ácido imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (91mg, 0.56mmol), HATU (mg, 0.55mmol) y 3–(4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4–fluorobencil]–pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona (180mg, 0.46mmol) en Cloroformo (5 ml) fue añadida etil–di–isopropilamina (0.32ml, 1.87mmol) durante un periodo de 20 segundos. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 15 horas. Agua fue añadida a la solución clara y la mezcla fue concentrada a presión reducida usando un evaporador rotatorio. El sólido obtenido fue filtrado, lavado con agua y secado en el sínter para resultar en el compuesto del título como un sólido blanco hueso (120mg, 49%).

^{1}H NMR (300MHz, DMSO–d_6): δ 8.75 (1H, d); 8.59 (1H, ddd); 8.40 (1H, s); 8.29 (1H, dd); 7.75 (1H, d); 7.69 (1H, d); 7.34 – 7.43 (2H, m); 7.08 – 7.17 (2H, m); 6.99 (1H, ddd); 5.39 (2H, s); 4.86 (1H, bt); 4.17 (1H, bs); 2.45 – 2.69 (2H, bm); 1.94 – 2.04 (2H, bm); 1.54 – 1.80 (4H, m).

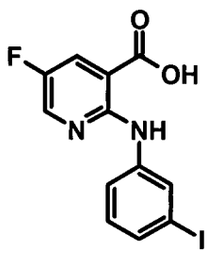
APCI–MS m/z: 531 [MH^+].

Ejemplo 12

N–{*cis*–4–[1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



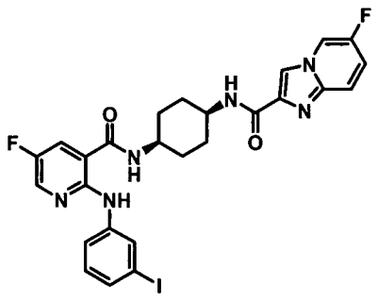
Paso (a) Ácido 5–fluoro–2–[(3–yodofenil)amino]nicotínico



Ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (27 g, 153.8 mmol) fue añadido a DMF seco (500 ml). Cobre (977 mg), bromuro de cobre (I) (2.20 g), carbonato de potasio (25.51 g, 184.6 mmol) y 3–Yodo–fenilamina (27.7 ml, 230.7 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada a 110 °C durante 2.5 horas. HCl 1 M fue añadido y el producto extraído con etil acetato. La fase orgánica fue lavada con HCl 1 M, secada (sulfato de magnesio anhidro), filtrada y concentrada al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como una mezcla que contiene ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (21.64 g). Esto fue usado sin purificación adicional.

APCI (Multimodo) m/z: 357 [M–H]

Paso (b) 6–fluoro–N–{cis–4–[({5–fluoro–2–[(3–yodofenil)amino]piridin–3–il}carbonil)amino] ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

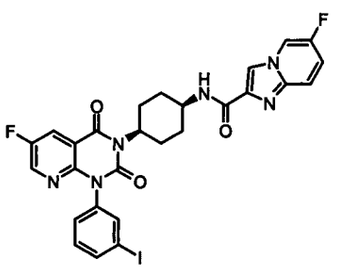


Al ácido 5–fluoro–2–[(3–yodofenil)amino]nicotínico (8.4 g, 23.4 mmol) y N–(cis–4–aminociclohexil)–6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (7.34 g, 23.4 mmol) fueron añadidos acetonitrilo (85 ml) y trietilamina (19.6 ml, 140.8 mmol). 2,4,6–Tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosorinan–2,4,6–trióxido (17.9 ml, 28.2 mmol) (solución 50% p en butil acetato) fue añadido en forma de gotas durante 15 min. y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 min. El sólido fue luego recogido por filtración y lavado con agua. Acetonitrilo fue añadido y la suspensión calentada, se dejó enfriar y el sólido recogido por filtración y secado para proporcionar el compuesto del subtítulo (6.9 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ10.70 (1H, s), 8.80 (1H, qd), 8.53 (1H, d), 8.41 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.23 – 8.19 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.53 – 7.43 (2H, m), 7.32 – 7.29 (1H, m), 7.08 (1H, t), 4.05 – 3.96 (1H, m), 3.42 (1H, s), 1.95 – 1.87 (2H, m), 1.81 – 1.64 (6H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 617 [M+H]

Paso (c) 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida



A una suspensión de 6–fluoro–N–{cis–4–[({5–fluoro–2–[(3–yodofenil)amino]piridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (6.9 g, 11.2 mmol)

en NMP (35 ml) fue añadido 1,1'–carbonildimidazol (6.35 g, 39.2 mmol). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Hidruro de sodio (60% p en aceite mineral) (806 mg, 33.6 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada a 40 °C durante 1.5 h. La mezcla fue vertida en agua helada y el producto extraído con etil acetato. La fase orgánica fue lavada con agua, secada con sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue triturado en dietil éter para proporcionar el compuesto del subtítulo (4.50g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.80 (1H, qd), 8.59 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.32 (1H, dd), 7.86 – 7.80 (2H, m), 7.77 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.49 – 7.41 (2H, m), 7.33 (1H, t), 4.84 (1H, t), 4.18 (1H, s), 2.63 – 2.53 (2H, m), 2.04 – 1.96 (2H, m), 1.76 – 1.60 (4H, m)
APCI (Multimodo) m/z: 642 [M+H]

Como alternativa, el compuesto del Paso (c) [6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida] puede ser preparado como es mostrado en la Ruta A a continuación.

Paso (d) N–{cis–4–[1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

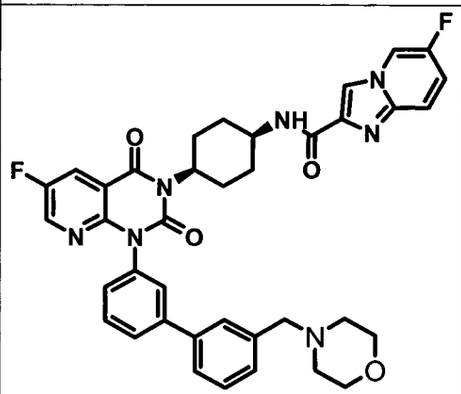
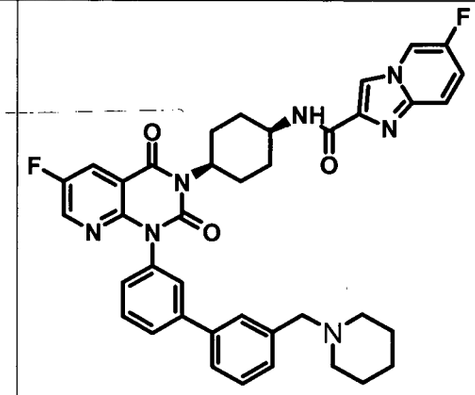
Acetonitrilo (2 ml) fue añadido a acetato de paladio(II) (3 mg) y 2–(diciclohexilfosfino) – 2',6'–dimetoxi–1,1'–bifenil (10 mg) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Carbonato de potasio (97 mg, 0.70 mmol) en agua (1.6 ml), dimetil–[4–(4,4,5,5–tetrametil–[1,3,2]dioxaborolan–2–il)–bencil]–amina (104 mg, 0.35 mmol) y ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (150 mg, 0.23 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue calentada hasta el reflujo durante 2 horas, y se dejó enfriar toda la noche. La mezcla fue cargada en un cartucho Varian Bond Chemelut (disponible de Kinesis), el producto eluido con DCM y concentrado al vacío. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (50–70% acetonitrilo en amoniaco acuoso) y liofilizado para proporcionar el compuesto del título (70 mg)

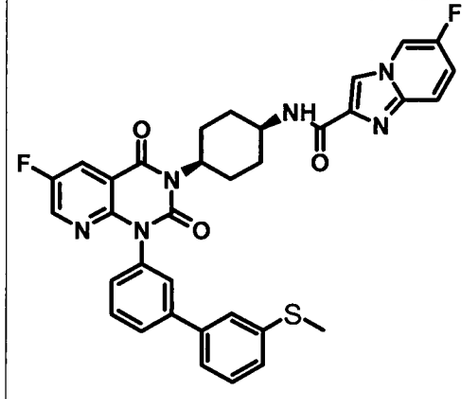
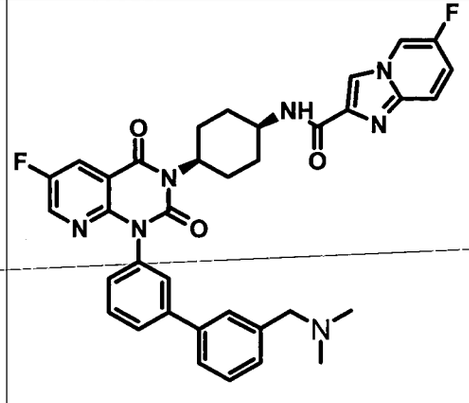
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.79 – 7.71 (3H, m), 7.68 (1H, d), 7.65 – 7.57 (3H, m), 7.47 – 7.41 (1H, m), 7.39 – 7.35

(3H, m), 4.92 – 4.82 (1H, m), 4.17 (1H, s), 3.41 (2H, s), 2.69 – 2.55 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.00 (2H, d), 1.77 – 1.63 (4H, m)
APCI (Multimodo) m/z: 650 [M+H]

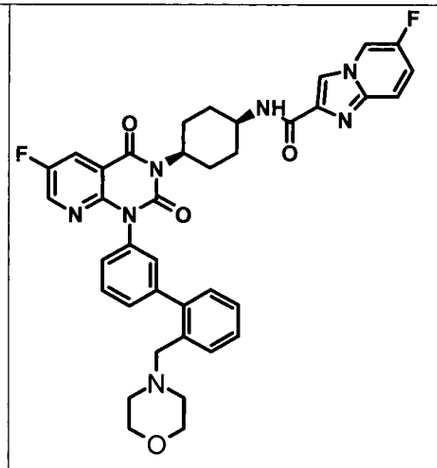
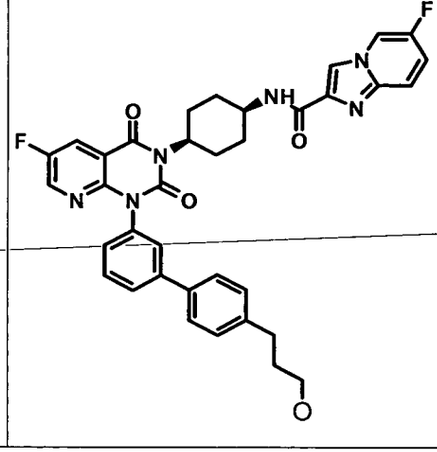
Los siguientes compuestos (Tabla 3) fueron preparados de una manera similar que los sólidos a partir del éster o ácido borónico apropiado y 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida usando el método descrito anteriormente en el Ejemplo 12 Paso (d).

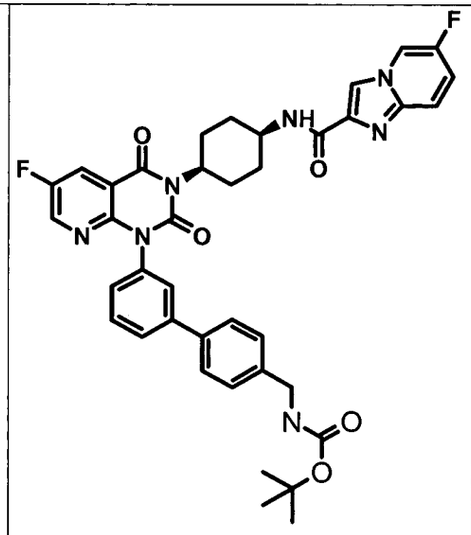
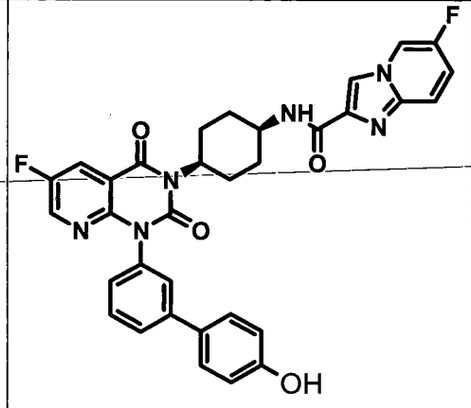
Tabla 3

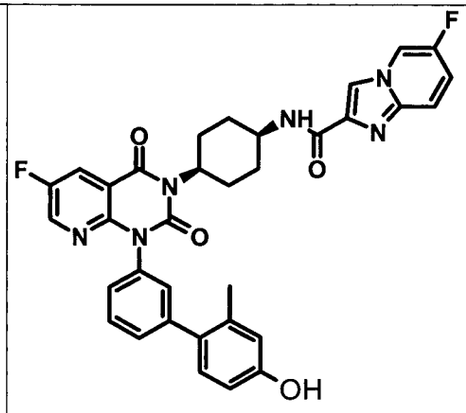
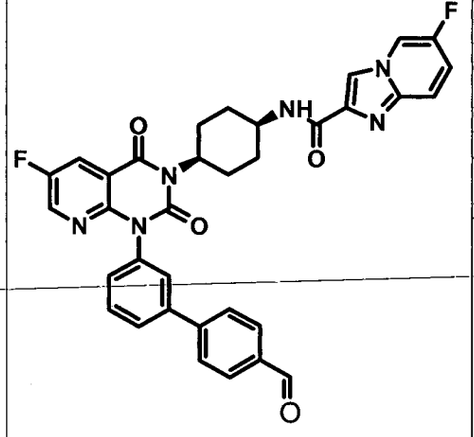
Número del Ejemplo	QUÍMICA	Nombres	NMR	M+H
13		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[3'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.79 – 7.71 (3H, m), 7.67 (1H, d), 7.64 – 7.56 (3H, m), 7.46 – 7.37 (3H, m), 7.33 (1H, d), 4.87 (1H, t), 4.20 (1H, s), 3.55 (4H, t), 3.51 (2H, s), 2.65 – 2.56 (2H, m), 2.38 – 2.31 (4H, m), 2.00 (2H, d), 1.77 – 1.62 (4H, m)	692
14		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3'–(piperidin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.80 – 8.76 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.32 (1H, d), 7.78 – 7.68 (4H, m), 7.62 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.46 – 7.37 (4H, m), 7.30 (1H, d), 4.87 (1H, t), 4.20 (1H, s), 3.46 (2H, s), 2.61 (2H, q), 2.35 – 2.28 (4H, m), 2.00 (2H, d), 1.76 – 1.63 (4H, m), 1.46 (4H, d), 1.39 – 1.34 (2H,	690

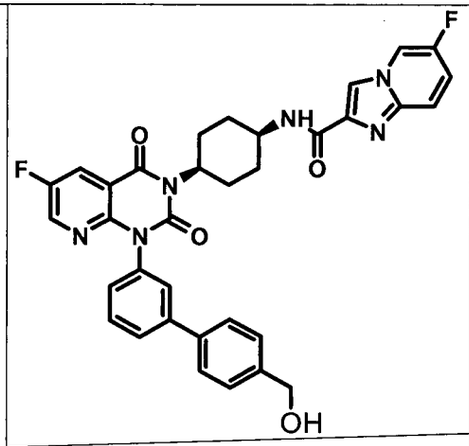
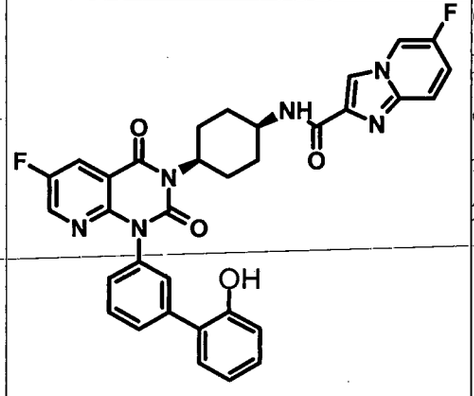
			m)	
15		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[3'–(metiltio)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 7.78 – 7.72 (2H, m), 7.68 (1H, d), 7.61 (1H, t), 7.51 (1H, s), 7.47 – 7.38 (4H, m), 7.28 (1H, dt), 4.94 – 4.80 (1H, m), 4.17 (1H, s), 2.68 – 2.54 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.04 – 1.96 (2H, m), 1.77 – 1.62 (4H, m)	639
16		*N*–{*cis*–4–[1–{3'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz CDCl3) d 8.37 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.10 (1H, s), 8.05 (1H, t), 7.77 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.59 – 7.50 (4H, m), 7.39 (1H, t), 7.29 (2H, d), 7.15 (1H, ddd), 5.06 (1H, t), 4.43 (1H, s), 3.47 (2H, s), 2.80 (2H, dd), 2.25 (6H, s), 2.13 (2H, d), 1.87 – 1.70 (4H, m)	650

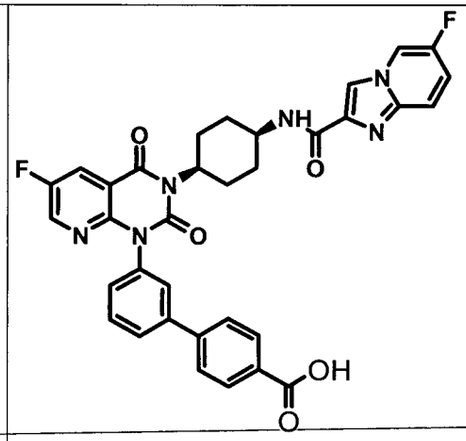
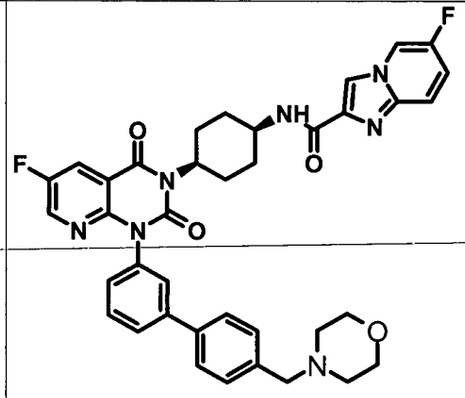
17		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[2'–(metiltio)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.82 – 8.77 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 7.78 – 7.72 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.50 (1H, dt), 7.47 – 7.44 (1H, m), 7.42 (2H, q), 7.39 – 7.36 (2H, m), 7.23 (2H, dd), 4.86 (1H, t), 4.19 (1H, s), 2.65 – 2.54 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.03 – 1.96 (2H, m), 1.76 – 1.61 (4H, m)	639
18		*tert*–butil ({3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–3–il}metil)carbamato.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.79 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.38 – 8.29 (2H, m), 7.79 – 7.72 (2H, m), 7.66 (2H, d), 7.61 (1H, d), 7.55 (2H, d), 7.48 – 7.37 (4H, m), 7.25 (1H, d), 4.87 (1H, t), 4.23 – 4.09 (3H, m), 2.66 – 2.54 (2H, m), 2.06 – 1.97 (2H, m), 1.76 – 1.61 (4H, m), 1.34 (9H, s)	722

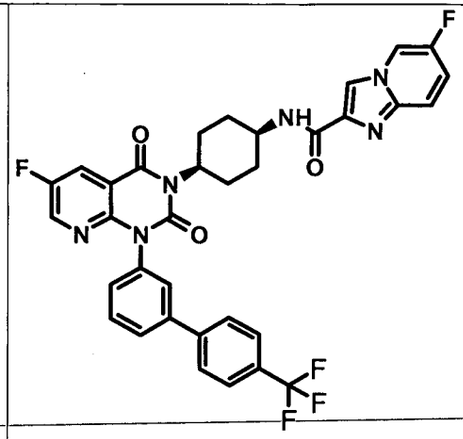
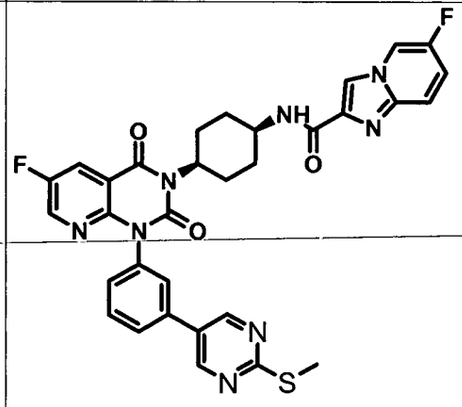
19		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.79 (1H, ddd), 8.60 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.33 (1H, dd), 7.77 – 7.71 (1H, m), 7.67 (1H, d), 7.64 – 7.62 (1H, m), 7.58 (1H, t), 7.51 – 7.42 (3H, m), 7.41 – 7.31 (4H, m), 4.93 – 4.81 (1H, m), 4.20 (1H, s), 3.42 – 3.37 (4H, m), 3.35 (2H, s), 2.64 – 2.55 (2H, m), 2.25 (4H, s), 2.03 – 1.94 (2H, m), 1.77 – 1.57 (4H, m)	692
20		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(3–hidroxipropil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.78 (1H, ddd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.74 (2H, ddd), 7.71 – 7.66 (2H, m), 7.62 – 7.56 (3H, m), 7.45 (1H, dd), 7.35 (1H, dd), 7.30 (2H, d), 4.87 (1H, t), 4.47 (1H, t), 4.20 (1H, s), 3.43 (2H, q), 2.68 – 2.58 (4H, m), 2.00 (2H, d), 1.77 – 1.63 (6H, m)	651

21		*tert*–butil ({3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)carbamato.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.77 – 7.71 (3H, m), 7.68 (1H, d), 7.61 (3H, q), 7.47 – 7.40 (2H, m), 7.37 (1H, dtd), 7.33 (2H, d), 4.86 (1H, t), 4.16 (3H, d), 2.68 – 2.55 (2H, m), 2.00 (2H, d), 1.78 – 1.62 (4H, m), 1.39 (9H, s)	722
22		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.76 (1H, ddd), 8.56 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.29 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 7.65 (2H, d), 7.59 (1H, t), 7.52 (1H, t), 7.47 (2H, d), 7.41 (1H, ddd), 7.27 – 7.23 (1H, m), 6.82 (2H, dd), 4.84 (1H, t), 4.17 (1H, s), 2.58 (2H, d), 1.97 (2H, d), 1.74 – 1.59 (4H, m)	609

23		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–hidroxi–2'–metilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.82 – 8.77 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.31 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.56 – 7.43 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.05 (1H, d), 6.70 – 6.63 (2H, m), 4.84 (1H, t), 4.21 (1H, s), 2.63 – 2.56 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.02 – 1.93 (2H, m), 1.78 – 1.59 (4H, m)	623
24		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 10.06 (1H, s), 8.79 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 8.03 – 7.99 (2H, m), 7.95 – 7.85 (4H, m), 7.74 (1H, dd), 7.71 – 7.63 (2H, m), 7.50 – 7.40 (2H, m), 4.87 (1H, t), 4.17 (1H, s), 2.68 – 2.55 (2H, m), 2.07 – 1.94 (2H, m), 1.78 – 1.59 (4H, m)	621

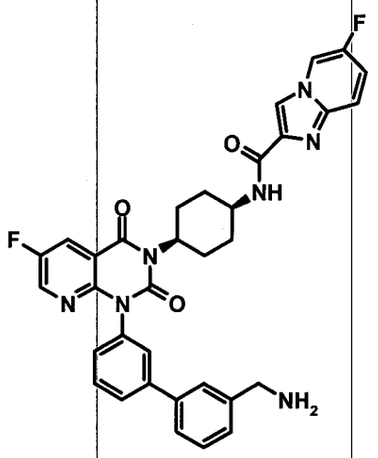
25		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(hidroximetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.78 (1H, ddd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.79 – 7.71 (3H, m), 7.69 – 7.57 (4H, m), 7.47 – 7.39 (3H, m), 7.39 – 7.35 (1H, m), 5.22 (1H, t), 4.92 – 4.82 (1H, m), 4.54 (2H, d), 4.20 (1H, s), 2.68 – 2.54 (2H, m), 2.01 (2H, d), 1.77 – 1.60 (4H, m)	623
26		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 9.63 (1H, s), 8.79 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.31 (1H, dd), 7.79 – 7.72 (1H, m), 7.70 – 7.64 (2H, m), 7.57 – 7.50 (2H, m), 7.48 – 7.41 (1H, m), 7.28 (2H, dd), 7.16 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.88 (1H, t), 4.91 – 4.77 (1H, m), 4.21 (1H, s), 2.62 – 2.54 (2H, m), 2.03 – 1.94 (2H, m), 1.77 – 1.61 (4H, m)	609

27		ácido 3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–carboxílico	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.81 – 8.78 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 8.03 (2H, d), 7.83 (3H, dd), 7.77 – 7.62 (4H, m), 7.48 – 7.41 (2H, m), 4.91 – 4.84 (1H, m), 4.22 (1H, s), 2.63 – 2.57 (2H, m), 2.06 – 1.96 (2H, m), 1.76 – 1.61 (4H, m)	637
28		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.79 – 7.70 (3H, m), 7.67 (1H, d), 7.64 – 7.58 (3H, m), 7.46 – 7.36 (4H, m), 4.87 (1H, t), 4.22 (1H, s), 3.59 – 3.54 (4H, m), 3.48 (2H, s), 2.63 – 2.57 (2H, m), 2.38 – 2.34 (4H, m), 2.02 – 1.96 (2H, m), 1.76 – 1.62 (4H, m)	692

29		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(trifluorometil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.79 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.37 – 8.32 (2H, m), 7.93 – 7.87 (3H, m), 7.86 – 7.82 (3H, m), 7.77 – 7.64 (3H, m), 7.50 – 7.43 (2H, m), 4.87 (1H, t), 4.16 (1H, s), 2.68 – 2.54 (2H, m), 2.08 – 1.94 (2H, m), 1.80 – 1.58 (4H, m)	661
30		6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{3–[2–(metiltio)pirimidin–5–il]fenil}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	1H NMR (400 MHz DMSO–d6) d 8.98 (2H, s), 8.79 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.37 – 8.33 (2H, m), 7.92 – 7.86 (2H, m), 7.74 (1H, dd), 7.71 – 7.64 (2H, m), 7.50 – 7.41 (2H, m), 4.88 (1H, t), 4.23 (1H, s), 2.64 – 2.58 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.01 (2H, d), 1.78 – 1.62 (4H, m)	641

Ejemplo 31

N–{*cis*–4–[1–[3'–(aminometil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida. Hidrocloruro



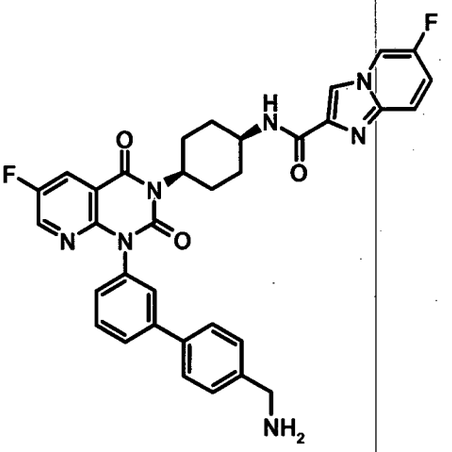
A una solución de tert–butil ({3'–[6–fluoro–3–(cis–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–a]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]bifenil–3–il}metil)carbamato (150 mg, 0.21 mmol) (ejemplo 18) en 1,4–dioxano (2 ml) fue añadido cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4–dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido resultante fue filtrado y lavado con éter, secado en el horno al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.90 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.81 – 7.74 (2H, m), 7.72 (1H, t), 7.67 (1H, dt), 7.63 (1H, t), 7.55 (1H, td), 7.52 – 7.44 (1H, m), 7.41 – 7.38 (1H, m), 4.85 (1H, t), 4.12 (1H, s), 4.06 (2H, q), 2.67 – 2.54 (2H, m), 2.02 (2H, d), 1.76 – 1.58 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 622 [M+H]

Ejemplo 32

N–{*cis*–4–[1–[4'–(aminometil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida. Hidrocloruro.

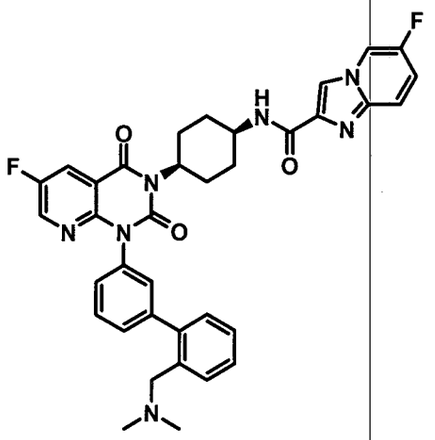


A una solución de tert–butil ({3'–[6–fluoro–3–(cis–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–a]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]bifenil–4–il}metil)carbamato (50 mg, 0.069 mmol) (ejemplo 21) en 1,4–dioxano (1 ml) fue añadido cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4–dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido resultante fue filtrado y lavado con éter, secado en el horno al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (42 mg).

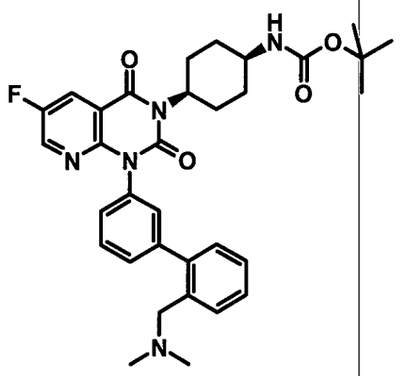
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.92 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.42 – 8.36 (2H, m), 8.33 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 7.82 – 7.72 (4H, m), 7.63 (2H, t), 7.58 (2H, d), 4.87 (1H, t), 4.18 – 4.02 (5H, m), 2.71 – 2.58 (2H, m), 2.08 – 2.00 (2H, m), 1.77 – 1.61 (4H, m)
APCI (Multimodo) m/z: 622 [M+H]

Ejemplo 33

N–{*cis*–4–[1–{2'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



Paso (a) tert–butil {cis–4–[1–{2'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}carbamato

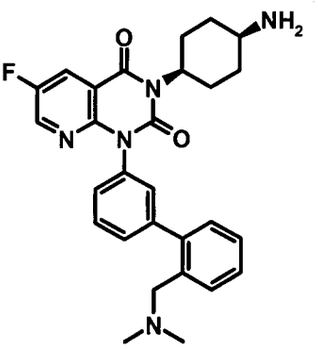


Acetonitrilo (3 ml) fue añadido a una mezcla de acetato de paladio(II) (4 mg) y 2–(diciclohexilfosfino)–2',6'–dimetoxi–1,1'–bifenil (14 mg) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Carbonato de potasio (143 mg) en agua (2 ml), ácido 2–(N,N–dimetilaminometil)fenilborónico (90 mg) y tert–butil {cis–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}carbamato (200 mg) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue calentada hasta el reflujo durante 2 h. y se dejó enfriar toda la noche. La mezcla fue cargada en un cartucho Varian Bond Chemelut (disponible de Kinesis), el producto eluido con DCM y concentrado al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo el producto con 0.1% trietilamina en etil acetato para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón pálido (73 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8.59 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 7.61 – 7.44 (3H, m), 7.39 – 7.28 (4H, m), 6.48 (1H, s), 4.77 (1H, t), 3.58 (1H, s), 3.33 (2H, s), 2.62 – 2.55 (2H, m), 2.11 (6H, s), 1.94 – 1.84 (2H, m), 1.56 – 1.41 (4H, m), 1.44 (9H, s)

APCI (Multimodo) m/z: 588 [M+H]

Paso (b) 3–(cis–4–aminociclohexil)–1–{2'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoropirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona Hidrocloruro

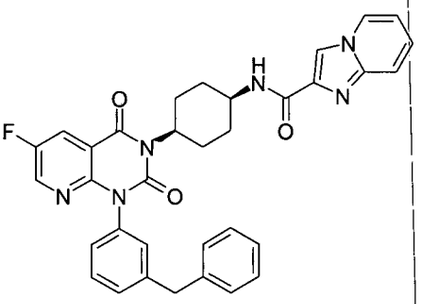


A una solución de tert–butil {cis–4–[1–{2'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}carbamato (70 mg) en 1,4–dioxano (0.5 ml) fue añadido cloruro de hidrógeno 4M en 1,4–dioxano (0.5 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. Los solventes fueron eliminados al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo (70 mg).
APCI (Multimodo) m/z: 525 [M+H]

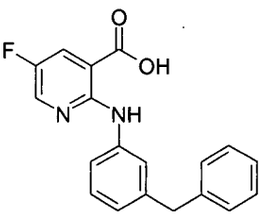
Paso (c) A una mezcla de ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (30mg, 0.15 mmol), base de Hunig (64 mg, 0.5 mmol) en DMF seco (5 ml) fue añadido HATU (57 mg, 0.15mmol). La mezcla se dejó agitar durante 10 min. a temperatura ambiente. A esta mezcla fue añadido 3–(cis–4–aminociclohexil)–1–{2'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoropirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona Hidrocloruro (68 mg, 0.13 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y el sólido recogido y purificado by HPLC (acetonitrilo y 0.1% amoniaco en agua) y liofilizado para proporcionar el compuesto del título (30 mg).
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8.80 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.34 – 8.31 (1H, m), 7.77 – 7.21 (11H, m), 4.87 (1H, t), 4.16 (1H, s), 3.31 (2H, d), 2.63 (1H, m), 2.00 (9H, m), 1.69 (4H, m)
APCI (Multimodo) m/z: 651 [M+H]

Ejemplo 34

N–{*cis*–4–[1–(3–bencilfenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



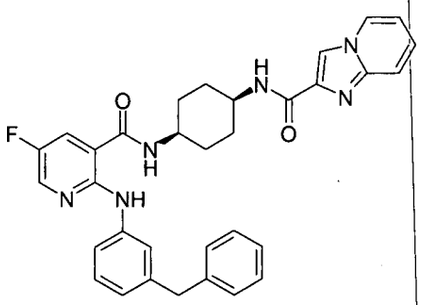
Paso (a) ácido 2–[(3–bencilfenil)amino]–5–fluoronicotínico



Ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (3.65 g, 21 mmol), carbonato de potasio (3.6 g, 26 mmol), 3–bencilanilina (5.4 g, 30mmol), bromuro de cobre(I) (155 mg, 1.2 mmol) y cobre (80 mg, 1.3 mmol) fueron pesados en un frasco de fondo redondo y N–metilpirrolidinona (15 mL) fue añadido. Después de desgasificar la mezcla esta fue calentada bajo nitrógeno a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción negra fue vertida en agua y la mezcla fue agitada toda la noche. El sólido obtenido fue filtrado, lavado con agua y secado en aire para producir el compuesto del subtítulo como un sólido marrón pálido (1.3 g, 18%) el cual fue usado sin purificación adicional en el paso subsiguiente.

APCI (Multimodo) m/z: 323 [M+H].

Paso (b) N–{cis–4–[({2–[(3–bencilfenil)amino]–5–fluoropiridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida



Al ácido 2–[(3–bencilfenil)amino]–5–fluoronicotínico (1.22 g, 3.4 mmol) y N–(cis–4–aminociclohexil)–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (1.07 g, 3.4 mmol) fueron añadidos acetonitrilo (20 mL) y trietilamina (2 mL, 14 mmol). 2,4,6–Tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosorinan–2,4,6–trióxido (2.5 mL, 4 mmol) (solución 50% p en butil acetato) fue añadido en forma de gotas durante 15 min. y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 min. El sólido fue luego recogido por filtración y lavado con agua. Acetonitrilo fue añadido y la suspensión calentada, se dejó enfriar y el sólido recogido por filtración y secado para proporcionar el compuesto del subtítulo (0.9 g, 47%). APCI (Multimodo) m/z: 563 [M+H].

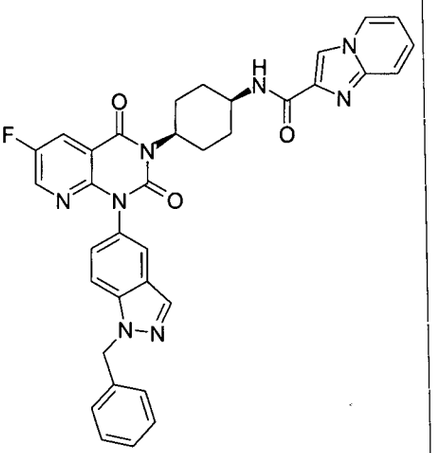
Paso (c) N–{cis–4–[1–(3–bencilfenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

A una solución de N–{cis–4–[({2–[(3–bencilfenil)amino]–5–fluoropiridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.116 g, 0.21 mmoles) en N,N–dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente fue añadido 1,1'–carbonildiimidazol (0.1672 g, 1.03 mmoles) y 60% p/p hidruro de sodio en aceite mineral (0.041 g, 1.03 mmoles). La reacción fue calentada hasta 70 °C durante 30 min., antes de enfriar hasta la temperatura ambiente y agitar durante unas 16 h adicionales. La reacción fue apagada mediante la adición de agua (50 mL) la cual fue luego extraída con etil acetato (6 x 50 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con sulfato de sodio anhidro y concentradas para dar el producto crudo como un sólido marrón pálido. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.051 g, 42%).

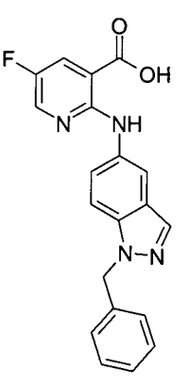
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) δ 8.60 – 8.55 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.31 – 8.28 (1H, m), 7.43 (2H, t), 7.37 – 7.16 (10H, m), 6.98 (1H, m), 6.98 (1H, t), 4.88 – 4.79 (1H, m), 4.20 – 4.13 (1H, m), 4.00 (2H, s), 2.68 – 2.52 (2H, m), 2.04 – 1.95 (2H, m), 1.76 – 1.60 (4H, m).
APCI (Multimodo) m/z: 589 [M+H]

Ejemplo 35

N–{*cis*–4–[1–(1–bencil–1*H*–indazol–5–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



Paso (a) ácido 2–[(1–bencil–1H–indazol–5–il)amino]–5–fluoronicotínico

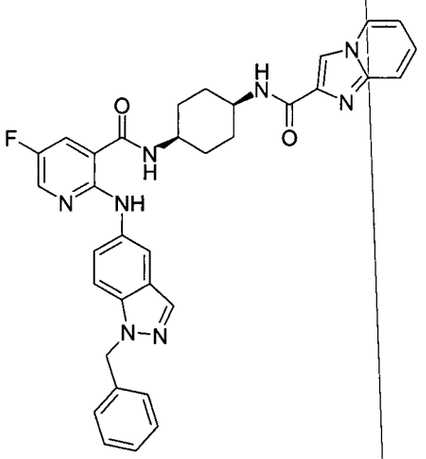


1–Bencil–1H–indazol–5–ilamina (1.018 g, 4.56 mmoles), carbonato de potasio (0.378 g, 2.74 mmoles), cobre (0.015 g, 0.23 mmoles) y bromuro de cobre(I) (0.033 g, 0.23 mmoles) fueron añadidos a una solución agitada de ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (0.4 g, 2.28 mmoles) en N,N–dimetilformamida (5 mL). La solución fue calentada hasta 120 °C durante un periodo de 1 hr luego la reacción fue enfriada y el DMF evaporado. El tapón de sólidos resultante fue disuelto en HCl 1 M (50 mL) y extraída tres veces en etil acetato (50 mL) el cual fue luego combinado y secado con sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado al vacío para dar el producto crudo como un sólido rojo–marrón. El producto crudo fue redisuelto en etil acetato (50 mL), lavado tres veces con HCl 1 M (50 mL) luego

una vez con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica fue secada nuevamente y concentrada para dar el compuesto del subtítulo como una película marrón (99 mg, 12%).

APCI (Multimodo) m/z: 362 [M+H].

Paso (b) N–{cis–4–[({2–[(1–bencil–1H–indazol–5–il)amino]–5–fluoropiridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida



Al ácido 2–[(1–bencil–1H–indazol–5–il)amino]–5–fluoronicotínico (2.05 g, 3.4 mmol) y N–(cis–4–aminociclohexil)imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (1.07 g, 3.4 mmol) fueron añadidos acetonitrilo (20 mL) y trietilamina (2 mL, 14 mmol). 2,4,6–Tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosorinan–2,4,6–trióxido (2.5 mL, 4 mmol) (solución 50% p en butil acetato) fue añadido en forma de gotas durante 15 min. y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 min. El sólido resultante fue luego recogido por filtración y lavado con agua. Acetonitrilo fue añadido y la suspensión calentada, se dejó enfriar y el sólido recogido por filtración y secado para proporcionar el compuesto del subtítulo (199 mg 10%).

APCI (Multimodo) m/z: 603 [M+H].

Paso (c) N–{cis–4–[1–(1–bencil–1H–indazol–5–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

A una solución de N–{cis–4–[({2–[(1–bencil–1H–indazol–5–il)amino]–5–fluoropiridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.122 g, 0.2 mmoles) en N,N–dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente fue añadido 1,1'–

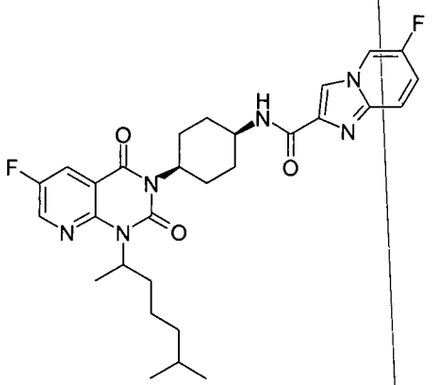
carbonildiimidazol (0.1641 g, 1.01 mmoles) y 60% p/p hidruro de sodio en aceite mineral (0.0405 g, 1.01 mmoles). La reacción fue luego calentada hasta 70 °C durante 30 min. en un vial de muestra purgado con nitrógeno antes de enfriar hasta la temperatura ambiente y agitar durante unas 48 h adicionales. La reacción fue apagada por la adición de salmuera (50 mL) y extraída con etil acetato (6 x 50 mL). La fase orgánica fue lavada una vez con agua luego secada con sulfato de sodio anhidro y concentrada para dar el producto crudo como un aceite naranja. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa dando el compuesto del título como un sólido incoloro (0.065 g, 51%).

^{1}H NMR (400MHz, DMSO–*d6*) 8.70 (m, 1H), 8.58 – 8.50 (m, 2H), 8.33 – 8.28 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 6H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.87 (t, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.77 – 1.60 (m, 4H).

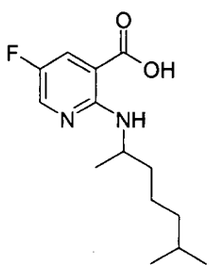
APCI (Multimodo) m/z: 629 [M+H]

Ejemplo 36

N–{*cis*–4–[1–(1,5–dimetilhexil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



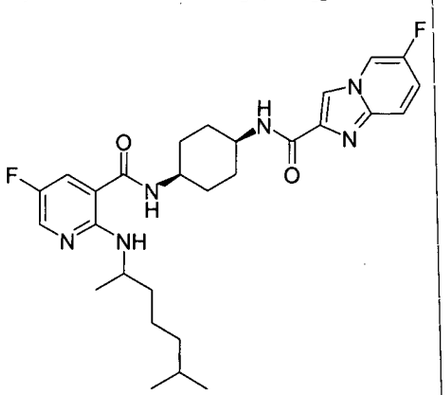
Paso (a) ácido 2–[(1,5–dimetilhexil)amino]–5–fluoronicotínico



2–amino–6–metilheptano (0.589 g, 4.56 mmoles), carbonato de potasio (0.378 g, 2.74 mmoles), cobre (0.015 g, 0.23 mmoles) y bromuro de cobre(I) (0.033 g, 0.23 mmoles) fueron añadidos a una solución agitada de ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (0.4 g, 2.28 mmoles) en N,N–dimetilformamida (5 mL). La solución fue calentada hasta 120 °C durante un periodo de 2 h. El DMF fue evaporado antes del tratamiento final acuoso. El tapón de sólidos resultante fue disuelto en HCl 1 M (50 mL) y extraída tres veces en etil acetato (50 mL) el cual fue combinado y secado con sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido naranja pálido (509 mg, 81%).

APCI (Multimodo) m/z: 269 [M+H].

Paso (b) N–{cis–4–[({2–[(1,5–dimetilhexil)amino]–5–fluoropiridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida



A una solución de ácido 2–[(1,5–dimetilhexil)amino]–5–fluoronicotínico (0.153 g, 0.57 mmoles), trietilamina (0.346 g, 3.42 mmoles) y (4–amino–ciclohexil)–amida del ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.1961 g, aducto HCl mono, 0.63 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) fue añadido 2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosorinan–2,4,6–trióxido (0.2176 g, 0.436 mL, solución 50% p en butil acetato, 0.22 mmoles) en forma de gotas. La reacción fue agitada durante 10 min. a temperatura ambiente luego apagada mediante la adición de agua (50 mL) y la capa acuosa lavada con etil acetato (3 x 50 mL). El producto crudo fue obtenido como un aceite amarillo el cual fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 1:1 etil acetato:éter de petróleo – 5% metanol/etil acetato para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (115 mg, 38%).

APCI (Multimodo) m/z: 528 [M+H].

Paso (c) N–{cis–4–[1–(1,5–dimetilhexil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

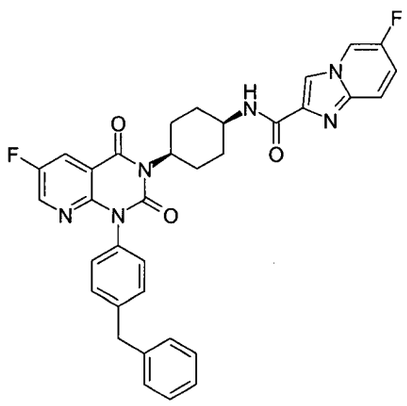
A una solución de N–{cis–4–[({2–[(1,5–dimetilhexil)amino]–5–fluoropiridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.106 g, 0.2 mmoles) en N,N–dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente fue añadido 1,1'–carbonildiimidazol (0.1632 g, 1 mmoles) y 60% p/p hidruro de sodio en aceite mineral (0.040 g, 1 mmoles). La reacción fue luego calentada hasta 70 °C durante 30 min. en un vial de muestra purgado con nitrógeno antes de enfriar hasta la temperatura ambiente y agitar durante unas 48 h adicionales. La reacción fue apagada por la adición de salmuera (50 mL) y extraída con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas fueron luego lavadas una vez más con salmuera (50 mL), secadas con sulfato de sodio anhidro, filtradas y concentradas al vacío para dar el producto crudo como un aceite naranja. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título como un sólido incoloro (0.042 g, 38%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.96 – 8.76 (m, 1H), 8.73 – 8.69 (m, 1H), 8.40 – 8.36 (1H, m), 8.22 – 8.15 (1H, m), 7.77 – 7.68 (2H, m), 7.48 – 7.41 (1H, m), 5.56 – 5.40 (1H, m), 4.92 – 4.80 (1H, m), 4.24 – 4.16 (1H, m), 2.69 – 2.58 (2H, m), 2.21 – 2.11 (1H, m), 2.05 – 1.97 (2H, m), 1.87 – 1.68 (2H, m), 1.62 – 1.54 (2H, m), 1.51 – 1.40 (5H, m), 1.27 – 1.07 (4H, m), 0.82 – 0.72 (6H, m)

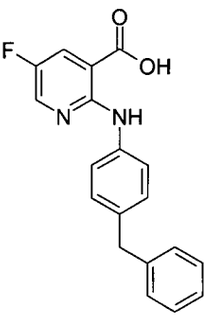
APCI (Multimodo) m/z: 553 [M+H]

Ejemplo 37

N–{*cis*–4–[1–(4–bencilfenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



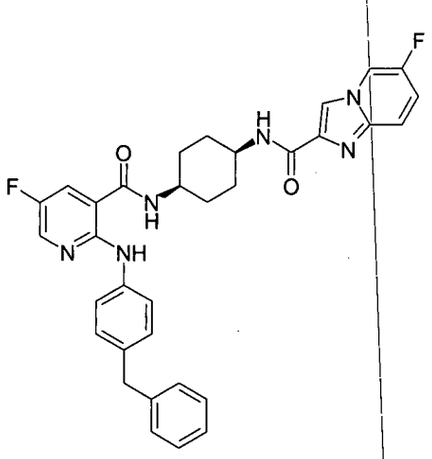
Paso (a) ácido 2–[(4–bencilfenil)amino]–5–fluoronicotínico



4–aminodifenilmetano (0.835 g, 4.56 mmoles), carbonato de potasio (0.378 g, 2.74 mmoles), cobre (0.015 g, 0.23 mmoles) y bromuro de cobre(I) (0.033 g, 0.23 mmoles) fueron añadidos a una solución agitada de ácido 2–cloro–5–fluoronicotínico (0.4 g, 2.28 mmoles) en N,N–dimetilformamida (5 mL). La solución fue calentada hasta 120 °C durante un periodo de 2 h luego el DMF fue evaporado antes del tratamiento final acuoso. El tapón de sólidos resultante fue disuelto en HCl 1 M (50 mL) y extraída tres veces en etil acetato (50 mL) el cual fue luego combinado y secado con sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentrado al vacío para dar el producto crudo como un sólido marrón. El producto crudo fue redisuelto en etil acetato (50 mL), lavado tres veces con HCl 1 M (50 mL) luego una vez con solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (50 mL). La capa orgánica fue secada nuevamente y concentrada para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón (603 mg, 82%).

APCI (Multimodo) m/z: 323 [M+H]

Paso (b) N–{cis–4–[({2–[(4–bencilfenil)amino]–5–fluoropiridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida



A una suspensión de ácido 2–[(4–bencilfenil)amino]–5–fluoronicotínico (0.184 g, 0.57 mmoles) trietilamina (0.346 g, 3.42 mmoles) y (4–amino–ciclohexil)–amida del ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.1961 g, aducto HCl mono, 0.63 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosorinan–2,4,6–trióxido (0.2176 g, 0.436 mL, solución 50% p en butil acetato, 0.68 mmoles) en forma de gotas. La reacción fue agitada durante 30 min. a temperatura ambiente luego el acetonitrilo fue eliminado al vacío, y el residuo particionado entre etil acetato y agua (50 mL de cada uno). La capa acuosa fue lavada con más etil acetato (2 x 50 mL) luego las fases orgánicas fueron combinadas y secadas con sulfato de sodio anhidro para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja (222 mg, 67%).

APCI (Multimodo) m/z: 581 [M+H]

Paso (c) N–{cis–4–[1–(4–bencilfenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

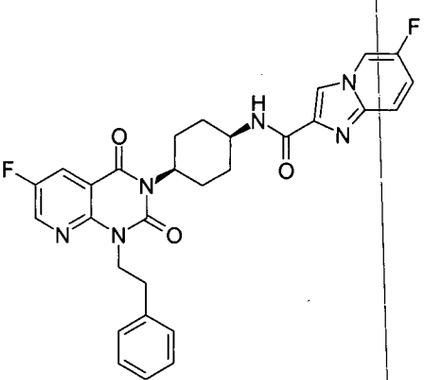
A una solución de N–{cis–4–[({2–[(4–bencilfenil)amino]–5–fluoropiridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.21 g, 0.36 mmoles) en N,N–dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente fueron añadidos 1,1'–carbonildiimidazol (0.2935 g, 1.81 mmoles) e hidruro de sodio en aceite mineral (60% p/p, 0.0724 g, 1.81 mmoles). La reacción fue luego calentada hasta 70 °C durante 30 min. en un vial de muestra purgado con nitrógeno, antes de enfriar hasta la temperatura ambiente y agitar durante unas 16 h adicionales. La reacción fue apagada por la adición de salmuera (50 mL) y extraída con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (50 mL), secadas con sulfato de sodio anhidro, filtradas y concentradas al vacío para dar muy poco material, y ningún producto deseado. El análisis

LC indicó que el producto se había quedado con la capa acuosa, en forma de una suspensión. Esto fue filtrado y el filtrado marrón claro lavado con abundante agua desionizada. Este material fue purificado por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (57 mg, 27%).

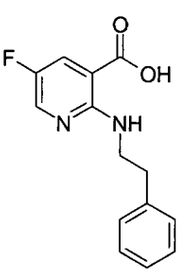
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.86 (1H, m), 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.29 (1H, m), 7.80 – 7.74 (2H, m), 7.54 (1H, m), 7.39 – 7.20 (10H, m), 4.84 (1H, t), 4.18 (1H, s), 4.01 (2H, s), 2.65 – 2.52 (2H, m), 2.04 – 1.96 (2H, m), 1.76 – 1.57 (4H, m).
APCI (Multimodo) m/z: 607 [M+H]

Ejemplo 38

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–(2–feniletil)–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



Paso (a) ácido 5–fluoro–2–[(2–feniletil)amino]nicotínico

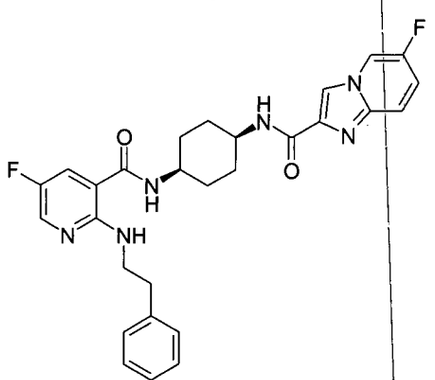


2–Feniletilamina (0.551 g, 4.56 mmoles), carbonato de potasio (0.378 g, 2.74 mmoles), cobre (0.015 g, 0.23 mmoles) y bromuro de cobre(I) (0.033 g, 0.23 mmoles) fueron añadidos a una solución agitada de ácido 2–Cloro–5–fluoronicotínico (0.4 g, 2.28 mmoles) en N,N–dimetilformamida (5 mL). La solución fue calentada hasta 120 °C durante un

periodo de 1 hr. La reacción fue apagada por la adición de HCl 1 M (50 mL) y extraída tres veces en etil acetato (50 mL) la cual fue luego combinada y secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada al vacío para dar el producto crudo como un sólido amarillo. A la reacción se le aplicó nuevamente el tratamiento final disolviendo en etil acetato (50 mL) y lavando secuencialmente con HCl 1 M (3 x 50 mL) y solución de hidrógeno carbonato de sodio saturado. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro y concentrada para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (236 mg, 40%).

APCI (Multimodo) m/z: 523 [M+H]

Paso (b) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[({5–fluoro–2–[(2–feniletil)amino]piridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



A una suspensión de ácido 5–fluoro–2–[(2–feniletil)amino]nicotínico (0.184 g, 0.57 mmoles) trietilamina (0.429 g, 0.591 mL, 3.42 mmoles) y (4–amino–ciclohexil)–amida del ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.2432 g, aducto HCl mono, 0.62 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosorinan–2,4,6–trióxido (0.270 g, 0.54 mL, solución 50% p en butil acetato, 0.684 mmoles) en forma de gotas. La reacción fue agitada durante 60 min. a temperatura ambiente antes que el acetonitrilo fuera eliminado al vacío y el residuo particionado entre etil acetato y agua (50 mL de cada uno). La capa acuosa fue lavada con más etil acetato (2 x 50 mL) luego las fases orgánicas fueron combinadas y secadas con sulfato de sodio anhidro para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (253 mg, 69%), el cual fue usado en en el siguiente paso sin purificación adicional.

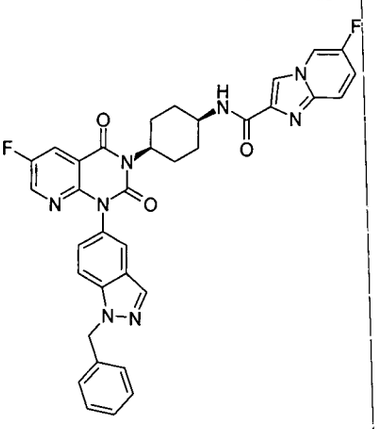
Paso (c) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–(2–feniletil)–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

A una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[({5–fluoro–2–[(2–feniletil)amino]piridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.25 g, 0.48 mmoles) en N,N–dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente fue añadido 1,1'–carbonildiimidazol (0.163 g, 2.41 mmoles) e hidruro de sodio en aceite mineral (60% p/p, 0.040 g, 2.41 mmoles). La reacción fue luego calentada hasta 70 °C durante 30 min., antes de enfriar hasta la temperatura ambiente y agitar durante unas 48 h adicionales. La reacción fue apagada por la adición de salmuera (50 mL) y extraída con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas fueron luego lavadas dos veces más con salmuera (50 mL) secadas con sulfato de sodio anhidro, filtradas y concentradas al vacío para dar el producto crudo como un aceite amarillo. Este material fue purificado por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (72 mg, 27%).

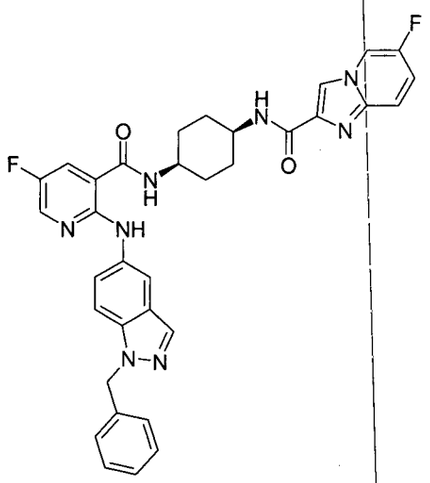
^{1}H NMR (DMSO–*d6*) 8.91 – 8.86 (1H, m), 8.81 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.29 – 8.24 (1H, m), 7.88 – 7.79 (2H, m), 7.60 – 7.53 (1H, m), 7.33 – 7.19 (5H, m), 4.84 (1H, t), 4.47 – 4.39 (2H, m), 4.20 (1H, s), 2.94 (2H, t), 2.66 – 2.54 (2H, m), 2.05 – 1.98 (2H, m), 1.77 – 1.51 (4H, m). APCI (Multimodo) m/z: 545 [M+H]

Ejemplo 39

N–{*cis*–4–[1–(1–bencil–1*H*–indazol–5–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



Paso (a) *N*–{*cis*–4–[({2–[(1–bencil–1*H*–indazol–5–il)amino]–5–fluoropiridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



A una suspensión de 2–[(1–bencil–1H–indazol–5–il)amino]–5–fluoroácido nicotínico (0.104 g, 0.29 mmoles), trietilamina (0.174 g, 0.24 mL, 1.72 mmoles) y (4–amino–ciclohexil)–amida del ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.099 g, aducto HCl mono, 0.32 mmoles) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosorinan–2,4,6–trióxido (0.110 g, 0.219 mL, solución 50% p en butil acetato, 0.34 mmoles) en forma de gotas. La reacción fue agitada durante 60 min. a temperatura ambiente luego el acetonitrilo fue eliminado al vacío y el residuo particionado entre etil acetato y agua (50 mL de cada uno). La capa acuosa fue lavada con más etil acetato (2 x 50 mL) luego la fase orgánica fue combinada y secada con sulfato de sodio anhidro para dar el compuesto del subtítulo como una espuma marrón (175 mg, 98%).
APCI (Multimodo) m/z: 621 [M+H].

Paso (b) *N*–{*cis*–4–[1–(1–bencil–1*H*–indazol–5–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

A una solución de *N*–{*cis*–4–[({2–[(1–bencil–1*H*–indazol–5–il)amino]–5–fluoropiridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.162 g, 0.26 mmoles) en N,N–dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente fue añadido 1,1'–carbonildiimidazol (0.163 g, 1.31 mmoles) e hidruro de sodio en aceite mineral (60% p/p, 0.040 g, 1.31 mmoles). La reacción fue luego calentada hasta 70 °C durante 30 min., antes de enfriar hasta la temperatura ambiente y agitar durante unas 48 h adicionales. La reacción fue apagada por la adición de salmuera (50 mL) y extraída con etil acetato (3 x 50

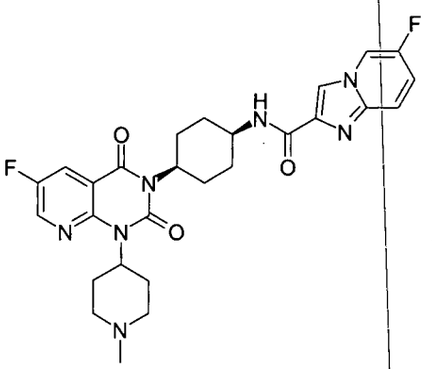
mL). Las capas orgánicas fueron luego lavadas dos veces más con salmuera (50 mL) secadas con sulfato de sodio anhidro, filtradas y concentradas al vacío para dar el producto crudo como un aceite rojo. Este material fue purificado por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título como un sólido marrón (31 mg, 18%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.85 – 8.82 (1H, m), 8.53 – 8.50 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.33 – 8.29 (1H, m), 8.17 (1H, d), 7.83 – 7.71 (4H, m), 7.53 – 7.46 (1H, m), 7.37 – 7.25 (6H, m), 5.71 (2H, s), 4.92 – 4.82 (1H, m), 4.19 – 4.12 (1H, m), 2.65 – 2.54 (2H, m), 2.05 – 1.97 (2H, m), 1.77 – 1.60 (4H, m).

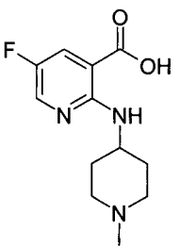
APCI (Multimodo) m/z: 647 [M+H]

Ejemplo 40

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(1–metilpiperidin–4–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



Paso (a) ácido 5–fluoro–2–[(1–metilpiperidin–4–il)amino]nicotínico

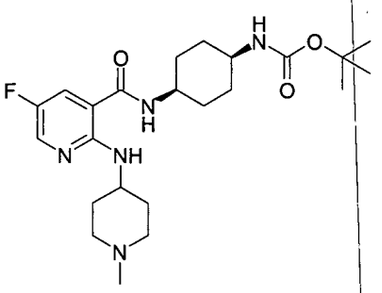


4–amino–N–metilpiperidina (0.2602 g, 2.28 mmoles), carbonato de potasio (0.378 g, 2.74 mmoles), cobre (0.015 g, 0.23 mmoles) y bromuro de cobre(I) (0.033 g, 0.23 mmoles) fueron añadidos a una solución agitada de ácido 2–Cloro–5–fluoronicotínico (0.4 g, 4.56 mmoles) en 1–metil–2–pirrolidinona (5 mL). La solución fue calentada hasta 120 °C

durante un periodo de 3 h luego se dejó enfriar y agitar durante 48 h, antes de ser aplicada directamente a una columna SCX. La columna fue lavada con 200 mL de metanol luego eluida con 100 mL de 3.5N amoniaco/metanol para dar el producto crudo como un aceite amarillo. Este material fue disuelto en metanol (25 mL), cargado sobre resina PE–AX (4 mL), lavado con metanol y luego eluido usando 10% ácido acético en metanol (50 mL). La capa ácida fue concentrada para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (100 mg, 17%).

APCI (Multimodo) m/z: 254 [M+H].

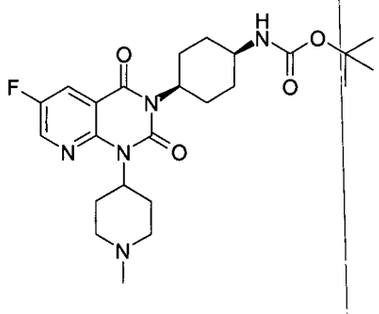
Paso (b) *tert*–butil {*cis*–4–[({5–fluoro–2–[(1–metilpiperidin–4–il)amino]piridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}carbamato



A una suspensión de ácido 5–fluoro–2–[(1–metilpiperidin–4–il)amino]nicotínico (0.1 g, 0.40 mmoles), trietilamina (0.120 g, 0.165 mL, 1.19 mmoles) y tert–butil éster del ácido (4–amino–ciclohexil)–carbámico (0.102 g, 0.47 mmoles) en acetonitrilo (0.5 mL) fue añadido 2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosorinan–2,4,6–trióxido (0.151 g, 0.3019 mL, 50% solution en butil acetato, 0.47 mmoles) en forma de gotas. La reacción fue agitada durante 60 min. a temperatura ambiente luego unos tres equivalentes adicionales de trietilamina fueron añadidos y la reacción agitada a temperatura ambiente toda la noche. La reacción fue apagada mediante la adición de agua (50 mL) y extraída con etil acetato (3 x 50 mL) la cual fue luego secada y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 5% metanol en DCM para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (53 mg, 30%).

APCI (Multimodo) m/z: 450 [M+H].

Paso (c) *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(1–metilpiperidin–4–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



A una solución de *tert*–butil {*cis*–4–[({5–fluoro–2–[(1–metilpiperidin–4–il)amino]piridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}carbamato (0.058 g, 0.13 mmoles) en N,N–dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente fueron añadidos 1,1'–carbonildiimidazol (0.105 g, 0.65 mmoles) e hidruro de sodio en aceite mineral (60% p/p, 0.026 g, 0.65 mmoles). La reacción fue luego calentada hasta 70 °C durante 30 min., antes de enfriar hasta la temperatura ambiente y agitar durante unas 48 h adicionales. La reacción fue apagada por la adición de salmuera (50 mL) y extraída con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas fueron luego lavadas dos veces más con salmuera (50 mL) secadas con sulfato de sodio anhidro, filtradas y concentradas al vacío para dar el producto crudo como un aceite amarillo. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 5% metanol en DCM para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (45 mg, 77%).

APCI (Multimodo) m/z: 476 [M+H].

Paso (c) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(1–metilpiperidin–4–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

tert–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(1–metilpiperidin–4–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.045 g, 0.09 mmoles) fue suspendido en HCl 4M/Dioxano (0.5 mL, 2 mmoles) durante un periodo de 30 min. luego la solución fue concentrada al vacío, disuelta en N,N–dimetilformamida (0.5 mL) y añadida en forma de gotas a una mezcla agitada previamente (durante 10 min.) de ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.017 g, 0.095 mmoles), N,N–diisopropiletilamina (0.034 g, 0.38 mmoles) y O–(7–Azabezotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.036 g, 0.095 mmoles) en N,N–dimetilformamida seca (1 mL). La solución se dejó agitar toda la noche luego se aplicó tratamiento final entre etil acetato y agua (3 x 50 mL, 50 mL). Las capas orgánicas fueron secadas (sulfato de magnesio) y concentradas al vacío y

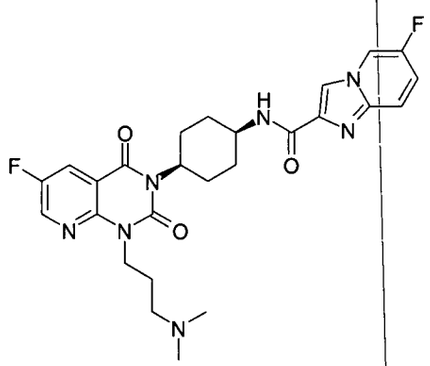
el residuo fue purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (6 mg, 12%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.86 – 8.74 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.28 – 8.21 (1H, m), 7.88 – 7.80 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.53 – 7.45 (1H, m), 5.24 – 5.13 (1H, m), 4.90 – 4.78 (1H, m), 2.92 – 2.70 (4H, m), 2.69 – 2.53 (2H, m), 2.03 – 1.93 (4H, m), 1.71 (2H, t), 1.57 (4H, d), 2.20 (3H, s).

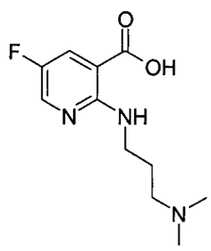
APCI (Multimodo) m/z: 538 [M+H].

Ejemplo 41

N–{*cis*–4–[1–[3–(dimetilamino)propil]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



Paso (a) ácido 2–{[3–(dimetilamino)propil]amino}–5–fluoronicotínico

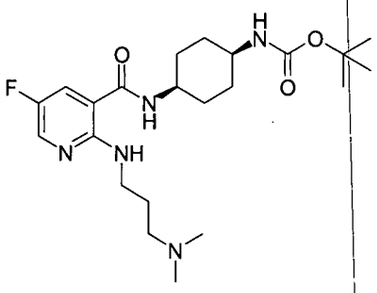


3–dimetilaminopropilamina (0.233 g, 2.28 mmoles), carbonato de potasio (0.378 g, 2.74 mmoles), cobre (0.015 g, 0.23 mmoles) y bromuro de cobre(I) (0.033 g, 0.23 mmoles) fueron añadidos a una solución agitada de ácido 2–Cloro–5–fluoronicotínico (0.4 g, 4.56 mmoles) en N,N–dimetilformamida (5 mL). La solución fue calentada hasta 120 °C durante un periodo de 2 h, luego enfriada y particionada entre etil acetato (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica fue secada, concentrada, disuelta en metanol (50 mL) y aplicada a una columna SCX de 20 g lavando con más metanol (100 mL) y eluyendo con amoniaco

3.5 N en metanol para dar el compuesto del subtítulo como un aceite marrón después de la concentración (423 mg, 77%).

APCI (Multimodo) m/z: 240 [M+H].

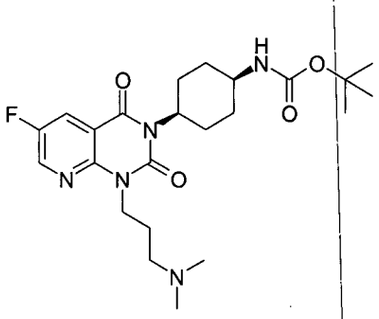
Paso (b) *tert*–butil (*cis*–4–{[(2–{[3–(dimetilamino)propil]amino}–5–fluoropiridin–3–il)carbonil]amino}ciclohexil)carbamato



A una suspensión de ácido 2–{[3–(dimetilamino)propil]amino}–5–fluoronicotínico (0.423 g, 1.75 mmoles), trietilamina (1.47 mL, 10.52 mmol) y tert–butil éster del ácido (4–amino–ciclohexil)–carbámico (0.451 g, 2.51 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) fue añadido 2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosorinan–2,4,6–trióxido (0.669 g, 1.34 mL, solución 50% p en butil acetato, 2.51 mmoles) en forma de gotas. La reacción fue agitada durante 60 min. a temperatura ambiente luego un equivalente adicional de 2,4,6–tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosorinan–2,4,6–trióxido (0.669 g, 1.34 mL, solución 50% p en butil acetato, 2.51 mmoles) fue añadido y la mezcla agitada toda la noche. La reacción fue luego particionada entre etil acetato (3 x 50 mL) y agua (50 mL) para dar el producto crudo como un aceite rojo. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 5% – 10% metanol en DCM para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja (320 mg, 41%).

APCI (Multimodo) m/z: 438 [M+H].

Paso (c) *tert*–butil {*cis*–4–[1–[3–(dimetilamino)propil]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



A una solución de *tert*–butil (*cis*–4–{[(2–{[3–(dimetilamino)propil]amino}–5–fluoropiridin–3–il)carbonil]amino}ciclohexil)carbamato (0.229 g, 0.523 mmoles) en N,N–dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente fueron añadidos 1,1'–carbonildiimidazol (0.401 g, 2.62 mmoles) e hidruro de sodio en aceite mineral (60% p/p, 0.099 g, 2.62 mmoles). La reacción fue luego calentada hasta 70 °C durante 30 min., antes de enfriar hasta la temperatura ambiente y agitar durante unas 48 h adicionales. La reacción fue apagada por la adición de salmuera (50 mL) y extraída con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas fueron luego lavadas dos veces más con salmuera (50 mL) secadas con sulfato de sodio anhidro, filtradas y concentradas al vacío para dar el producto crudo como un aceite amarillo. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 5% metanol/DCM para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (156 mg, 64%).

APCI (Multimodo) m/z: 464 [M+H].

Paso (d) *N*–{*cis*–4–[1–[3–(dimetilamino)propil]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

Tert–butil éster del ácido {4–[1–(3–dimetilamino–propil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidro–2H–pirido[2,3–d]pirimidin–3–il]–ciclohexil}–carbámico (0.082 g, 0.177 mmoles) fue suspendido en HCl 4M/Dioxano (1 mL, 2 mmoles) durante un periodo de 30 min. y luego concentrado al vacío, disuelto en N,N–dimetilformamida (1 mL) y añadido en forma de gotas a una mezcla agitada previamente (durante 10 min.) de ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.032 g, 0.177 mmoles), N,N–diisopropiletilamina (0.069 g, 0.71 mmoles) y O–(7–Azabezotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.067 g, 0.71 mmoles) en N,N–dimetilformamida seca (1 mL). La solución resultante se dejó agitar toda la noche luego se aplicó tratamiento final entre etil

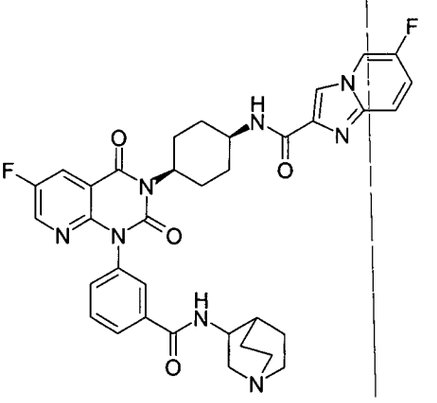
acetato (3 x 50 mL) y agua (50 mL). El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa dando el compuesto del título como un sólido incoloro (20 mg, 22%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.83 – 8.78 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.28 – 8.22 (1H, m), 7.82 – 7.70 (2H, m), 7.53 – 7.46 (1H, m), 4.85 (1H, t), 4.28 – 4.13 (3H, m), 2.69 – 2.52 (2H, m), 2.30 (2H, t), 2.12 (6H, s), 2.03 – 1.96 (2H, m), 1.82 – 1.66 (4H, m), 1.62 – 1.53 (2H, m).

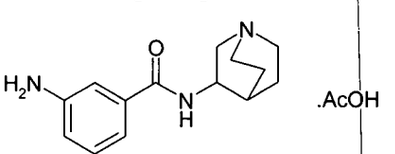
APCI (Multimodo) m/z: 526 [M+H].

Ejemplo 42

N–{*cis*–4–[1–{3–[(1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–ilamino)carbonil]fenil}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



Paso (a) sal de 3–amino–*N*–1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–ilbenzamida acetato



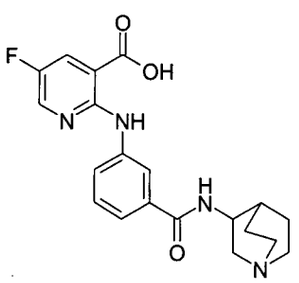
(±)–3–Aminoquinculidina dihidrocloruro (10 g, 0.067 moles) fue disuelta en agua (20 mL) y enfriada hasta 0°C e hidróxido de sodio (8 g, 0.22 mmoles) fue añadido lentamente. Una solución de 3–nitrobenzoil cloruro (11 g, 0.07 moles) en acetonitrilo seco (20 mL) fue luego añadida en 1 mL de alícuotas durante un periodo de 10 min. La mezcla se dejó agitar durante 20 min. y luego diluida con agua (50 mL) y extraída en cloroformo (3 x 25 mL). La capa orgánica fue luego lavada con solución de carbonato de sodio (pH 10.5) y concentrada para dar el material crudo, el cual fue luego triturado en éter (100 mL) para

dar *N*–1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–il–3–nitrobenzamida como un sólido cristalino incoloro (11.2 g, 74%. Esto fue usado en en el siguiente paso sin purificación adicional.

La sal 3–amino–*N*–1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–ilbenzamida acetato (11 g, 0.45 moles) fue disuelta en etanol (150 mL) e hidrogenada a temperatura ambiente y presión de hidrógeno 5 bar. Después de 8 h ácido acético glacial fue añadido a la suspensión que se había formado y la mezcla se volvió a hidrogenar a presión de hidrógeno 3 bar durante 18 h. La mezcla fue filtrada y el filtrado concentrado al vacío para dar un aceite como el producto crudo. Esto fue luego triturado con 2:1 isohexano/éter, luego con éter y luego con isohexano solo durante 18 h. El compuesto del subtítulo fue aislado como un sólido incoloro (11.3 g, 99%).

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO–*d6*) 8.09 (1H, d), 7.10 – 6.94 (3H, m), 6.67 (1H, ddd), 5.39 – 5.03 (2H, m), 3.93 (1H. d), 3.93 (1H, d), 3.15 – 3.04 (1H, m), 2.96 – 2.84 (1H, m), 1.95 – 1.73 (5H, m), 1.72 – 1.50 (3H, m), 1.43 – 1.21 (1H, m).

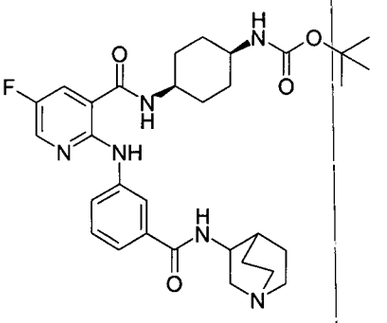
Paso (b) ácido 2–({3–[(1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–ilamino)carbonil]fenil}amino)–5–fluoronicotínico



Este compuesto fue preparado a partir del ácido 2–Cloro–5–fluoronicotínico (0.4 g) y 3–amino–*N*–1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–ilbenzamida de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 41 paso (a) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso (0.15 g, 17%).

APCI (Multimodo) m/z: 385 [M+H].

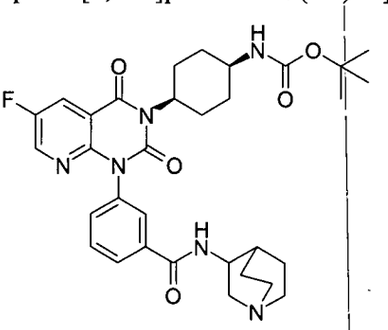
Paso (c) *tert*–butil [*cis*–4–({[2–({3–[(1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–ilamino)carbonil]fenil}amino)–5–fluoropiridin–3–il]carbonil}amino)ciclohexil]carbamato



Este compuesto fue preparado a partir del ácido 2–({3–[(1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–ilamino)carbonil]fenil}amino)–5–fluoronicotínico (0.15 g) de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 41 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (0.167 g, 73%).

APCI (Multimodo) m/z: 581 [M+H].

Paso (d) *tert*–butil {*cis*–4–[1–{3–[(1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–ilamino)carbonil]fenil}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



Este compuesto fue preparado a partir de *tert*–butil [*cis*–4–({[2–({3–[(1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–ilamino)carbonil]fenil}amino)–5–fluoropiridin–3–il]carbonil}amino)ciclohexil]carbamato (0.167 g) de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 41 paso (c) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (0.134 g, 78%).

APCI (Multimodo) m/z: 607 [M+H].

Paso (e) *N*–{*cis*–4–[1–{3–[(1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–ilamino)carbonil]fenil}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

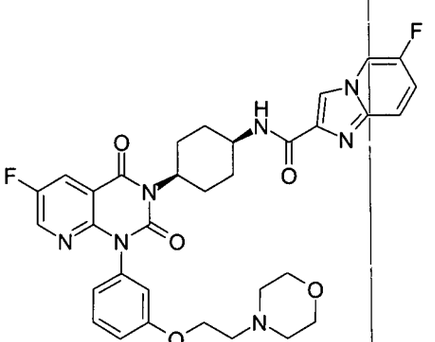
tert–butil {*cis*–4–[1–{3–[(1–azabiciclo[2.2.2]oct–3–ilamino)carbonil]fenil}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.086 g, 0.14 mmoles) fue suspendido en HCl 4M/Dioxano (1 mL, 2 mmoles) durante un periodo de 30 min. luego concentrado al vacío, disuelto en N,N–dimetilformamida (1 mL) y añadido en forma de gotas a una mezcla agitada previamente (durante 10 min.) de ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.026 g, 0.14 mmoles), N,N–diisopropiletilamina (0.098 mL, 0.57 mmoles) y O–(7–Azabezotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.054 g, 0.14 mmoles) en N,N–dimetilformamida seca (1 mL). La solución resultante se dejó agitar toda la noche luego se aplicó tratamiento final entre etil acetato (3 x 50 mL) y agua (50 mL). El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa dando el compuesto del título como un sólido incoloro (10 mg, 11%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.84 – 8.76 (3H, m), 8.39 (1H, s), 8.25 (1H, dd), 7.83 – 7.70 (3H, m), 7.55 – 7.45 (1H, m), 4.85 (1H, t), 4.29 – 4.13 (4H, m), 2.69 – 2.52 (2H, m), 2.35 – 2.27 (4H, m), 2.03 – 1.96 (4H, m), 1.82 – 1.65 (7H, m), 1.62 – 1.53 (3H, m).

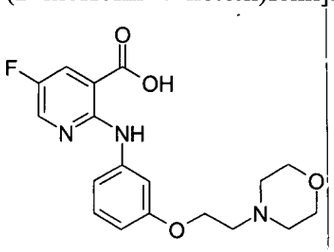
APCI (Multimodo) m/z: 526 [M+H].

Ejemplo 43

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[3–(2–morfolin–4–iletoxi)fenil]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



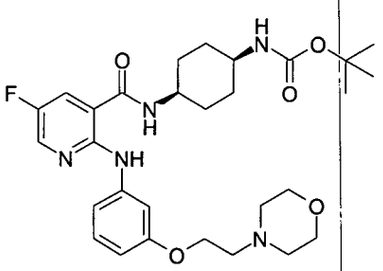
Paso (a) ácido 5–fluoro–2–{[3–(2–morfolin–4–iletoxi)fenil]amino}nicotínico



Este compuesto fue preparado a partir del ácido 2–Cloro–5–fluoronicotínico (0.4 g) y 3–(2–morfolin–4–iletoxi)anilina (Disponible de Maybridge) de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 41 paso (a) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (0.131 g, 13%).

APCI (Multimodo) m/z: 362 [M+H].

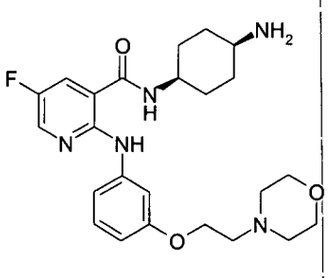
Paso (b) *tert*–butil (*cis*–4–{[(5–fluoro–2–{[3–(2–morfolin–4–iletoxi)fenil]amino}piridin–3–il)carbonil]amino}ciclohexil)carbamato



Este compuesto fue preparado a partir del ácido 5–fluoro–2–{[3–(2–morfolin–4–iletoxi)fenil]amino}nicotínico (0.131 g) de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 41 paso (b) dando el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (0.098 mg, 48%).

APCI (Multimodo) m/z: 458 [–Boc, M+H].

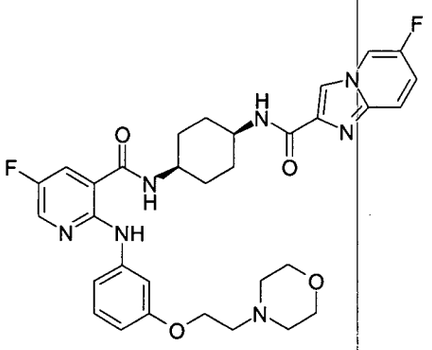
Paso (c) *N*–(*cis*–4–aminociclohexil)–5–fluoro–2–{[3–(2–morfolin–4–iletoxi)fenil]amino}nicotinamida



A una solución de *tert*–butil (*cis*–4–{[(5–fluoro–2–{[3–(2–morfolin–4–iletoxi)fenil]amino}piridin–3–il)carbonil]amino}ciclohexil)carbamato (0.098 g, 0.176 mmoles) en N,N–dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente fueron añadidos 1,1'–carbonildiimidazol (0.142 g, 0.88 mmoles) e hidruro de sodio en aceite mineral (60% p/p,

0.035 g, 0.88 mmoles). La reacción fue luego calentada hasta 70 °C durante 30 min., antes de enfriar hasta la temperatura ambiente y agitar durante unas 48 h adicionales. El análisis LCMS indicó que el mayor pico fue consistente con el material de partida Boc desprotegido. La reacción fue apagada por la adición de salmuera (50 mL) y extraída con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas fueron luego lavadas dos veces más con salmuera (50 mL) secadas con sulfato de sodio anhidro, filtradas y concentradas al vacío para dar el compuesto del subtítulo (0.07 g, 94%) como un aceite amarillo.
APCI (Multimodo) m/z: 458 [M+H].

Paso (d) 6–fluoro–*N*–(*cis*–4–{[(5–fluoro–2–{[3–(2–morfolin–4–iletoxi)fenil]amino}piridin–3–il)carbonil]amino}ciclohexil)imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



A una mezcla de ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.028 g, 0.15 mmoles) y N,N–diisopropiletilamina (0.079 g, 0.107 mL, 0.61 mmoles) en N,N–dimetilformamida seca (1 mL) fue añadido O–(7–Azabezotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.058 g, 0.15 mmoles). La mezcla se dejó agitar durante 10 min. a temperatura ambiente. A esta mezcla fue añadida *N*–(*cis*–4–aminociclohexil)–5–fluoro–2–{[3–(2–morfolin–4–iletoxi)fenil]amino}nicotinamida (0.07 g, 0.15 mmoles) disuelta en N,N–dimetilformamida seca (1 mL) y la mezcla agitada toda la noche. La reacción fue apagada mediante la adición de agua (50 mL) luego extraída usando etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas fueron secadas y concentradas para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (0.009 g, 47%).
APCI (Multimodo) m/z: 584 [M+H].

Paso (e) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[3–(2–morfolin–4–iletoxi)fenil]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

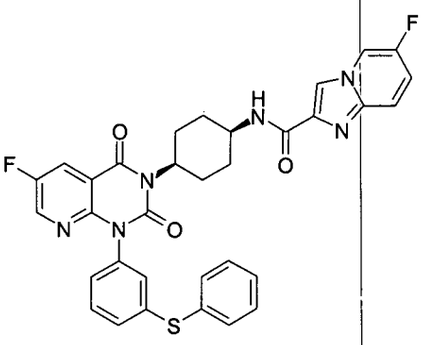
A una solución de 6–fluoro–*N*–(*cis*–4–{[(5–fluoro–2–{[3–(2–morfolin–4–iletoxi)fenil]amino}piridin–3–il)carbonil]amino}ciclohexil)imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.093 g, 0.15 mmoles) en N,N–dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente fueron añadidos 1,1'–carbonildiimidazol (0.123 g, 0.75 mmoles) e hidruro de sodio en aceite mineral (60% p/p, 0.03 g, 0.75 mmoles). La reacción fue calentada hasta 70 °C durante 30 min., antes de enfriar hasta la temperatura ambiente y agitar durante unas 48 h adicionales. La reacción fue apagada por la adición de salmuera (50 mL) y extraída con etil acetato (3 x 50 mL). Las capas orgánicas fueron luego lavadas dos veces más con salmuera (50 mL) secadas con sulfato de sodio anhidro, filtradas y concentradas al vacío para dar el producto crudo como un aceite amarillo. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 12%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.65 – 8.13 (4H, m), 7.71 – 7.23 (4H, m), 7.14 – 6.78 (4H, m), 5.06 – 4.75 (3H, m), 4.27 – 4.08 (4H, m), 2.84 – 2.69 (4H, m), 2.61 – 2.49 (4H, m), 2.17 – 2.06 (2H, m), 1.87 – 1.64 (4H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 646 [M+H].

Ejemplo 44

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(feniltio)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



A una solución agitada de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.05 g, 0.078 mmoles), yoduro de cobre(I) (0.0015 g, 0.008 mmoles) y carbonato de potasio (0.022 g, 0.16 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno fueron añadidos etileno glicol (0.010 g, 0.009 mL, 0.16 mmoles), isopropanol (0.5 mL) y tiofenol (0.009 g, 0.008 mL, 0.078 mmoles). La reacción fue calentada hasta 80 °C durante 16 h luego enfriada y se aplicó tratamiento final entre etil acetato y salmuera (50 mL de cada uno). La capa

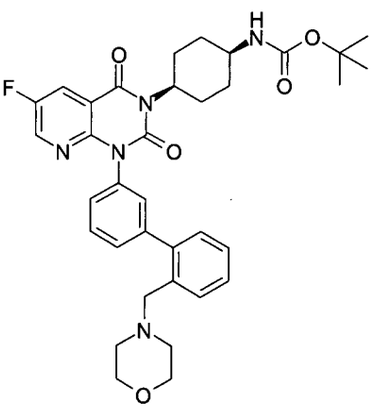
orgánica fue lavada adicionalmente con solución de carbonato de sodio 1N, luego secada con sulfato de sodio y concentrada para dar el producto crudo como un aceite amarillo el cual fue purificado por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.036 g, 62%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.86 – 8.83 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.32 – 8.27 (1H, m), 7.80 – 7.74 (2H, m), 7.55 – 7.48 (2H, m), 7.43 – 7.37 (4H, m), 7.36 – 7.29 (3H, m), 4.90 – 4.79 (1H, m), 4.20 – 4.10 (1H, m), 2.66 – 2.52 (2H, m), 2.05 – 1.95 (3H, m), 1.76 – 1.58 (4H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 625 [M+H].

Ejemplo 45

tert–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–[2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato.



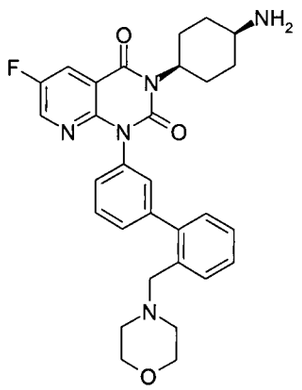
Acetato de paladio(II) (0.0058 g, 0.026 mmoles) y 2–(Diciclohexilfosfino)–2',6'–Dimetoxi–1,1'–bifenil (0.021 g, 0.052 mmoles) fueron mezclados en acetonitrilo (2 mL) durante 10 min. antes de la adición de agua (1 mL) y carbonato de potasio (0.107 g, 0.78 mmoles). 4–[2–(4,4,5,5–Tetrametil–[1,3,2]dioxaborolan–2–il)–bencil]–morfolina (0.078 g, 0.26 mmoles) fue luego añadido a la mezcla seguido finalmente por *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.15 g, 0.26 mmoles) y la reacción calentada hasta 80 °C durante 5 h. La reacción fue enfriada y filtrada a través de un cartucho Chemelut luego purificada por HPLC de fase inversa (columna Xterra, 60–40 amoniaco acuoso en acetonitrilo) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (44 mg, 2%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.59 (1H, d), 8.29 (1H, m), 7.67 – 7.54 (2H, m), 7.51 – 7.29 (6H, m), 6.47 (1H, s), 4.81 – 4.69 (1H, m), 3.58 – 3.52 (1H, m), 3.45 – 3.37 (4H, m), 3.35 (2H, s), 2.65 – 2.51 (2H, m), 2.34 – 2.20 (4H, m), 1.94 – 1.85 (2H, m), 1.56 – 1.34 (13H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 630 [M+H].

Ejemplo 46

3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona.



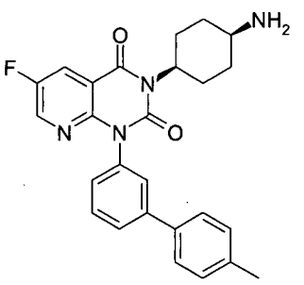
tert–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–[2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.65 g, 1.22 mmoles) fue disuelto en 0.25mL de dioxano luego cloruro de hidrógeno, 4.0M en 1,4–dioxano (5 mL, 10 mmoles) fue añadido. La solución se dejó agitar toda la noche, luego el solvente/HCl eliminado al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (550 mg, 96%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.57 – 8.50 (1H, m), 8.27 – 8.20 (1H, m), 7.78 – 7.30 (12H, m), 4.86 – 4.76 (1H, m), 3.78 – 3.64 (1H, m), 3.56 – 3.46 (4H, m), 2.66 – 2.43 (6H, m), 2.00 – 1.88 (2H, m), 1.86 – 1.73 (2H, m), 1.70 – 1.60 (2H, m).

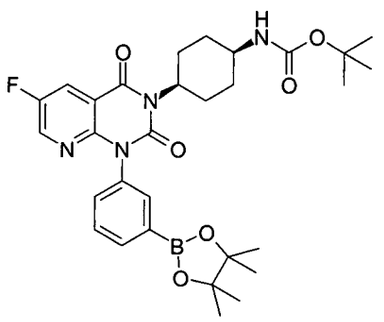
APCI (Multimodo) m/z: 630 [M+H].

Ejemplo 47

3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–(4'–metilbifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona.



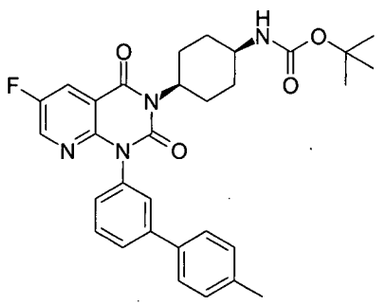
Paso (a) *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (0.010 g, 0.017 mmoles) y (1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) cloruro, (0.013 g, 0.034 mmoles) fueron disueltos en dimetil sulfóxido (0.5 mL) y se dejó agitar durante 10 min. antes de la adición de acetato de potasio (0.102 g, 1.04 mmoles), diboro pinacol éster (0.096 g, 0.38 mmoles) y *tert*–butil {4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.2 g, 0.35 mmoles) antes de purgar con nitrógeno. Dimetil sulfóxido (0.5 mL) fue luego añadido y la solución calentada hasta 80 °C toda la noche luego la solución fue enfriada y particionada entre agua (50 mL) y etil acetato (50 mL). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada al vacío para dar el material crudo como un aceite marrón, el cual fue purificado por HPLC de fase inversa (columna Xterra, 60 – 40 amoniaco acuoso en acetonitrilo) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (60 mg, 30%).

APCI (Multimodo) m/z: 581 [M+H].

Paso (b) *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–metilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



Acetato de paladio(II) (0.002 g, 0.01 mmoles) y 2–(Diciclohexilfosfino)–2',6'–Dimetoxi–1,1'–bifenil (0.009 g, 0.02 mmoles) fueron mezclados juntos en acetonitrilo (0.5 mL) durante 10 min. A la solución resultante fueron añadidos *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.06 g, 0.1 mmoles) y carbonato de potasio (0.043 g, 0.3 mmoles) en agua (0.5 mL). 4–Bromotolueno (0.021 g, 0.12 mmoles) fue luego añadido y la reacción calentada hasta 80 °C durante 1 hr antes de enfriar y particionar entre etil acetato (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica fue secada (sulfato de sodio) y concentrada y el residuo purificado por HPLC de fase inversa (columna Xbridge, 40:30 amoniaco acuoso en acetonitrilo) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (18 mg, 34%).

APCI (Multimodo) m/z: 545 [M+H].

Paso (c) 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–(4'–metilbifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

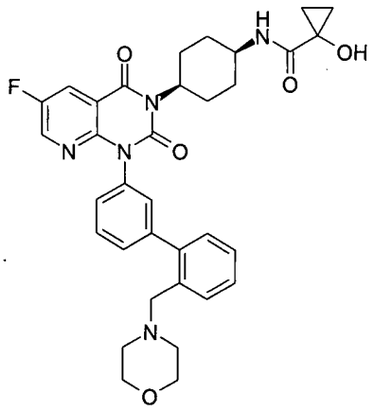
tert–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–metilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.015 g, 0.028 mmoles) fue suspendido en cloruro de hidrógeno, 4.0m en 1,4–dioxano (0.5 mL, 2 mmoles) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente fue luego eliminado al vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (7 mg, 81%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.39 (1H, d), 8.27 – 8.23 (1H, m), 7.74 – 7.69 (1H, m), 7.61 – 7.48 (4H, m), 7.28 – 7.21 (4H, m), 5.05 – 4.94 (1H, m), 3.57 – 3.52 (1H, m), 2.67 – 2.54 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.09 – 1.85 (4H, m), 1.82 – 1.74 (2H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 630 [M+H].

Ejemplo 48

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1–hidroxiciclopropanocarboxamida.



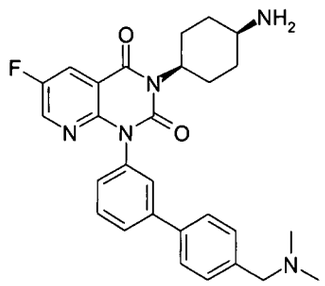
O–(7–Azabezotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.079 g, 0.21 mmoles) fue añadido a una solución de ácido 1–hidroxi–1–ciclopropanocarboxílico (0.021 g, 0.21 mmoles) y N,N–diisopropiletilamina (0.073 g, 0.099 mL, 0.57 mmoles) en N,N–dimetilformamida (1 mL) y se dejó agitar durante 10 min. antes de la adición de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.1 g, 0.19 mmoles). Después de 1 hr de agitación una porción adicional de ácido 1–hidroxi–1–ciclopropanocarboxílico (10 mg, 0.1 mmoles) fue activado con O–(7–Azabezotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (40 mg, 0.1 mmoles) y diisopropiletilamina (50 µL, 0.1 mmoles) en DMF (0.2 mL) fue añadida a la reacción y se dejó agitar durante una hora adicional. A la reacción se aplicó tratamiento final entre etil acetato (50 mL) y agua (50 mL) y la capa acuosa fue extraída adicionalmente con etil acetato (50 mL). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada al vacío para dar el producto crudo como una espuma amarilla. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (amoniaco/Xterra 70–50 acuoso) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (34 mg, 25%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.65 – 8.55 (m, 1H), 8.35 – 8.29 (m, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.30 (m, 6H), 6.50 – 6.35 (m, 1H), 4.89 – 4.79 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 4H), 2.62 – 2.46 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 4H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 1.69 – 1.55 (m, 4H), 1.06 – 0.99 (m, 2H), 0.88 – 0.80 (m, 2H).

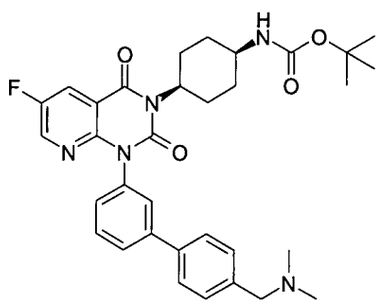
APCI (Multimodo) m/z: 614 [M+H].

Ejemplo 49

3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona.



Paso (a) *tert*–butil {*cis*–4–[1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



Acetonitrilo (7.5 mL) fue añadido a una mezcla de acetato de paladio(II) (0.017 g, 0.078 mmoles) y 2–(Diciclohexilfosfino)–2',6'–Dimetoxi–1,1'–bifenil (0.064 g, 0.16 mmoles) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. carbonato de potasio (0.643 g, 4.65 mmoles) disuelto en agua (5 mL) fue añadido, seguido por dimetil–[4–(4,4,5,5–tetrametil–[1,3,2]dioxaborolan–2–il)–bencil]–amina (540 mg, 1.85 mmoles) y finalmente *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (1.5 g, 3.1 mmoles). La mezcla de reacción fue calentada hasta 80 °C toda la noche. Luego enfriada y la solución pasada a través de una columna Chemelut eluyendo con DCM (100 mL) luego 10% metanol/DCM. Los solventes orgánicos fueron concentrados para dar el compuesto del subtítulo como una espuma amarillo pálido (729 mg, 69%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.58 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.79 – 7.69 (2H, m), 7.65 – 7.59 (3H, m), 7.40 – 7.33 (3H, m), 6.55 – 6.44 (1H, m), 4.81 – 4.71 (1H, m), 3.59 – 3.51

(1H, m), 3.43 – 3.41 (2H, m), 3.29 – 3.28 (6H, m), 2.65 – 2.52 (2H, m), 1.94 – 1.87 (2H, m), 1.55 – 1.44 (4H, m), 1.40 – 1.35 (9H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 588 [M+H].

Paso (b) 3–(cis–4–aminociclohexil)–1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoropirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona

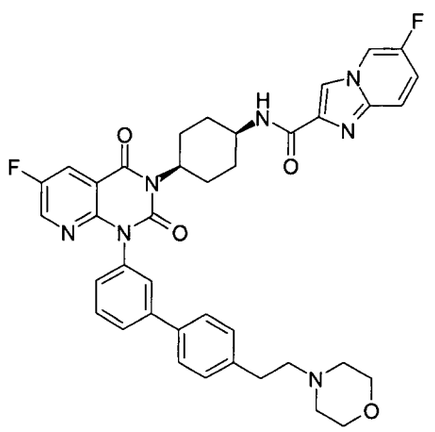
tert–butil {*cis*–4–[1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.534 g, 0.91 mmoles) fue disuelto en una pequeña cantidad de dioxano luego cloruro de hidrógeno, 4.0M en 1,4–dioxano (2.1 g, 2 mL, 5.9 mmole) fue añadido. La solución se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche luego los solventes eliminados al vacío. El residuo fue agitado en éter (25 mL) durante 1 hr luego recogido por filtración y lavado con más éter para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (377 mg, 74%).

^{1}H NMR (40 MHz, DMSO–*d6*) 11.10 (1H, s), 8.67 – 8.53 (1H, m), 8.36 – 8.25 (1H, m), 8.19 – 7.98 (3H, m), 7.86 – 7.57 (7H, m), 7.47 – 7.34 (1H, m), 4.87 – 4.72 (1H, m), 4.38 – 4.22 (2H, m), 3.61 – 3.51 (1H, m), 2.74 – 2.64 (6H, m), 2.59 – 2.49 (2H, m), 2.04 – 1.93 (2H, m), 1.82 – 1.57 (4H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 488 [M+H].

Ejemplo 50

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(2–morfolin–4–iletil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.



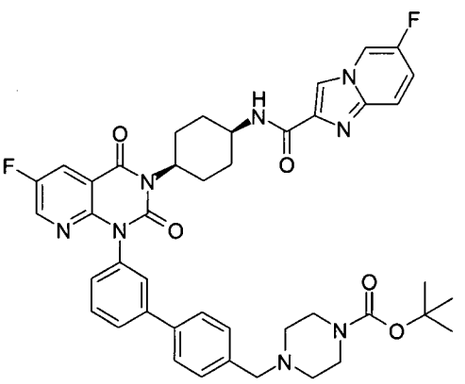
Acetonitrilo (1 mL) fue añadido a una mezcla de acetato de paladio(II) (0.004 g, 0.016 mmoles) y 2–(Diciclohexilfosfino)–2',6'–Dimetoxi–1,1'–bifenil (0.013 g, 0.031 mmoles) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Carbonato de potasio (0.065 g, 0.47 mmoles) disuelto en agua (0.75 mL) fue añadido, seguido por 4–{2–[4–(4,4,5,5–Tetrametil–[1,3,2]dioxaborolan–2–il)–fenil]–etil}–morfolina (82 mg, 0.23 mmoles) y *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.1 g, 0.16 mmoles). La mezcla de reacción fue calentada hasta 80 °C toda la noche, luego enfriada y pasada a través de una columna Chemelut para dar el producto crudo el cual fue purificado por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (45 mg, 41%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.78 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.39 – 8.30 (2H, m), 7.77 – 7.56 (6H, m), 7.47 – 7.30 (4H, m), 4.93 – 4.82 (1H, m), 4.20 – 4.06 (2H, m), 3.60 – 3.54 (4H, m), 2.81 – 2.73 (2H, m), 2.68 – 2.48 (4H, m), 2.45 – 2.39 (4H, m), 2.04 – 1.96 (2H, m), 1.78 – 1.61 (4H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 706 [M+H].

Ejemplo 51

tert–butil 4–({3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)piperazina–1–carboxilato



Una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.069 g, 0.11 mmoles), tert–butil 1–piperazinacarboxilato (0.031 g, 0.17 mmoles) y ácido acético (2 gotas) en 1,2–dicloroetano (2 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.035 g, 0.17 mmoles) fue añadido y la mezcla de

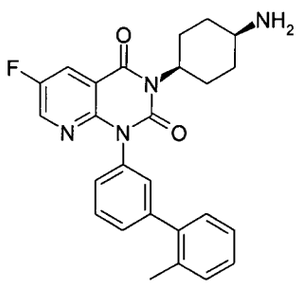
reacción fue agitada durante 1 hr. La solución fue luego diluida con DCM (50 mL) y lavada con agua (50 mL). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada al vacío para dar el producto crudo como un aceite incoloro, el cual fue purificado por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (16 mg, 18%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.82 – 8.76 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.38 – 8.30 (2H, m), 7.79 – 7.57 (7H, m), 7.47 – 7.35 (4H, m), 4.92 – 4.83 (1H, m), 4.20 – 4.13 (1H, m), 3.53 – 3.49 (2H, m), 3.33 – 3.28 (4H, m), 2.69 – 2.52 (2H, m), 2.36 – 2.30 (4H, m), 2.06 – 1.95 (2H, m), 1.78 – 1.60 (4H, m), 1.41 – 1.34 (9H, m).

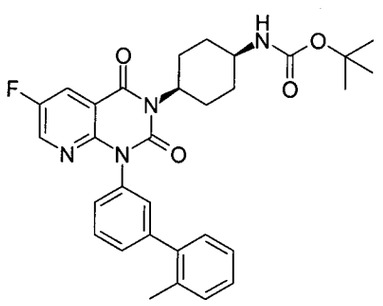
APCI (Multimodo) m/z: 791 [M+H].

Ejemplo 52

3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–(2'–metilbifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Paso (a) *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–metilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



Este compuesto fue preparado a partir de 2–bromotolueno (0.035 g) y *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato de una manera similar a

aquella descrita en el Ejemplo 47 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (0.022 g, 23%).

APCI (Multimodo) m/z: 444 [M+H – Boc].

Paso (b) 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–(2'–metilbifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

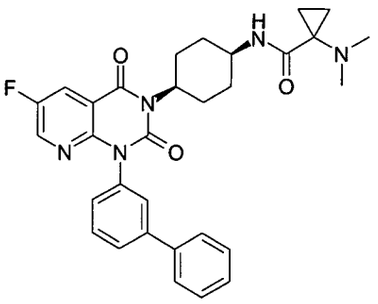
Este compuesto fue preparado a partir de *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–metilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 47 paso (c) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.011 g, 73%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.63 (1H, s), 8.33 – 8.25 (1H, m), 7.76 – 7.50 (4H, m), 7.46 – 7.18 (7H, m), 4.84 – 4.71 (1H, m), 3.42 – 3.35 (1H, m), 2.63 – 2.49 (2H, m), 2.28 – 2.24 (3H, m), 1.95 – 1.86 (2H, m), 1.84 – 1.69 (2H, m), 1.68 – 1.59 (2H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 445 [M+H].

Ejemplo 53

N–[*cis*–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il)ciclohexil]–1–(dimetilamino)ciclopropanocarboxamida



Una mezcla de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.04 g, 0.078 mmoles), formaldehído (0.025 g, 0.025 mL, 0.333 mmoles) en 1,2–dicloroetano (2 mL) se dejó agitar durante 30 min. antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0.036 g, mmoles). La mezcla fue agitada durante 16 h a temperatura ambiente. Una porción adicional de formaldehído (0.025 g, mmoles) fue añadido, se dejó agitar 10 min., luego más triacetoxiborohidruro de sodio (0.036 g, 0.17 mmoles) fue también añadido. Esta suspensión se dejó agitar durante 32 h

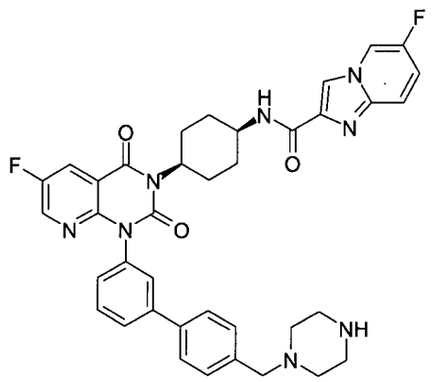
luego diluida con DCM (50 mL) y lavada con agua. La capa orgánica fue secada y concentrada al vacío y el residuo purificado por HPLC de fase inversa (Xterra, 60–40 amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (9 mg, 21%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.61 – 8.58 (1H, m), 8.34 – 8.28 (1H, m), 8.11 – 8.06 (1H, m), 7.80 – 7.58 (4H, m), 7.52 – 7.44 (2H, m), 7.42 – 7.35 (2H, m), 4.89 – 4.78 (1H, m), 3.98 – 3.91 (1H, m), 2.65 – 2.50 (2H, m), 1.82 (2H, d), 1.68 – 1.55 (4H, m), 0.98 – 0.90 (4H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 542 [M+H].

Ejemplo 54

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



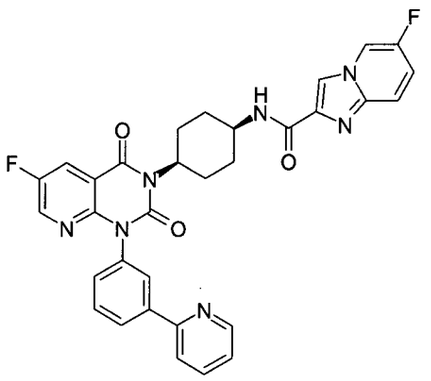
Una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4.0M, 1.334 mL, 5.34 mmol) fue añadido en forma de gotas a una solución agitada de *tert*–butil 4–({3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)piperazina–1–carboxilato (256 mg, 0.32 mmol) en 1,4–Dioxano (1.432 mL) a 25 °C. La solución resultante fue agitada a 25 °C durante 2 h. El solvente fue evaporado hasta secarse para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (234 mg, 95 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.96 (1H, s), 8.59 (2H, d), 8.55 (2H, s), 8.33 (1H, dd), 7.98 (1H, s), 7.84 – 7.73 (8H, m), 7.66 – 7.59 (2H, m), 7.44 – 7.39 (1H, m), 4.88 (2H, s), 4.76 – 4.48 (11H, m), 4.45 – 4.40 (4H, m), 4.17 – 4.11 (1H, m), 3.51 – 3.42 (8H, m), 2.69 – 2.58 (2H, m), 2.09 – 2.01 (2H, m), 1.77 – 1.61 (6H, m).

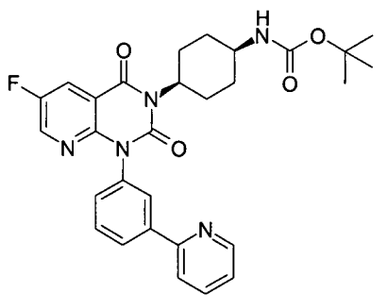
APCI (Multimodo) m/z: 691 [M+H].

Ejemplo 55

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–(3–piridin–2–ilfenil)–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



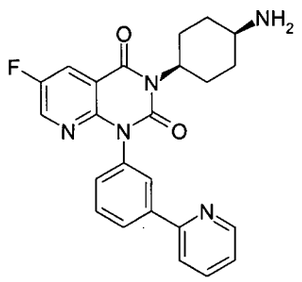
Paso (a) *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–(3–piridin–2–ilfenil)–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



Este compuesto fue preparado a partir de 2–bromopiridina (0.037 mL) y *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 47 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (0.060 g, 44%).

APCI (Multimodo) m/z: 532 [M+H].

Paso (b) 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–(3–piridin–2–ilfenil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Este compuesto fue preparado a partir de *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–(3–piridin–2–ilfenil)–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.06 g) de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 47 paso (c) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (0.046 g, 94%).

APCI (Multimodo) m/z: 432 [M+H].

Paso (c) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–(3–piridin–2–ilfenil)–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–(3–piridin–2–ilfenil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (46 mg, 0.11 mmol) fue añadida a una solución agitada de O–(7–Azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (45 mg, 0.12 mmol), ácido 6–fluoro imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (25 mg, 0.12 mmol) y N–etildiisopropilamina (57 µL, 0.32 mmol) en N,N–dimetilformamida (751 µL) a 25 °C. La solución resultante fue agitada a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción fue luego diluida con etil acetato (50 mL), y lavada con agua (150 mL). La capa acuosa fue extraída nuevamente con etil acetato (1 x 50 mL), y la capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo.

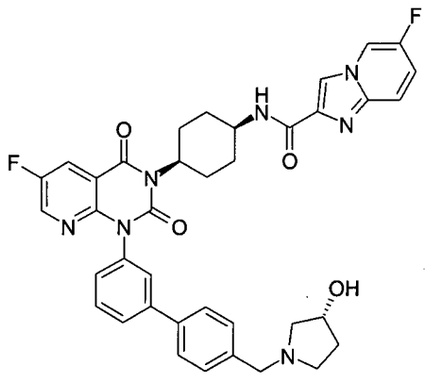
El producto crudo fue purificado por LCMS preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 60–40% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 59 %) como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.84 – 8.79 (1H, m), 8.68 – 8.64 (1H, m), 8.59 – 8.55 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.35 – 8.30 (1H, m), 8.19 – 8.13 (1H, m), 8.01 – 7.97 (1H, m), 7.94 – 7.89 (1H, m), 7.77 – 7.71 (2H, m), 7.65 (1H, t), 7.50 – 7.42 (2H, m), 7.41 – 7.36 (1H, m), 4.93 – 4.83 (1H, m), 4.20 – 4.13 (1H, m), 2.68 – 2.54 (2H, m), 2.05 – 1.97 (2H, m), 1.77 – 1.62 (4H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 594 [M+H].

Ejemplo 56

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{[(3*R*)–3–hidroxipirrolidin–1–il]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



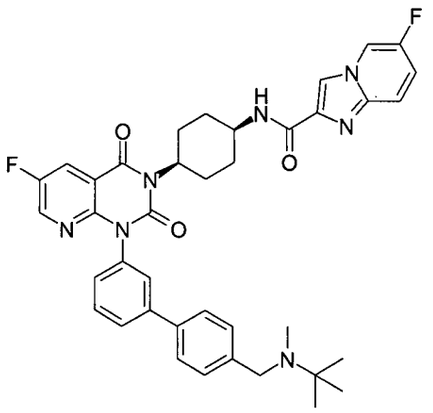
6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (312 mg, 0.50 mmol) y (R)–(+)–3–hidroxipirrolidina (0.042 mL, 0.50 mmol) fueron disueltos en 1,2–dicloroetano (5 mL) y la solución se dejó agitar durante 10 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0.75 mmol) fue luego añadido durante un periodo de 10 min. bajo aire. La suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (50 mL), y lavada con agua (50 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por LCMS preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 60–40% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (141 mg, 41 %) como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.78 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.38 – 8.30 (2H, m), 7.79 – 7.57 (6H, m), 7.47 – 7.35 (4H, m), 4.92 – 4.83 (1H, m), 4.66 (1H, d), 4.23 – 4.13 (2H, m), 3.58 (2H, d), 3.31 – 3.27 (1H, m), 2.71 – 2.51 (3H, m), 2.45 – 2.38 (1H, m), 2.34 – 2.29 (1H, m), 2.04 – 1.95 (3H, m), 1.78 – 1.61 (4H, m), 1.58 – 1.49 (1H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 692 [M+H].

Ejemplo 57

N–{*cis*–4–[1–(4'–{[*tert*–butil(metil)amino]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



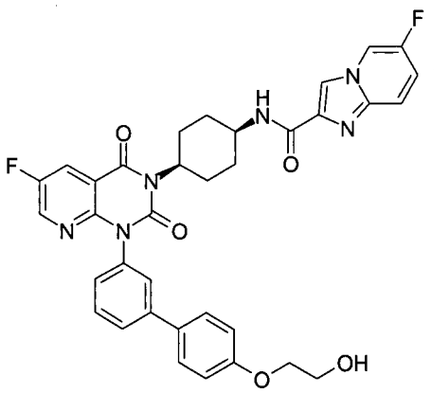
6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (300 mg, 0.48 mmol) y N–metil–tert–butilamina (0.055 mL, 0.46 mmol) fueron disueltos en 1,2–dicloroetano (4.6 mL) y la solución se dejó agitar durante 10 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (145 mg, 0.69 mmol) fue luego añadido durante un periodo de 10 min. bajo aire. La suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 16 h. Un equivalente adicional de N–metil–tert–butilamina (0.055 mL, 0.46 mmol) fue añadido así como trimetil ortoformato (0.200 mL, 1.83 mmol). La reacción se dejó agitar durante una hora adicional, luego más triacetoxiborohidruro de sodio (145 mg, 0.69 mmol) fue añadido y la reacción agitada durante 16 h. El material crudo fue disuelto en metanol (5 mL) y cargado en un cartucho SCX de 20g. Las impurezas fueron lavadas minuciosamente con metanol (100 mL) y desechadas. El producto fue eluido con amoniaco metanólico 3.5N (100 mL) y evaporado al vacío para dar un residuo amarillo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 60–40% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 15 %) como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.79 (1H, t), 8.60 (1H, t), 8.40 – 8.29 (2H, m), 7.82 – 7.57 (6H, m), 7.50 – 7.32 (4H, m), 4.97 – 4.83 (1H, m), 4.22 – 4.11 (1H, m), 3.57 – 3.48 (2H, m), 2.69 – 2.49 (2H, m), 2.07 – 1.95 (5H, m), 1.79 – 1.61 (4H, m), 1.12 (9H, s).

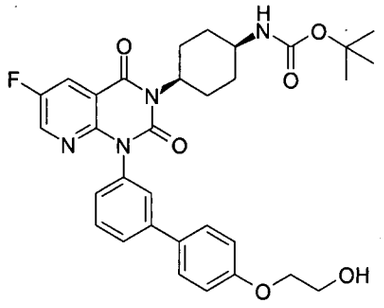
APCI (Multimodo) m/z: 692 [M+H].

Ejemplo 58

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(2–hidroxietoxi)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



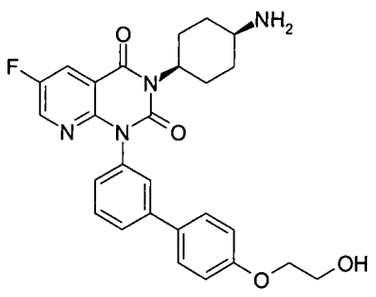
Paso (a) *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(2–hidroxietoxi)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



Este compuesto fue preparado a partir de 2–(4–bromofenoxi)etanol (0.112 g) y *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 47 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (0.088 g, 43%).

APCI (Multimodo) m/z: 491 [M+H –Boc].

Paso (b) 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–(2–hidroxietoxi)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Este compuesto fue preparado a partir de *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(2–hidroxietoxi)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.088 g) de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 47 paso (c) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (0.064 g, 88%).
APCI (Multimodo) m/z: 491 [M+H].

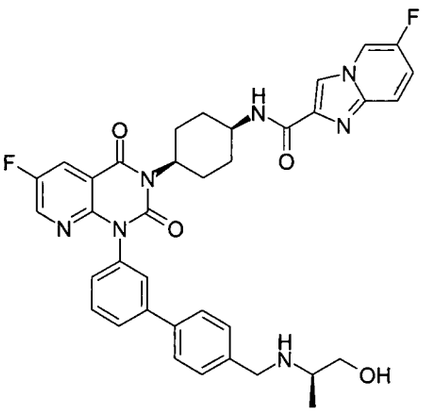
Paso (c) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(2–hidroxietoxi)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–(2–hidroxietoxi)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (46 mg, 0.11 mmol) fue añadida a una solución agitada de O–(7–Azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (45 mg, 0.12 mmol), ácido 6–fluoro imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (25 mg, 0.12 mmol) y N–etildiisopropilamina (57 µL, 0.32 mmol) en N,N–dimetilformamida (751 µL) a 25 °C. La solución resultante fue agitada a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción fue luego diluida con etil acetato (50 mL), y lavada con agua (150 mL). La capa acuosa fue extraída nuevamente con etil acetato (1 x 50 mL), y la capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por LCMS preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 60–40% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 59 %) como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 7.77 – 7.66 (4H, m), 7.63 – 7.54 (3H, m), 7.47 – 7.41 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.03 (2H, d), 4.93 – 4.83 (2H, m), 4.20 – 4.13 (1H, m), 4.03 (2H, t), 3.73 (2H, q), 2.68 – 2.53 (2H, m), 2.04 – 1.96 (2H, m), 1.78 – 1.62 (4H, m).
APCI (Multimodo) m/z: 653 [M+H].

Ejemplo 59

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–({[(1*R*)–2–hidroxi–1–metiletil]amino}metil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



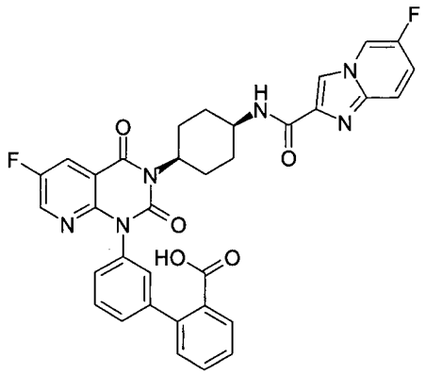
6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (300 mg, 0.48 mmol) y (R)–(–)–2–amino–1–propanol (0.056 mL, 0.73 mmol) fueron disueltos en 1,2–Dicloroetano (4.8 mL) y la solución se dejó agitar durante 10 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (154 mg, 0.73 mmol) fue luego añadido durante un periodo de 10 min. bajo aire. La suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (50 mL), y lavada con agua (50 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por LCMS preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 95–50% de ácido trifluoroacético acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 17 %) como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.81 (2H, dd), 8.74 – 8.65 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.39 – 8.33 (2H, m), 7.84 – 7.60 (8H, m), 7.48 – 7.41 (2H, m), 4.92 – 4.83 (1H. m), 4.25 – 4.14 (2H, m), 3.70 – 3.64 (1H, m), 3.56 – 3.50 (1H, m), 3.23 – 3.16 (1H, m), 2.68 – 2.56 (2H, m), 2.05 – 1.97 (2H, m), 1.78 – 1.63 (4H, m), 1.24 (3H, d).

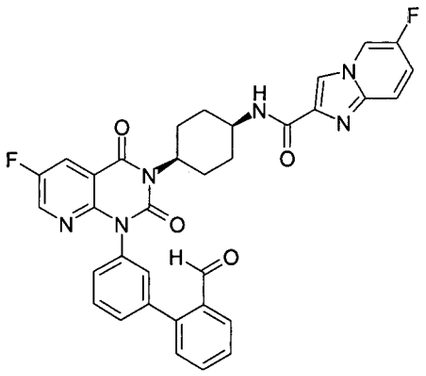
APCI (Multimodo) m/z: 680 [M+H].

Ejemplo 60

Ácido 3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–2–carboxílico



Paso (a) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Acetato de paladio(II) (0.035 g, 0.16 mmol) y 2–diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxibifenil (0.128 g, 0.31 mmol) fueron agitados juntos en acetonitrilo (30 mL) durante 10 min. antes de la adición de una solución de carbonato de potasio (1.291 g, 9.34 mmol) en agua (15 mL). Ácido 2–formilfenilborónico (0.467 g, 3.11 mmol) y 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (2 g, 3.11 mmol) fueron luego añadidos secuencialmente. La suspensión resultante fue agitada a 80 °C durante 16 h, luego aislada por filtración y lavada con 100 mL acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (1.36 g, 70 %) como un sólido color canela.

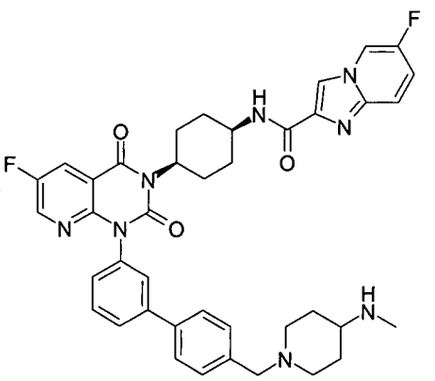
APCI (Multimodo) m/z: 621 [M+H].

Paso (b) ácido 3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–2–carboxílico

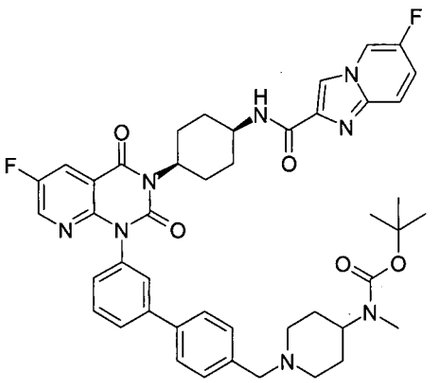
Clorito de sodio (70.0 mg, 0.77 mmol) disuelto en agua (0.5 mL) fue añadido a una solución agitada de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (200 mg, 0.32 mmol) y fosfato de sodio monobásico (97 mg, 0.81 mmol) en una mezcla de DMSO (2 mL), y agua (0.2 mL) durante un periodo de 10 min. bajo aire. La suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 3 días. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (50 mL), y lavada con agua (50 mL) y salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Bridge usando un gradiente 75–5% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (81 mg, 40%) como un sólido incoloro.

Ejemplo 61

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{[4–(metilamino)piperidin–1–il]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Paso (a) *tert*–butil [1–({3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)piperidin–4–il]metilcarbamato



6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (300 mg, 0.48 mmol) y tert–butil metil(piperidin–4–il)carbamato (155 mg, 0.73 mmol) fueron disueltos en 1,2–dicloroetano (4.576 mL) y la solución se dejó agitar durante 10 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (145 mg, 0.69 mmol) fue luego añadido durante un periodo de 10 min. bajo aire. La suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 16 h. El solvente clorado fue eliminado al vacío y el material crudo fue disuelto en metanol (5 mL) y cargado en un cartucho SCX de 20g. Las impurezas fueron lavadas minuciosamente con metanol (100 mL) y desechadas. El producto fue eluido con amoniaco metanólico 3.5N (100 mL) y evaporado al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un residuo amarillo (396 mg, 100%).

APCI (Multimodo) m/z: 719 [M+H – Boc].

Paso (b) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{[4–(metilamino)piperidin–1–il]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

Una solución de Cloruro de hidrógeno (4M/Dioxano, 2.418 mL, 9.67 mmol) fue añadida en forma de gotas a una solución agitada de amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)piperidin–4–il]metilcarbamato (396 mg, 0.48 mmol) en 1,4–Dioxano (2 mL) a 25 °C. La solución resultante fue agitada a 25 °C durante 4 días. El solvente fue evaporado hasta secarse y luego pasado a través de una columna SCX lavando con metanol (100 mL) y eluyendo con metanol amoniacal 3.5N (50 mL) para dar el producto crudo como un aceite amarillo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 95–50% de ácido trifluoroacético acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones

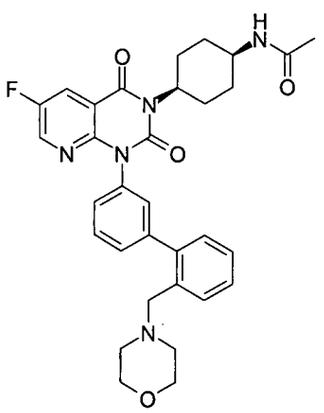
que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 20%) como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6)* 8.96 (2H, s), 8.83 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.86 – 7.72 (5H, m), 7.66 (1H, t), 7.60 (2H, d), 7.51 – 7.42 (2H, m), 4.89 (1H, t), 4.35 (2H, s), 4.17 (1H, s), 3.55 – 3.48 (2H, m), 3.28 – 3.17 (1H, m), 3.08 – 2.97 (2H, m), 2.69 – 2.54 (4H, m), 2.27 – 2.17 (2H, m), 2.06 – 1.98 (2H, m), 1.81 – 1.62 (4H, m), 3.70 – 3.62 (4H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 719 [M+H].

Ejemplo 62

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}acetamida



Anhídrido acético (0.060 mL, 0.64 mmol) fue añadido a una mezcla de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (169 mg, 0.32 mmol) y N–Etildiisopropilamina (0.111 mL, 0.64 mmol) en metanol (3.776 mL) a 25 °C durante un periodo de 1 minuto bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y redisuelta en etil acetato (50 mL), luego lavada con ácido clorhídrico 1M (50 mL), hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), y agua (50 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del título (135 mg, 74 %) como un sólido incoloro.

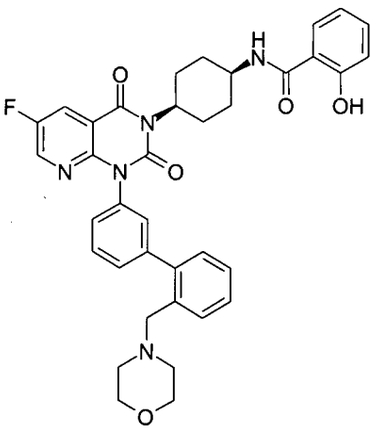
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 7.60 (1H, d), 7.44 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.69 – 6.61 (3H, m), 6.55 – 6.49 (4H, m), 4.19 – 4.10 (1H, m), 3.20 – 3.14 (1H, m), 2.74 –

2.64 (6H, m), 1.92 – 1.79 (2H, m), 1.57 – 1.48 (4H, m), 1.20 – 1.14 (5H, m), 0.91 – 0.77 (4H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 572 [M+H].

Ejemplo 63

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–2–hidroxibenzamida



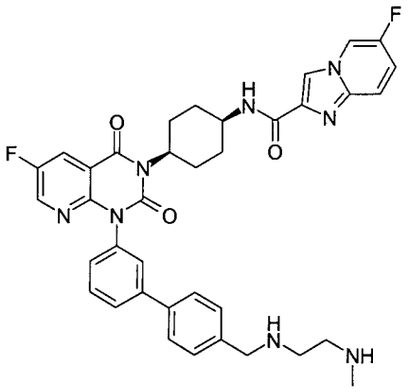
3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–[2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (182 mg, 0.34 mmol) fue añadida a una solución agitada previamente (10 min.) de ácido salicílico (52 mg, 0.38 mmol), O–(7–Azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (144 mg, 0.38 mmol) y N,N–diisopropiletilamina (0.180 mL, 1.03 mmol) en DMF (1.7 mL) a 25 °C. La solución resultante fue agitada a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (50 mL), y lavada con agua (150 mL). La capa acuosa fue extraída nuevamente con etil acetato (1 x 50 mL), y la capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por LCMS preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 12 %) como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 8.62 – 8.55 (2H, m), 8.33 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.74 – 7.34 (7H, m), 6.98 – 6.86 (3H, m), 4.90 – 4.80 (1H, m), 4.39 – 4.28 (2H, m), 4.18 – 4.10 (1H, m), 3.82 – 3.59 (4H, m), 3.22 – 3.05 (4H, m), 2.79 – 2.57 (2H, m), 2.09 – 1.94 (2H, m), 1.78 – 1.56 (4H, m).

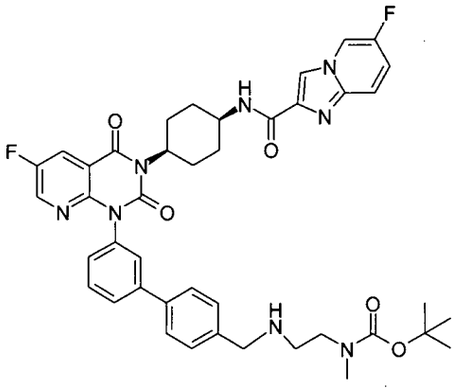
APCI (Multimodo) m/z: 650 [M+H].

Ejemplo 64

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–({[2–(metilamino)etil]amino}metil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Paso (a) *tert*–butil {2–[({3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)amino]etil}metilcarbamato



6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (200 mg, 0.32 mmol) y Boc–N–metiletilenodiamina (0.053 mL, 0.29 mmol) fueron disueltas en 1,2–Dicloroetano (3.5 mL) y la solución se dejó agitar durante 10 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0.48 mmol) fue luego añadido durante un periodo de 10 min. bajo aire. La suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (50 mL), y lavada con agua (50 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el

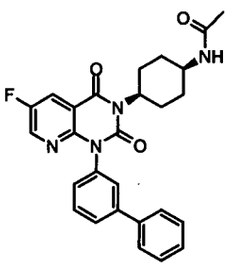
compuesto del subtítulo (251 mg, 100%) el cual fue tomado para la próxima etapa de la reacción sin purificación adicional.
APCI (Multimodo) m/z: 679 [M+H – Boc].

Paso (b) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–({[2–(metilamino)etil]amino}metil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

Cloruro de hidrógeno (4M/Dioxano) (2.04 mL, 8.14 mmol) fue añadido en forma de gotas a una solución agitada de *tert*–butil {2–[({3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)amino]etil}metilcarbamato (251 mg, 0.32 mmol) en 1,4–Dioxano (3 mL) a 25 °C bajo aire. La solución resultante fue agitada a 25 °C durante 16 h. El material crudo fue disuelto en metanol (50 mL), acidificado con ácido acético (0.5 mL) y cargado en un cartucho SCX de 10g. Las impurezas fueron lavadas minuciosamente con metanol (200 mL) y desechadas. El producto fue eluido con amoniaco metanólico 1N (100 mL) y evaporado al vacío para dar el producto crudo como un aceite amarillo. Este fue luego purificado por LCMS preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 75–5% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (114 mg, 42 %) como un sólido incoloro.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–*d6*) 9.16 – 9.00 (2H, m), 8.82 – 8.78 (1H, m), 8.69 – 8.56 (3H, m), 8.39 – 8.32 (2H, m), 7.85 – 7.71 (4H, m), 7.70 – 7.56 (4H, m), 7.49 – 7.41 (2H, m), 4.87 (1H, s), 4.27 (2H, s), 4.17 (1H, s), 3.32 – 3.19 (4H, m), 2.70 – 2.52 (5H, m), 2.06 – 1.97 (2H, m), 1.78 – 1.62 (4H, m).
APCI (Multimodo) m/z: 679 [M+H].

Ejemplo 65

N–[*cis*–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il)ciclohexil]acetamida



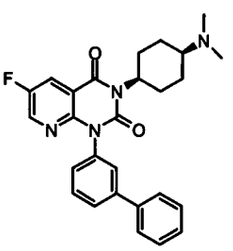
A una solución de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.2 g, 0.46mmol) en diclorometano (10 mL) fue añadido DIEA (0.5 mL) seguido por acetil cloruro (0.04mL, 0.46 mmol) y la mezcla fue agitada toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo triturado con agua (10 mL) para dar un sólido beige, el cual fue recogido y purificado por cromatografía en sílice etil acetato:diclorometano (2:8) como el eluente para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (96 mg, 43%)

1H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.59 (1H, d), 8.30 (1H, dd), 7.68 (6H, m), 7.48 (2H, t), 7.39 (2H, t), 4.77 (1H, t), 3.78 (1H, s), 2.62 (2H, m), 1.86 (5H, m), 1.53 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 473.2 [M+H]

Ejemplo 66

1–bifenil–3–il–3–[*cis*–4–(dimetilamino)ciclohexil]–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



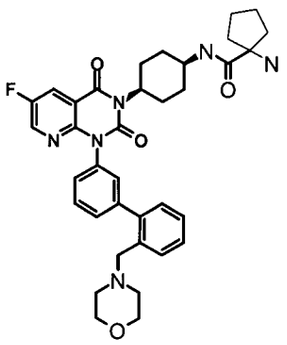
A una solución de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.15 g, 0.34 mmol) en dicloroetano (10 mL) fue añadido 38–40% solución de formaldehído acuoso (0.1 mL) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.144 mg, 0.68 mmol). La mezcla fue agitada durante 2 h, evaporada hasta secarse y el residuo purificado por HPLC de fase inversa (25–95% acetonitrilo en amoniaco acuoso) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 50%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.58 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.77 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.67 (2H, dd), 7.61 (1H, t), 7.48 (2H, m), 7.38 (2H, m), 4.82 (1H, m), 2.69 (2H, dd), 2.15 (6H, s), 2.04 (2H, d), 1.95 (1H, s), 1.39 (4H, m) 8.59 (1H, d), 8.30 (1H, m), 7.68 (6H, m), 7.48 (2H, t), 7.39 (2H, t), 4.77 (1H, t), 3.78 (1H, s), 2.62 (2H, m), 1.86 (5H, m), 1.53 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 459.2 [M+H]

Ejemplo 70

Sal de 1–amino–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopentanocarboxamida trifluroacetato



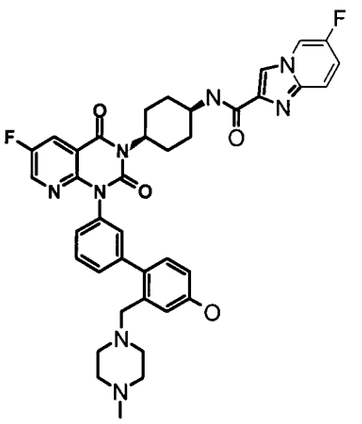
Ácido 1–(Boc–amino)ciclopentanocarboxílico (0.082 g, 0.36 mmol), DIEA (0.063 mL, 0.36 mmol) y HATU (0.136 g, 0.36 mmol) en DMF (10 mL) fueron agitados durante 10 min. a temperatura ambiente. A esta solución fue añadida 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.190 g, 0.36 mmol) y la mezcla agitada toda la noche. La mezcla fue vertida en agua (100 mL) y el producto intermedio crudo recogido por filtración y secado al vacío. Este sólido (0.210 g) fue disuelto en cloruro de hidrógeno 4.0M en dioxano (10 mL) y se dejó reposar durante 1 hr. La mezcla fue evaporada hasta secarse y purificada por HPLC de fase inversa (5–50% acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso) para proporcionar el compuesto del título (148 mg, 47%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.59 (1H, d), 8.33 (1H, dd), 8.11 (3H, s), 7.77 – 7.38 (9H, m), 4.78 (1H, d), 4.44 – 2.55 (16H, m), 2.27 (1H, t), 2.02 (2H, d), 1.83 (5H, s), 1.66 – 1.47 (3H, m)

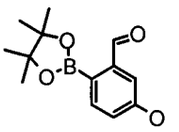
APCI (Multimodo) m/z: 641.3 [M+H]

Ejemplo 71

Sal de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–hidroxi–2'–[(4–metilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida trifluroacetato

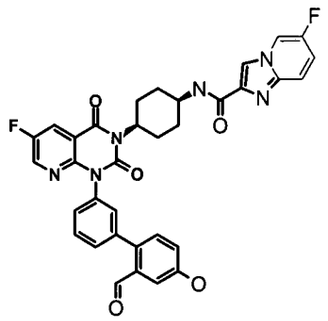


Paso (a) 5–hidroxi–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzaldehído



complejo de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro–paladio(ii) diclorometano (1.009 g, 1.24 mmol) y 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (0.685 g, 1.24 mmol) fueron agitados en DMSO (40 mL) a t.a. durante 10 min. 2–bromo–5–hidroxibenzaldehído (5.00 g, 24.87 mmol), acetato de potasio (7.28 g, 74.18 mmol) y diboro pinacol éster (8.16 g, 32.14 mmol) fueron añadidos bajo nitrógeno. La reacción fue agitada durante 16 h a 70°C, enfriada y vertida en agua (300 mL). La mezcla resultante fue extraída en dietil éter y lavada con salmuera y secada sobre sulfato de sodio para dar el compuesto del título (6.7g, 109%) como una goma púrpura. Usada en el siguiente paso sin purificación o análisis

Paso (b) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



A una suspensión de acetato de paladio (8 mg, 0.04 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fue añadido 2–diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxi–1,1'–bifenil (0.032 g, 0.08 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente, durante un periodo de 10 minuto bajo nitrógeno. A la solución resultante fue añadido carbonato de potasio (0.323 g, 2.34 mmol) disuelto en agua (1.6 mL), seguido por 5–hidroxi–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzaldehído (0.290 g, 1.17 mmol) y 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.500 g, 0.78 mmol) y la mezcla resultante calentada a 70 °C, durante unas 2 h adicionales. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (15 mL), y lavada con salmuera saturada (10 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y purificada por cromatografía en sílice etil acetato: diclorometano (1:9) como eluente para dar el compuesto del título como un sólido de color canela (195 mg, 40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 10.07 (1H, s), 9.91 (1H, s), 8.79 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.37 (2H, s), 8.32 (Hz, 2H, dd), 7.75 (2H, dd), 7.54 – 7.39 (4H, m), 7.29 (1H, d), 7.17 (1H, dd), 4.85 (1H, t), 4.16 (1H, s), 2.71 – 2.54 (2H, m), 2.04 – 1.95 (2H, m), 1.75 – 1.59 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 637.1 [M+H]

Paso (c) sal de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–hidroxi–2'–[(4–metilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida trifluroacetato

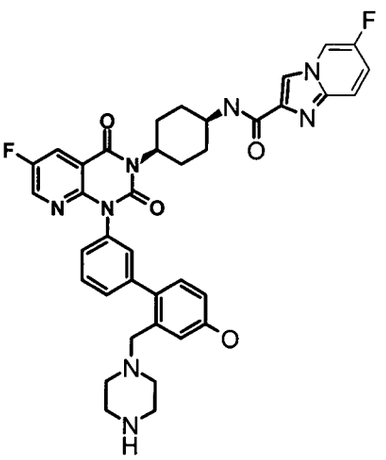
1–Metilpiperazina (34.0 mg, 0.34 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (77 mg, 0.36 mmol) fueron añadidos a 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (180 mg, 0.28 mmol) en dicloroetano (10 mL). La suspensión

resultante fue agitada toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse y purificada por HPLC de fase inversa (5–50% acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso) para proporcionar el compuesto del título (119 mg, 44%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.87 – 8.79 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.81 – 7.70 (2H, m), 7.59 – 7.27 (5H, m), 7.14 (1H, d), 6.89 – 6.77 (2H, m), 4.85 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.60 – 3.16 (4H, m), 2.97 – 2.75 (6H, m), 2.72 (4H, s), 2.68 – 2.09 (2H, m), 2.09 – 1.93 (2H, m), 1.80 – 1.57 (4H, m)
APCI (Multimodo) m/z: 721.3 [M+H]

Ejemplo 72

sal de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida trifluoroacetato



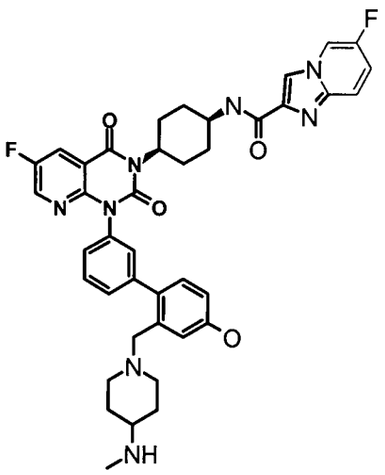
tert–butil piperazina–1–carboxilato (63.2 mg, 0.34 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (77 mg, 0.36 mmol) fueron añadidos a 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (180 mg, 0.28 mmol) en dicloroetano (10 mL). La suspensión resultante fue agitada toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en dioxano (10 mL) seguido por cloruro de hidrógeno 4.0M en dioxano (10 mL), y la mezcla agitada durante 1 hr. La mezcla fue evaporada hasta secarse y purificada por HPLC de fase inversa (5–50% acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso) para proporcionar el compuesto del título (106 mg, 40%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.83 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.53 (2H, s), 8.40 (1H, s), 8.34 (2H, dd), 7.80 – 7.69 (2H, m), 7.59 – 7.31 (6H, m), 7.16 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 4.87 (3H, m), 4.17 (2H, s), 3.52 (1H, s), 2.99 (3H, s), 2.69 – 2.52 (2H, m), 2.02 (2H, d), 1.79 – 1.57 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 707.3 [M+H]

Ejemplo 73

sal de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–hidroxi–2'–{[4–(metilamino)piperidin–1–il]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida trifluoroacetato



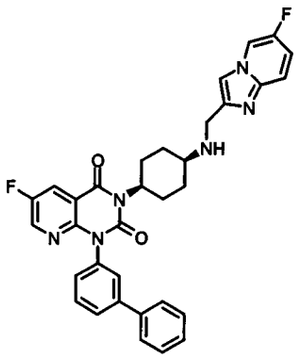
4–N–Boc–4–N–Metil–aminopiperidina (78 mg, 0.36 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (77 mg, 0.36 mmol) fueron añadidos a 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (180 mg, 0.28 mmol) en dicloroetano (10 mL). La suspensión resultante fue agitada toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en dioxano (10 mL) seguido por cloruro de hidrógeno 4.0M en dioxano (10 mL), y la mezcla agitada durante 1 hr. La mezcla fue evaporada hasta secarse y purificada por HPLC de fase inversa (5–50% acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso) para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 21%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 10.03 – 9.73 (2H, m), 8.89 (2H, s), 8.82 (1H, dd), 8.61 (1H, d), 8.42 – 8.32 (2H, m), 7.77 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.51 – 7.45 (1H, m), 7.41 (2H, dd), 7.29 – 7.21 (1H, m), 7.13 – 7.05 (1H, m), 7.00 – 6.93 (1H, m), 4.85 (3H, s), 4.35 – 4.11 (6H, m), 3.34 (1H, s), 3.12 (1H, s), 2.69 – 2.48 (2H, m), 2.02 (4H, d), 1.69 (6H, dd)

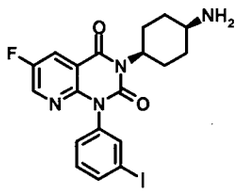
APCI (Multimodo) m/z: 735.3 [M+H]

Ejemplo 74

1–bifenil–3–il–6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino} ciclohexil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



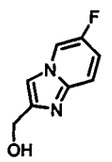
Paso (a) 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona hidrocloruro



Una suspensión de *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (10 g, 17.3 mmol) y HCl (43 mL, 173 mmol) (4M en dioxano) en dietil éter (150 mL) fue agitada durante 20h. Éter (200 mL) fue añadido y el sólido fue filtrado lavando con éter para dar el compuesto del subtítulo (9.0 g).

APCI (Multimodo) m/z: 431 [M+H]

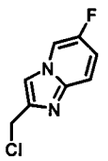
Paso (b) (6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metanol



Ácido 6–fluoro imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (4 g, 22.21 mmol) fue suspendido en THF (10 mL) y complejo de borano tetrahidrofurano (111 mL, 111 mmol) fue añadido. La mezcla fue calentada a reflujo durante 3h luego enfriada hasta la temperatura ambiente, metanol (30 mL) fue añadido en forma de gotas y calentada a reflujo durante 18h. La reacción fue enfriada y concentrada al vacío. El sólido resultante fue disuelto en metanol y pasado a través de una columna SCX, lavando con metanol y luego eluyendo el producto con amoniaco en metanol (7M) para dejar, después de la evaporación, el compuesto del subtítulo como un sólido (3.5 g, 95%).

APCI (Multimodo) m/z: 167 [M+H]

Paso (c) 2–(clorometil)–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina

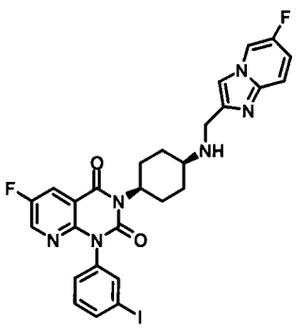


(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metanol (4.2 g, 25.3 mmol) fue calentada a 60 °C en tionil cloruro (46.0 mL, 630 mmol) durante 2h. La solución resultante fue enfriada y concentrada para dejar un sólido, el cual fue triturado con dietil éter y secado al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (3.45 g, 74%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9.25 (1H, t), 8.54 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 7.93 (1H, ddd), 4.99 (2H, s)

GC 184

Paso (d) 6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(3–yodofenil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



A una suspensión de 2–(clorometil)–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina (0.55 g, 2.98 mmol), 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–(3–yodofenil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–

2,4(1*H*,3*H*)–diona hidrocloruro (1.54 g, 2.98 mmol) y Base de Hunig (2.08 mL, 11.9 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fue calentada a 80 °C durante 48h. La reacción fue enfriada, filtrada y concentrada al vacío. Etil acetato fue añadido y el precipitado fue filtrado lavando con etil acetato y secado al vacío para dejar un sólido beige. El filtrado fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 100% etil acetato a 5% metanol en etil acetato. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar una cantidad adicional del compuesto del subtítulo como un sólido blanco (560 mg, 30%).

ES+ (M+H) 629

Paso (e) 1–bifenil–3–il–6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

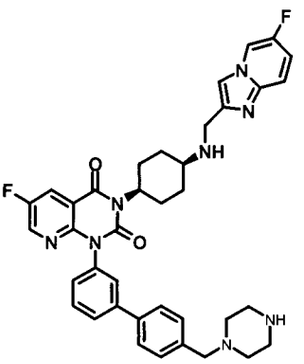
Acetato de paladio (II) (3.6 mg, 0.02 mmol) y 2–diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxi–1,1'–bifenil (13 mg, 0.03 mmol) fueron agitados juntos en acetonitrilo (5 mL) durante 10 min. antes de la adición de una solución de carbonato de potasio (132 mg, 0.95 mmol) en agua (2 mL). 6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(3–yodofenil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.32 mmol) y ácido fenilborónico (39 mg, 0.32 mmol) fueron luego añadidos secuencialmente. La solución resultante fue agitada a 80°C durante 16h luego enfriada, concentrada y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Symmetry usando un gradiente 95–5% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg, 11%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8.94 – 8.81 (3H, m), 8.61 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 8.09 (1H, s), 7.81 – 7.71 (2H, m), 7.69 – 7.59 (4H, m), 7.53 – 7.43 (2H, m), 7.43 – 7.34 (2H, m), 4.88 – 4.77 (1H, m), 4.35 (2H, s), 3.42 – 3.32 (2H, m), 2.18 – 2.07 (2H, m), 1.84 – 1.60 (6H, m)

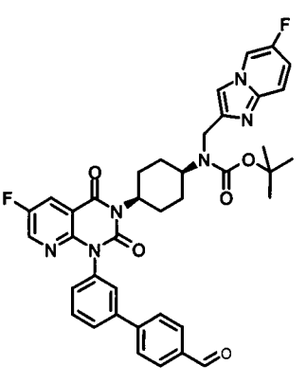
APCI (Multimodo) m/z: 579 [M+H]

Ejemplo 75

6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Paso (a) *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]carbamato



Acetato de paladio (II) (3.6 mg, 0.02 mmol) y 2–diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxi–1,1'–bifenil (13 mg, 0.03 mmol) fueron agitados juntos en acetonitrilo (5 mL) durante 10 min. antes de la adición de una solución de carbonato de potasio (132 mg, 0.95 mmol) en agua (2 mL). 6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino} ciclohexil)–1–(3–yodofenil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.32 mmol) y ácido 4–formilbencenoborónico (48 mg, 0.32 mmol) fueron luego añadidos secuencialmente. La solución resultante fue agitada a 80°C durante 16h luego enfriada, concentrada y el producto crudo fue disuelto en diclorometano (10 mL) y filtrado. El filtrado fue tratado con di–t–butil dicarbonato (0.15 mL, 0.64 mmol) y agitado durante 20h a temperatura ambiente. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice,

gradiente de elución 70 a 100% etil acetato en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón (75 mg, 33%).

APCI (Multimodo) m/z: 707 [M+H]

Paso (b) 6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

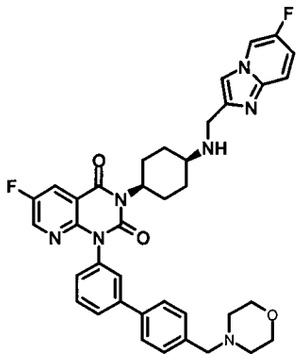
tert–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]carbamato (150 mg, 0.21 mmol) y t–butil 1–piperazina carboxilato (79 mg, 0.42 mmol) fueron agitados en DCM (15 mL) durante 1h y triacetoxiborohidruro de sodio (45 mg, 0.21 mmol) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 20h. Metanol fue añadido y la solución fue concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse, disueltas en DCM (10 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) y agitadas durante 18h. La solución fue concentrada al vacío y el residuo fue triturado con dietil éter para dejar el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 49%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.89 (1H, s), 8.94 – 8.76 (2H, m), 8.60 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 8.09 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.74 – 7.60 (5H, m), 7.50 (2H, d), 7.42 (2H, d), 4.85 – 4.76 (1H, m), 4.35 (2H, s), 3.97 – 3.88 (1H, m), 3.42 – 3.33 (1H, m), 3.21 (3H, s), 2.97 – 2.80 (2H, m), 2.17 – 2.07 (2H, m), 1.82 – 1.70 (2H, m), 1.69 – 1.61 (2H, m), 2.68 – 2.56 (2H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 677 [M+H]

Ejemplo 76

Ácido 6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona ditrifluoroacético



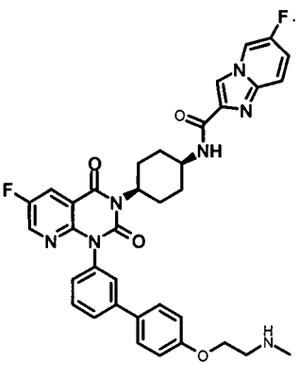
Acetato de paladio (II) (3.6 mg, 0.02 mmol) y 2–diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxi–1,1'–bifenil (13 mg, 0.03 mmol) fueron agitados juntos en acetonitrilo (5 mL) durante 10 min. antes de la adición de una solución de carbonato de potasio (132 mg, 0.95 mmol) en agua (2 mL). 6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino} ciclohexil)–1–(3–yodofenil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.32 mmol) y ácido 4–(4–morfolinometil)–fenilborónico pinacol (96 mg, 0.32 mmol) fueron luego añadidos secuencialmente. La solución resultante fue agitada a 80°C durante 48h. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 75–5% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Symmetry Sunfire usando un gradiente 95–5% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 6%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8.96 – 8.82 (3H, m), 8.61 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.09 (1H, s, dd), 7.85 – 7.73 (4H, m), 7.69 – 7.57 (4H, m), 7.47 – 7.36 (2H, m), 4.86 – 4.75 (1H, m), 4.38 (4H, s), 4.35 (4H, s), 3.70 – 3.59 (3H, m), 3.41 – 3.05 (6H, m), 2.31 – 2.07 (2H, m), 1.83 – 1.60 (6H, m)

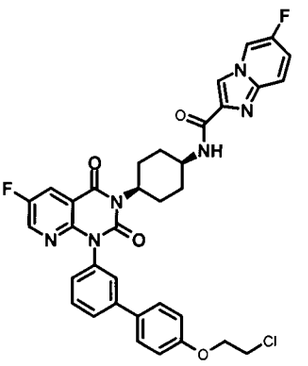
APCI (Multimodo) m/z: 677 [M+H]

Ejemplo 77

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[2–(metilamino)etoxi]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Paso (a) *N*–{*cis*–4–[1–[4'–(2–cloroetoxi)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



A una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (1 g, 0.82 mmol), trifenilfosfina (0.43 g, 1.64 mmol) y 2–cloroetanol (0.11 mL, 1.64 mmol) en THF (50 mL) fue añadido diisopropil azodicarboxilato (0.33 g, 1.64 mmol) en forma de gotas durante 2 min dando una exoterma moderada. La solución amarilla resultante fue agitada durante 20h y trifenilfosfina (0.431 g, 1.64 mmol) y 2–cloroetanol (0.110 mL, 1.64 mmol) adicional fueron añadidos seguido por diisopropil azodicarboxilato (0.332 g, 1.64 mmol) y la solución fue agitada durante 48h. El sólido color crema fue filtrado lavando con éter y secado al vacío para dar el compuesto del subtítulo (405 mg, 74%).

APCI (Multimodo) m/z: 671 [M+H]

Paso (b) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[2–(metilamino)etoxi]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

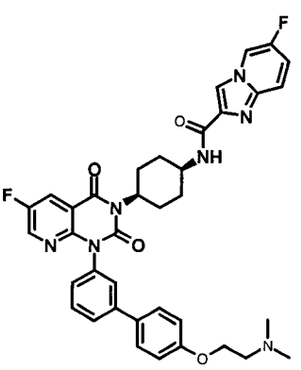
N–{*cis*–4–[1–[4'–(2–cloroetoxi)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.2 g, 0.30 mmol), yoduro de potasio (2.5 mg, 0.01 mmol) y metilamina (1.0 g, 12.9 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fueron calentados a 70 °C durante 7h. La reacción fue enfriada, concentrada al vacío y pasada a través de una columna SCX, lavando con metanol y eluyendo con amoniaco (7M en MeOH) para dejar un sólido, el cual fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg, 33%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.78 – 7.71 (2H, m), 7.70 – 7.61 (3H, m), 7.58 (1H, t), 7.48 – 7.40 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.07 (2H, d), 4.93 – 4.82 (1H, m), 4.22 – 4.13 (1H, m), 4.19 (2H, t), 3.18 (2H, t), 2.55 (3H, s), 2.31 – 2.23 (2H, m), 2.05 – 1.95 (2H, m), 1.79 – 1.60 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 666 [M+H]

Ejemplo 78

N–{*cis*–4–[1–{4'–[2–(dimetilamino)etoxi]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



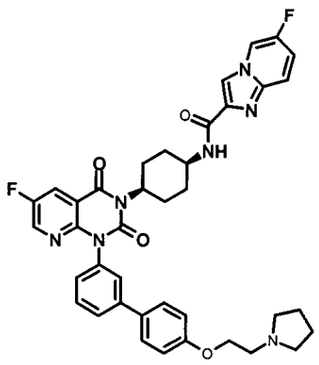
Una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.2 g, 0.33 mmoles), carbonato de cesio (0.214 g, 0.66 mmoles), yoduro de potasio (5.46 mg, 0.03 mmoles) y 2–dimetilaminoetil cloruro hidrocloruro (47 mg, 0.33 mmoles) en NMP (4 mL) fue calentada hasta 80 °C durante 24h. La mezcla de reacción fue enfriada, concentrada y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente seguido por un gradiente 75–5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg, 20%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9.62 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.78 – 7.62 (5H, m), 7.59 (1H, t), 7.46 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.11 (2H, d), 4.93 – 4.80 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.17 (1H, s), 3.53 (2H, s), 2.88 (6H, d), 2.84 – 2.75 (6H, m), 2.69 – 2.57 (2H, m), 2.53 – 2.39 (2H, m), 2.07 – 1.93 (2H, m), 1.79 – 1.58 (4H, m)

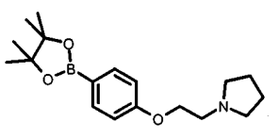
APCI (Multimodo) m/z: 680 [M+H]

Ejemplo 79

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Paso (a) 1–{2–[4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenoxi]etil}pirrolidina



Complejo de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio(II) DCM (0.135 g, 0.19 mmoles) y 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (0.103 g, 0.19 mmoles) en DMSO (5 mL)

fueron agitados a temperatura ambiente durante 15 min. Acetato de potasio (1.09 g, 11.1 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1.22 g, 4.81 mmoles) y 1–(2–(4–bromofenoxi)etil)pirrolidina (1 g, 3.70 mmoles) fueron añadidos y la reacción fue calentada a 80 °C durante 20h. La reacción fue enfriada, agua añadida y extraída con dietil éter. Las fases de éter fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas para dar el compuesto del subtítulo como un aceite marrón (560 mg, 48%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (2H, d), 6.91 (2H, d), 4.19 (2H, t), 3.00 (2H, t), 2.78 – 2.70 (2H, m), 2.68 – 2.50 (2H, m), 1.89 – 1.81 (4H, m), 1.28 (12H, s)

Paso (b) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

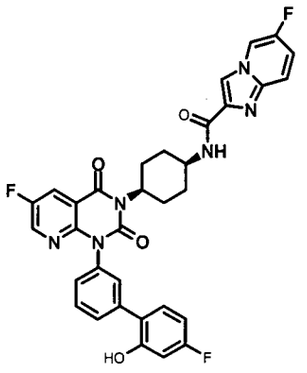
Acetato de paladio(II) (3.5 mg, 0.02 mmoles) y 2–diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxibifenil (13 mg, 0.03 mmoles) fueron agitados juntos en acetonitrilo (15 mL) durante 10 min. antes de la adición de una solución de carbonato de potasio (0.13 g, 0.93 mmoles) en agua (10 mL). 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.2 g, 0.31 mmoles) y 1–(2–(4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenoxi)etil)pirrolidina (99 mg, 0.31 mmoles) fueron luego añadidas secuencialmente. La solución resultante fue agitada a 80°C durante 16h. La mezcla de reacción fue enfriada, concentrada y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente seguido por un gradiente 75–5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg, 9%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 9.94 – 9.70 (1H, m), 8.81 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.79 – 7.62 (5H, m), 7.59 (1H, t), 7.46 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.11 (2H, d), 4.88 (1H, t), 4.34 (2H, t), 4.20 – 4.12 (1H, m), 3.68 – 3.53 (4H, m), 3.21 – 3.06 (2H, m), 2.74 – 2.36 (2H, m), 2.08 – 1.94 (4H, m), 1.92 – 1.84 (2H, m), 1.80 – 1.58 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 706 [M+H]

Ejemplo 80

6–Fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–fluoro–2'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



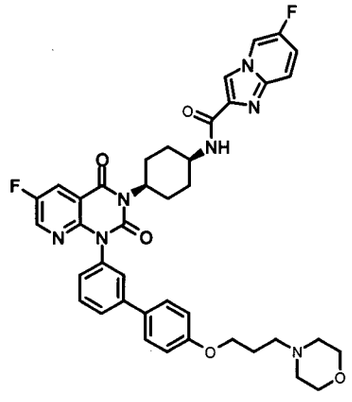
Hecho de acuerdo con el Ejemplo 79 paso (b)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.11 (1H, s), 8.08 – 8.04 (1H, m), 7.73 – 7.64 (2H, m), 7.62 – 7.55 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.36 (1H, dd), 7.17 (1H, ddd), 6.75 – 6.66 (2H, m), 6.57 – 6.48 (1H, m), 5.08 (1H, t), 4.49 – 4.40 (1H, m), 2.88 – 2.65 (2H, m), 2.16 – 2.04 (2H, m), 1.93 – 1.66 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 627 [M+H]

Ejemplo 81

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(3–morfolin–4–ilpropoxi)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Hecho de acuerdo con el Ejemplo 79 paso (b)

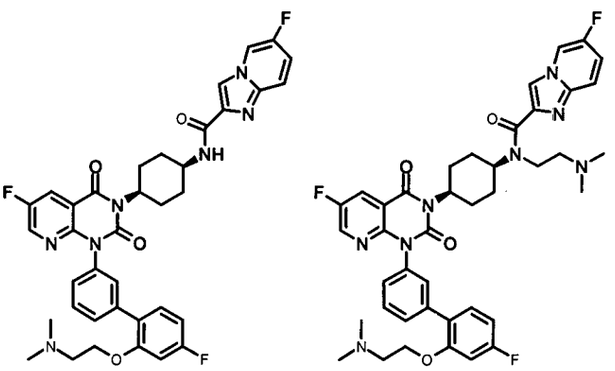
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8.82 – 8.74 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 7.78 – 7.64 (4H, m), 7.64 – 7.52 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.02 (2H, d),

4.94 – 4.81 (1H, m), 4.21 – 4.12 (1H, m), 4.05 (2H, t), 3.57 (4H, t), 2.64 – 2.24 (8H, m), 2.00 (2H, d), 1.88 (2H, t), 1.80 – 1.59 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 736 [M+H]

Ejemplo 82 y Ejemplo 83

N–{*cis*–4–[1–{2'–[2–(dimetilamino)etoxi]–4'–fluorobifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida y *N*–{*cis*–4–[1–{2'–[2–(dimetilamino)etoxi]–4'–fluorobifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–*N*–[2–(dimetilamino)etil]–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–fluoro–2'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.2 g, 0.32 mmoles), carbonato de cesio (0.208 g, 0.64 mmoles), yoduro de potasio (5.30 mg, 0.03 mmoles) y 2–dimetilaminoetil cloruro hidrocloruro (46 mg, 0.32 mmoles) en NMP (3 mL) fue calentada hasta 80 °C durante 24h. La mezcla de reacción fue enfriada, concentrada y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar los compuestos del título:

N–{*cis*–4–[1–{2'–[2–(dimetilamino)etoxi]–4'–fluorobifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (25 mg, 11%)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8.79 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.69 – 7.51 (4H, m), 7.49 – 7.30 (3H, m), 7.06 (1H, d), 6.91 – 6.83 (1H, m),

4.95 – 4.78 (1H, m), 4.16 (1H, s), 4.13 – 4.08 (2H, m), 3.38 – 3.22 (2H, m), 2.74 – 2.58 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.04 – 1.95 (2H, m), 1.79 – 1.58 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 698 [M+H]

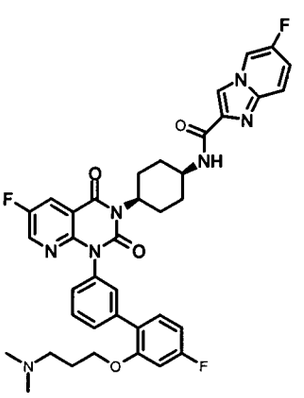
N–{*cis*–4–[1–{2'–[2–(dimetilamino)etoxi]–4'–fluorobifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–*N*–[2–(dimetilamino)etil]–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (29 mg, 12%)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8.84 – 8.78 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.36 (1H, dd), 7.77 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.60 – 7.53 (2H, m), 7.52 – 7.34 (4H, m), 7.15 – 7.07 (1H, m), 7.01 – 6.93 (1H, m), 4.91 – 4.76 (1H, m), 4.60 – 4.40 (2H, m), 4.23 – 4.11 (1H, m), 3.81 (2H, s), 3.65 – 3.42 (4H, m), 3.05 (6H, s), 2.76 – 2.58 (2H, m), 2.11 – 1.93 (2H, m), 1.79 – 1.61 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 769 [M+H]

Ejemplo 84

N–{*cis*–4–[1–{2'–[3–(dimetilamino)propoxi]–4'–fluorobifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



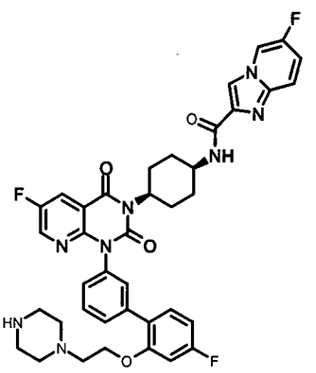
Hecho de acuerdo con el Ejemplo 82

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ 8.81 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.37 – 8.30 (1H, m), 7.81 – 7.72 (1H, m), 7.71 – 7.64 (1H, m), 7.63 – 7.55 (1H, m), 7.54 – 7.43 (2H, m), 7.40 – 7.28 (2H, m), 7.06 (1H, d), 6.95 – 6.85 (1H, m), 4.92 – 4.76 (1H, m), 4.22 – 4.08 (1H, m), 4.09 (2H, s), 3.06 (2H, s), 2.69 (6H, s), 2.53 – 2.28 (2H, m), 2.09 – 1.95 (4H, m), 1.78 – 1.56 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 712 [M+H]

Ejemplo 85

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–fluoro–2'–(2–piperazin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



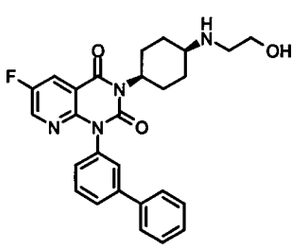
Hecho de acuerdo con el Ejemplo 82

^{1}H NMR (300MHz, DMSO–d_6) δ 8.84 (1H, s), 8.79 – 8.68 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.36 – 8.31 (1H, m), 7.77 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.64 – 7.44 (5H, m), 7.41 – 7.32 (2H, m), 7.09 (1H, d), 6.94 – 6.86 (1H, m), 4.92 – 4.78 (1H, m), 4.66 – 4.22 (3H, m), 4.20 (4H, s), 3.09 (4H, s), 2.98 (1H, s), 2.81 (2H, s), 2.64 – 2.54 (2H, m), 2.06 – 1.96 (2H, m), 1.78 – 1.58 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 739 [M+H]

Ejemplo 86

1–bifenil–3–il–6–fluoro–3–{*cis*–4–[(2–hidroxietil)amino]ciclohexil}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



A una solución de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (77 mg, 0.18 mmoles) y [[(1,1–dimetiletil)dimetilsilil]oxi]acetaldehído (34.3 mg, 0.20 mmoles) en DCM (3 mL) fue añadido triacetoxiborohidruro de sodio (41.7 mg, 0.20 mmoles) y la reacción fue agitada a

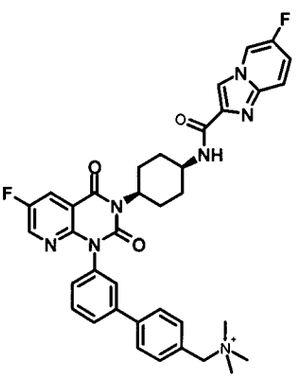
80 °C durante 22 h. La mezcla fue apagada con metanol y HCl diluido (1 mL) agitada durante 2 h y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 50 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.67 – 7.58 (3H, m), 7.56 – 7.51 (1H, m), 7.46 (2H, t), 7.41 – 7.34 (1H, m), 7.30 (1H, d), 5.29 – 5.22 (1H, m), 5.08 – 4.93 (1H, m), 3.98 – 3.89 (2H, m), 3.40 (1H, s), 3.17 – 3.08 (2H, m), 2.81 – 2.63 (2H, m), 2.48 (2H, d), 1.91 – 1.73 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 475 [M+H]

Ejemplo 87

{3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}–*N*,*N*,*N*–trimetilmetanaminio yoduro



Una solución de *N*–{*cis*–4–[1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (75 mg, 0.12 mmoles) y yodometano (0.014 mL, 0.23 mmoles) fue disuelta en acetonitrilo (3 mL) y la solución fue agitada a 80 °C durante 24h. La reacción fue concentrada y fue purificada por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (26 mg, 32%).

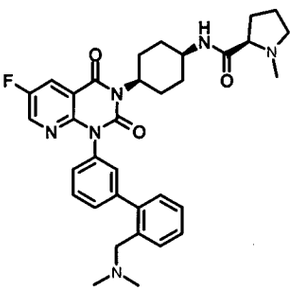
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.10 (2H, s), 8.08 – 8.03 (2H, m), 7.75 – 7.66 (5H, m), 7.58 – 7.51 (2H, m), 7.39 – 7.33 (1H, m), 7.19 – 7.11 (1H, m),

5.11 – 5.00 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.41 (1H, s), 3.35 (9H, s), 2.86 – 2.69 (2H, m), 2.13 (2H, d), 1.90 – 1.52 (4H, m)

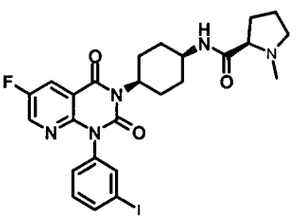
APCI (Multimodo) m/z: 664 [M+H]

Ejemplo 88

N–{*cis*–4–[1–{2'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1–metil–D–prolinamida



Paso (a) *N*–{*cis*–4–[1–{2'–[(3–yodofenil}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1–metil–D–prolinamida



HATU (0.243 g, 0.64 mmoles) fue añadido al ácido 1–metil–pirrolidina–2–carboxílico (82 mg, 0.64 mmoles) y Base de Hunig (0.41 mL, 2.3 mmoles) en NMP (4 mL). Agitados durante 10 min. y 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–(3–yodofenil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona hidrocloruro (0.3 g, 0.58 mmoles) fue añadido. Agitados a t.a. durante 4h. La reacción fue vertida en agua y el sólido fue filtrado, lavado con agua y secado al vacío para dejar el compuesto del subtítulo como un sólido color canela (0.2 g, 58%).

APCI (Multimodo) m/z: 592 [M+H]

Paso (b) *N*–{*cis*–4–[1–{2'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1–metil–D–prolinamida

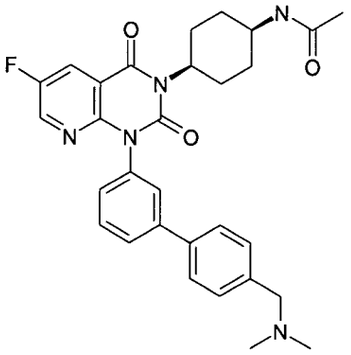
Acetato de paladio(II) (3 mg, 0.015 mmoles) y 2–diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxibifenil (10 mg, 0.03 mmoles) fueron agitados juntos en acetonitrilo (5 mL) durante 10 min. antes de la adición de una solución de carbonato de potasio (105 mg, 0.76 mmoles) en agua (3 mL), *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1–metil–D–prolinamida (150 mg, 0.25 mmoles) y ácido 2–(N,N–dimetilaminometil)fenilborónico (45 mg, 0.25 mmoles) fueron luego añadidos secuencialmente. La solución resultante fue agitada a 80°C durante 16h. La mezcla de reacción fue enfriada, concentrada y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente seguido por un gradiente 75–5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2 mg, 2%) .

^{1}H NMR (300MHz, DMSO–d_6) δ 8.69 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.30 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.58 – 7.50 (1H, m), 7.50 – 6.98 (4H, m), 4.86 – 4.70 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.17 – 4.05 (1H, m), 3.96 – 3.83 (1H, m), 3.57 (3H, s), 2.82 (6H, d), 2.65 – 2.53 (2H, m), 2.37 – 2.26 (2H, m), 2.14 – 1.81 (6H, m), 1.72 – 1.49 (4H, m)

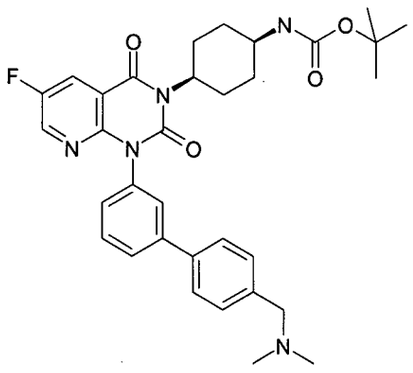
APCI (Multimodo) m/z: 599 [M+H]

Ejemplo 89

N–{*cis*–4–[1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}acetamida

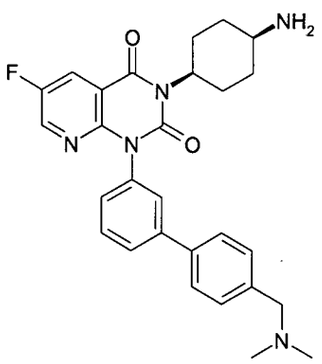


Paso (a) *tert*–butil {*cis*–4–[1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



Acetonitrilo (10 mL) fue añadido a una mezcla de acetato de paladio (II) (0.025 g, 0.11 mmoles) y 2–diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxibifenil (0.092 g, 0.22 mmoles) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Carbonato de potasio (0.929 g, 6.72 mmoles) en agua (3 mL) fue añadido seguido por *N,N*–dimetil–1–[4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]metanamina (1.00 g, 3.36 mmoles) y *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (1.3 g, 2.24 mmoles) y la mezcla de reacción fue refluida toda la noche a 80°C. La mezcla de reacción fue cargada directamente en un cartucho Varian Bond Chemelut (disponible de Kinesis), el producto eluido con DCM y concentrado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, eluyendo con gradiente 1 a 5 % metanol en diclorometano con 0.1 % amoniaco metanólico 5N. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (1.32 g, 102 % – contiene algo de los solventes).
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.58 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.64 – 7.57 (3H, m), 7.41 – 7.34 (3H, m), 6.54 (1H, s), 4.75 (1H, t), 3.91 (2H, s), 3.59 (1H, s), 2.65 – 2.55 (2H, m), 2.17 (6H, s), 1.94 – 1.86 (2H, m), 1.54 – 1.44 (4H, m), 1.38 (9H, s)
APCI (Multimodo) m/z: 588 [M+H]

Paso (b) 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona dihidrocloruro



A una solución de *tert*–butil {*cis*–4–[1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (1.32 g, 2.25 mmoles) en 1,4–Dioxano (6 mL) fue añadida solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4M) (4 mL, 16.00 mmoles) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3h. Solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4M) (2 mL, 8.00 mmoles) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante unas 2h adicionales. Solución de cloruro de hidrógeno en 1,4–dioxano (4M) (4 mL, 16.00 mmoles) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. Dietil éter (25 mL) fue añadido y la mezcla agitada durante 1h. El sólido fue recogido por filtración y lavado con éter para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (1.17 g, 93 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 10.96 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 8.03 – 7.97 (3H, m), 7.83 (1H, d), 7.79 – 7.77 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.64 (2H, t), 7.43 – 7.40 (1H, m), 4.83 – 4.72 (1H, m), 4.31 (2H, d), 3.45 – 3.37 (1H, m), 2.76 (6H, s), 2.62 – 2.54 (2H, m), 2.00 – 1.91 (2H, m), 1.84 – 1.71 (2H, m), 1.70 – 1.60 (2H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 488 [M+H]

Paso (c) *N*–{*cis*–4–[1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}acetamida

A una solución de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona dihidrocloruro (0.2 g, 0.36 mmoles) en diclorometano (10 mL) fue añadida N,N–diisopropiletilamina (0.5 mL, 2.86 mmoles) seguido por acetil cloruro (0.025 mL, 0.36 mmoles) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. El solvente fue evaporado y el residuo triturado con agua (10 mL) y agitado toda la noche para dar un sólido el cual fue recogido por filtración

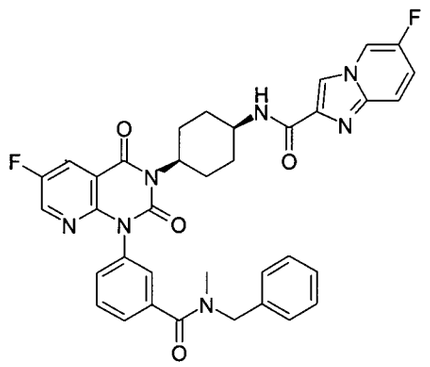
y purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 20 % metanol en diclorometano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.045 g, 24 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.51 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 3H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 4.78 – 4.67 (m, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.86 – 1.83 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.53 – 1.45 (m, 4H)

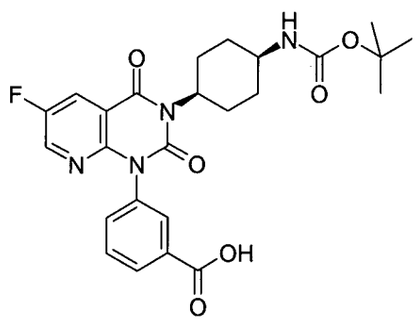
APCI (Multimodo) m/z: 530 [M+H]

Ejemplo 90

N–{*cis*–4–[1–(3–{[bencil(metil)amino]carbonil}fenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Paso (a) ácido 3–[3–{*cis*–4–[(*tert*–butoxicarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]benzoico



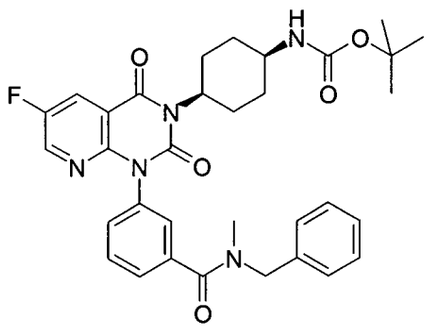
A una solución de metil 3–[3–{*cis*–4–[(*tert*–butoxicarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]benzoato (0.7 g, 1.37 mmoles) en 1,4–dioxano (10 mL) fue añadido en total hidróxido de litio (0.046 g, 1.92 mmoles) en agua (10.5 mL) durante 3 días. La mezcla de reacción fue apagada con ácido acético y los

solventes evaporados. Agua fue añadida al residuo y el sólido filtrado, y secado en el horno para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido. (0.322 g, 47 %)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.56 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 8.02 (1H, dt), 7.96 (1H, d), 7.65 – 7.60 (2H, m), 6.56 – 6.43 (1H, m), 4.81 – 4.67 (1H, m), 2.63 – 2.54 (2H, m), 1.93 – 1.85 (2H, m), 1.54 – 1.43 (4H, m), 1.41 (9H, s)

APCI (Multimodo) m/z: 460 [M+H]

Paso (b) *tert*–butil {*cis*–4–[1–(3–{[bencil(metil)amino]carbonil}fenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato

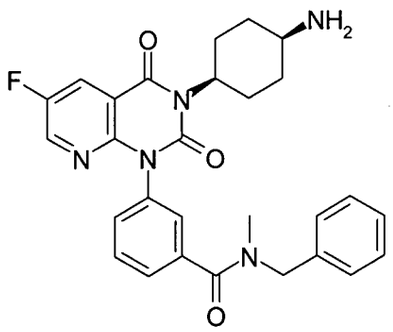


N,N–diisopropiletilamina (0.1167 g, 0.1572 mL, 0.90 mmoles) y HATU (0.1373 g, 0.14 mmoles) fueron añadidos a una solución de ácido 3–[3–{*cis*–4–[(*tert*–butoxicarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]benzoico (0.15 g, 0.30 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. N–bencilmetilamina (0.0401 g, 0.0427 mL, 0.33 mmoles) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. El solvente fue eliminado y el residuo particionado entre etil acetato y agua, los productos orgánicos fueron combinados, secados con sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 30 % etil acetato: 70 % isohexano incrementando hasta 50 % etil acetato: 50 % isohexano para eluir el producto para dar el compuesto del subtítulo. (0.07 g, 39 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.59 – 8.42 (1H, m), 8.27 (1H, dd), 7.62 – 7.46 (3H, m), 7.38 – 7.26 (5H, m), 7.20 (1H, d), 6.59 (1H, s), 4.70 (2H, d), 3.55 (1H, s), 2.88 (3H, d), 2.64 – 2.55 (2H, m), 1.89 (2H, d), 1.54 – 1.44 (4H, m), 1.39 (9H, s)

APCI (Multimodo) m/z: 602 [M+H]

Paso (c) 3–[3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]–*N*–bencil–*N*–metilbenzamida hidrocloruro



A una solución de *tert*–butil {*cis*–4–[1–(3–{[bencil(metil)amino]carbonil}fenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.07 g, 0.116 mmoles) en 1,4–dioxano (1 mL) fue añadido cloruro de hidrógeno, 4.0M en 1,4–dioxano (1 mL, 4 mmoles) y la mezcla de reacción fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío para dar el compuesto del subtítulo como la sal de hidrocloruro como una espuma blanco hueso. (0.06 g, 96 %)

APCI (Multimodo) m/z: 539 [M+H]

Paso (d) *N*–{*cis*–4–[1–(3–{[bencil(metil)amino]carbonil}fenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

A una solución de ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.027 g, 0.123 mmoles) en DMF (2 mL) fue añadida N,N–diisopropiletilamina (0.072 g, 0.097 mL, 0.558 mmoles) y HATU (0.051 g, 0.134 mmoles) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Esto fue seguido por la adición de 3–[3–(4–amino–ciclohexil)–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidro–2H–pirido[2,3–d]pirimidin–1–il]–N–bencil–N–metil–benzamida (0.06 g, 0.112 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. El solvente fue parcialmente eliminado y agua fue añadida al residuo. El sólido resultante fue filtrado. Agua (0.5 mL) fue añadida y la suspensión calentada con un lanzallamas y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El sólido fue filtrado, lavado con agua fría y secado en el horno para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (0.050 g, 67 %).

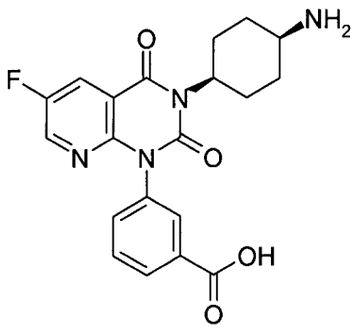
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.79 (1H, dd), 8.57 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.31 (2H, dd), 7.76 – 7.65 (3H, m), 7.62 – 7.40 (7H, m), 7.38 – 7.28 (5H, m), 7.21 – 7.15 (2H, m), 4.84

(1H, t), 4.71 (1H, s), 4.22 (0H, s), 2.95 (0H, s), 2.00 (3H, d), 1.81 – 1.50 (6H, m), 2.65 – 2.54 (76H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 664 [M+H]

Ejemplo 91

Ácido 3–[3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]benzoico



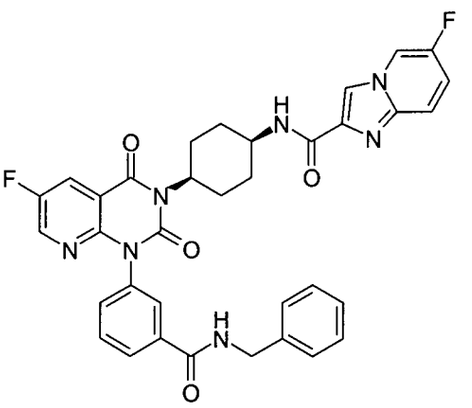
A una solución de ácido 3–[3–{*cis*–4–[(*tert*–butoxicarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]benzoico (0.07 g, 0.14 mmoles) en 1,4–dioxano (0.5 mL) fue añadido cloruro de hidrógeno, 4.0 M en 1,4–dioxano (0.5 mL, 3.2 mmoles) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. Más cloruro de hidrógeno, 4.0 M en 1,4–dioxano (0.3 mL, 1.92 mmoles) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante otras 4h a temperatura ambiente. El sólido fue filtrado y lavado con dietil éter. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (25–95 % acetonitrilo en amoniaco acuoso) y liofilizado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.02 g, 36 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 13.20 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.30 (1H, dd), 8.05 – 8.00 (1H, m), 7.98 – 7.97 (1H, m), 7.82 (2H, s), 7.67 – 7.64 (2H, m), 4.79 (1H, t), 3.46 (1H, s), 2.61 – 2.51 (2H, m), 1.95 – 1.77 (4H, m), 1.65 (2H, d).

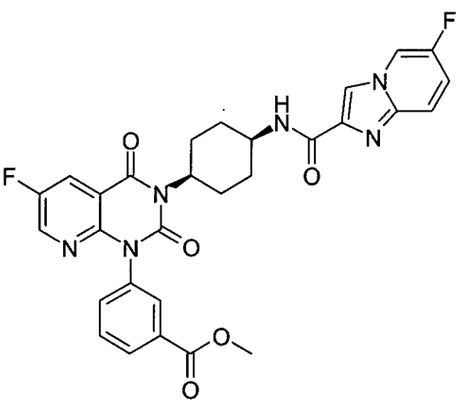
APCI (Multimodo) m/z: 399 [M+H]

Ejemplo 92

N–{*cis*–4–[1–{3–[(bencilamino)carbonil]fenil}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Paso (a) metil 3–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]benzoato

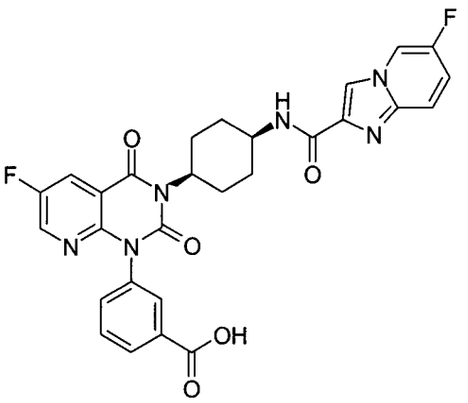


A una solución de ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.76 g, 4.22 mmoles) en DMF (20 mL) fue añadida N,N–diisopropiletilamina (1.636 g, 2.205 mL, 12.66 mmoles) y HATU (1.925 g, 5.06 mmoles) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 10min. A esto fue añadido metil 3–[3–(cis–4–aminociclohexil)–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]benzoato (1.74 g, 4.22 mmoles) en DMF (10 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2h. Los solventes fueron evaporados y el residuo fue particionado entre agua y etil acetato. La fase orgánica combinada fue secada con sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón pálido (2.43 g, 100 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.82 – 8.75 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 8.07 – 8.01 (2H, m), 7.79 – 7.67 (1H, m), 7.52 (2H, dd), 7.45 (2H, dd), 4.86 (1H, t), 4.16 (1H, s), 3.88 (3H, s), 1.72 – 1.62 (4H, m), 1.28 – 1.24 (4H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 575 [M+H]

Paso (b) ácido 3–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]benzoico



A una solución de metil 3–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]benzoato (2.4 g, 4.18 mmoles) en 1,4–dioxano (100 mL) fue añadida una solución de hidróxido de litio (0.0901 g, 3.76 mmoles) en agua (50 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla fue acidificada con ácido acético y luego concentrada al vacío. Al residuo fue añadido HCl 4M en dioxano (300mL) y la mezcla de reacción fue calentada a 70 °C durante 12h, se dejó enfriar y reposar durante el fin de semana. Los solventes fueron eliminados mediante evaporación y el residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (25–95 % acetonitrilo en amoniaco acuoso) para dar el compuesto del subtítulo (0.280 g, 12 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.87 (1H, dd), 8.57 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 8.05 – 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, t), 7.83 – 7.75 (2H, m), 7.65 (2H, td), 7.56 – 7.50 (1H, m), 4.94 – 4.77 (1H, m), 4.21 – 4.10 (1H, m), 2.70 – 2.55 (2H, m), 2.02 (2H, d), 1.77 – 1.59 (4H, m).

APCI (Multimodo) m/z: 559 [M+H]

Paso (c) *N*–{*cis*–4–[1–{3–[(bencilamino)carbonil]fenil}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

N,N–diisopropiletilamina (0.1729 g, 0.2331 mL, 1.338 mmoles) y HATU (0.2035 g, 0.535 mmoles) fueron añadidos a una solución de ácido 3–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–

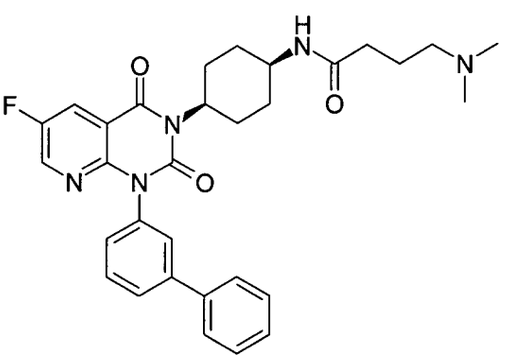
fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]benzoico (0.25 g, 0.446 mmoles) en DMF (3 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10min. Bencilamina (0.053 g, 0.054 mL, 0.491 mmoles) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. El solvente fue eliminado y el residuo particionado entre etil acetato y agua, las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio anhidro, filtradas y concentradas al vacío. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (25–95 % acetonitrilo en amoniaco acuoso), y liofilizado para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (0.174 g, 60 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 9.12 (1H, t), 8.79 (1H, dd), 8.56 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.69 – 7.61 (2H, m), 7.56 (1H, d), 7.45 (1H, ddd), 7.32 (4H, d), 7.26 – 7.21 (1H, m), 4.90 – 4.82 (1H, m), 4.49 (2H, d), 4.19 – 4.13 (1H, m), 2.65 – 2.54 (2H, m), 2.00 (2H, d), 1.79 – 1.60 (4H, m)

APCI (Multimodo) m/z: 650 [M+H]

Ejemplo 93

N–[*cis*–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il)ciclohexil]–4–(dimetilamino)butanamida



A una solución de ácido 4–dimetilamino–butírico (0.0337 g, 0.257 mmoles) en DMF (2 mL) fue añadida N,N–diisopropiletilamina (0.1107 g, 0.1492 mL, 0.857 mmoles) y HATU (0.098 g, 0.257 mmoles). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. 3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.1 g, 0.214 mmoles) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. En un recipiente separado, N,N–diisopropiletilamina (0.055 g, 0.075 mL, 0.426 mmoles) y HATU (0.049 g, 0.129 mmoles) fueron añadidos a una solución de ácido 4–dimetilamino–butírico (0.013 g, 0.099 mmoles)

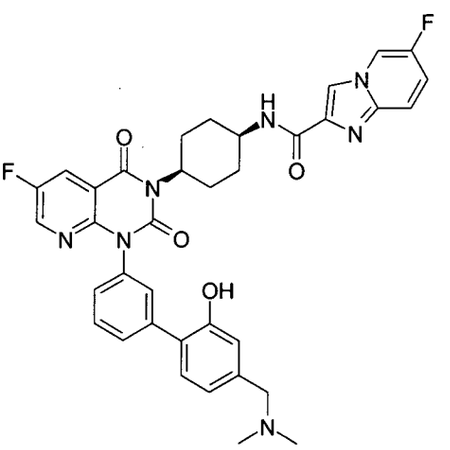
en DMF (1 mL) y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Esta solución fue luego añadida a la reacción original y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1h adicional. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo agitado en agua. El sólido fue eliminado por filtración y purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 5 % amoniaco metanólico 7N en 95 % DCM para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.055 g, 47 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.59 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.79 – 7.76 (1H, m), 7.73 (1H, t), 7.70 – 7.65 (3H, m), 7.61 (1H, t), 7.48 (2H, t), 7.41 – 7.36 (2H, m), 4.79 (1H, t), 3.79 (1H, s), 2.67 – 2.55 (4H, m), 2.45 (6H, s), 2.20 (2H, t), 1.91 (2H, d), 1.73 (2H, quinteto), 1.58 – 1.47 (4H, m).

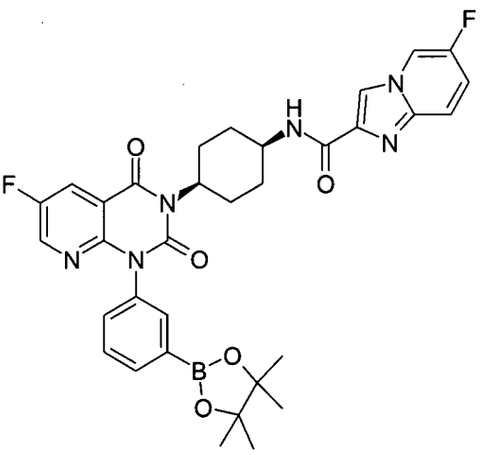
APCI (Multimodo) m/z: 544 [M+H]

Ejemplo 94

N–{*cis*–4–[1–{4'–[(dimetilamino)metil]–2'–hidroxibifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Paso (a) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

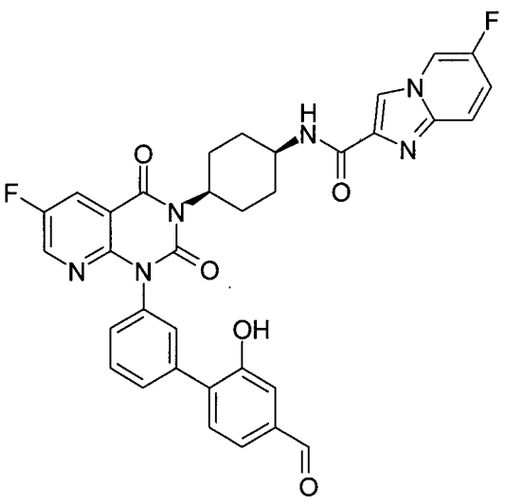


Complejo de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio(II) diclorometano (0.285 g, 0.39 mmoles) y 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno (0.216 g, 0.39 mmoles) fueron agitados a temperatura ambiente en dimetilsulfóxido (25 mL) durante 10 min. 6–Fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (5 g, 7.78 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2.57 g, 10.12 mmoles) y acetato de potasio (2.292 g, 23.35 mmoles) fueron añadidos y la reacción fue calentada a 80 °C toda la noche. Después del enfriamiento, agua fue añadida y la mezcla agitada durante 3h antes de que el sólido fuera filtrado. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 100 % etil acetato para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma marrón (4.21 g, 84 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8.79 (ddd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (ddd, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.03 – 2.00 (m, 2H), 1.77 – 1.63 (m, 4H), 1.33 (s, 12H)

APCI (Multimodo) m/z: 643 [M+H]

Paso (b) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formil–2'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Acetonitrilo (30 mL) fue añadido a una mezcla de acetato de paladio (II) (0.105 g, 0.47 mmoles) y 2–diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxibifenil (0.383 g, 0.93 mmoles) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. A esto fue añadido secuencialmente carbonato de potasio (1.936 g, 14.01 mmoles) en agua (15 mL), 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (3 g, 4.67 mmoles) y 3–hidroxi–4–yodobenzaldehído (1.737 g, 7.00 mmoles). La mezcla de reacción fue calentada hasta 80 °C toda la noche. La mezcla de reacción fue directamente añadida a un cartucho Varian Bond Chemelut (disponible de Kinesis), el producto eluido con DCM y concentrado al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice, eluyendo con 30 % etil acetato en 70 % diclorometano para proporcionar como un sólido amarillo (0.282 g, 10 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 10.50 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.85 (dd, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 6H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.11 – 4.06 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.74 – 1.59 (m, 4H)
APCI (Multimodo) m/z: 637 [M+H]

Paso (c) *N*–{*cis*–4–[1–{4'–[(dimetilamino)metil]–2'–hidroxibifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

A una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formil–2'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.28 g, 0.44 mmoles) en 1,2–dicloroetano (10 mL) fue añadida

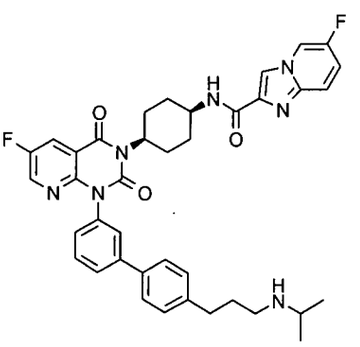
solución de dimetilamina en tert–butilmetiléter (2M) (0.660 mL, 1.32 mmoles) y ácido acético (0.101 mL, 1.76 mmoles). La mezcla de reacción fue agitada durante 10 min. antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0.140 g, 0.66 mmoles). Más solución de dimetilamina en tert–butilmetiléter (2M) (0.660 mL, 1.32 mmoles) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo fue disuelto en metanol (5 mL), y cargado en un cartucho SCX de 10g. Las impurezas fueron lavadas minuciosamente con metanol (70 mL) y desechadas. El producto fue eluido con amoniaco metanólico 1N (100 mL) y evaporado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 2 a 5 % metanol en diclorometano. El compuesto fue purificado adicionalmente por HPLC de fase inversa (gradiente 95–50 % de ácido trifluoroacético acuoso 0.1 % en acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.034 g, 10 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.84 (dd, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 5H), 7.39 – 7.37 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 2.81 (d, 6H), 2.62 – 2.54 (m, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 4H).

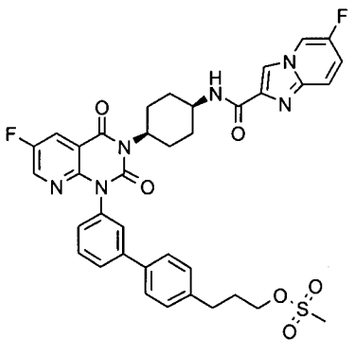
APCI (Multimodo) m/z: 666 [M+H]

Ejemplo 95

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[3–(isopropilamino)propil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Paso (a) 3–{3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}propil metanosulfonato



A una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(3–hidroxipropil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.77 mmoles) y trietilamina (0.389 g, 3.84 mmoles) en diclorometano (10 mL) fue añadido metanosulfonil cloruro (0.066 mL, 0.85 mmoles) en diclorometano (10 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Vertida en agua y extraída con diclorometano. Las porciones orgánicas lavadas con salmuera y secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas para dar el compuesto del subtítulo (0.550 g, 98 %) como un sólido blanco hueso.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.15 (ddd, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.83 – 2.76 (m, 4H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.16 – 2.08 (m, 4H), 1.86 – 1.71 (m, 2H)

Paso (b)) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[3–(isopropilamino)propil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

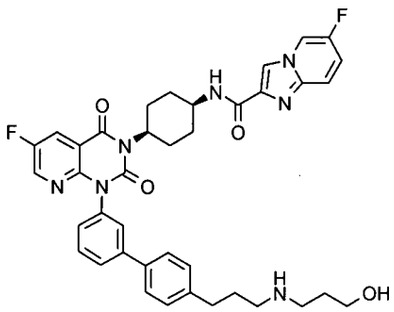
Una solución de 3–{3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}propil metanosulfonato (0.2 g, 0.27 mmoles), iso–propilamina (1 mL, 11.74 mmoles) y carbonato de potasio (0.379 g, 2.74 mmoles) en Acetonitrilo (10 mL) fue calentada a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción fue enfriada, vertida en agua (50mL) y extraída con etil acetato. Las porciones orgánicas fueron combinadas, secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Bridge usando un gradiente 50–30% de amoniaco acuoso 0.2%

en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 5 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (2H, s), 8.35 (1H, d), 8.22 (1H, dd), 8.12 (1H, s), 8.05 (1H, t), 7.76 – 7.55 (4H, m), 7.51 – 7.45 (3H, m), 7.30 – 7.25 (1H, m), 7.21 – 7.13 (3H, m), 5.06 (1H, t), 4.41 (1H, s), 3.28 – 3.16 (1H, m), 2.93 – 2.70 (4H, m), 2.68 – 2.59 (2H, m), 2.17 – 2.09 (2H, m), 2.06 – 1.98 (2H, m), 1.87 – 1.69 (4H, m), 1.27 (6H, d)
APCI (Multimodo) m/z: 692.3 [M+H]

Ejemplo 96

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Una solución de 3–{3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}propil metanosulfonato (0.2 g, 0.27 mmoles), 3–Amino–1–propanol (1 mL, 0.27 mmoles) y carbonato de potasio (0.379 g, 2.74 mmoles) en Acetonitrilo (10 mL) fue calentada a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción fue enfriada, vertida en agua (50mL) y extraída con etil acetato. Las porciones orgánicas fueron combinadas, secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Bridge usando un gradiente 60–40% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 36%) como un sólido blanco.

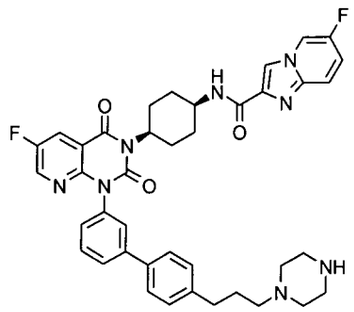
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.66 – 7.51 (m, 5H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 7.14 (ddd,

1H), 5.06 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.81 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.79 (d, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 4H), 2.17 – 2.08 (m, 2H), 1.88 – 1.65 (m, 6H)

APCI (Multimodo) m/z: 708.3 [M+H]

Ejemplo 97

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(3–piperazin–1–ilpropil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



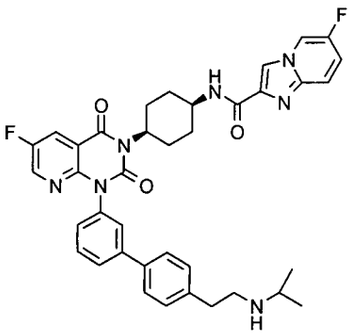
3–{3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}propil metanosulfonato (0.15 g, 0.21 mmoles), carbonato de potasio (0.29 g, 2.10 mmoles) y N–BOC–Piperazina (0.2 g, 1.07 mmoles) fueron calentados juntos a 70 °C durante 12 h en Acetonitrilo (10 mL). La mezcla de reacción fue enfriada, vertida en agua (50mL) y extraída con etil acetato. Las porciones orgánicas fueron combinadas, secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas. El residuo fue tratado con ácido clorhídrico (10mL, 40.00 mmoles) en dioxano y agitado durante 16 h. El solvente fue evaporado. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Sunfire usando un gradiente 95–50% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (0.050 g, 34 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–D6) δ 9.20 (s, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 4H), 7.62 – 7.56 (m, 3H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 4.84 (t, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.63 – 3.31 (m, 8H), 3.11 (t, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 4H), 2.01 – 1.91 (m, 4H), 1.73 – 1.60 (m, 4H)

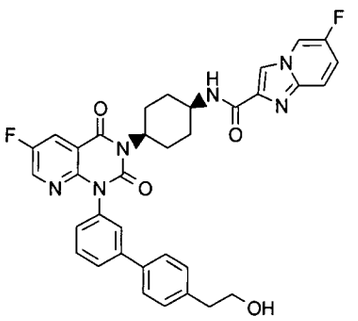
APCI (Multimodo) m/z: 719 [M+H]

Ejemplo 98

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[2–(isopropilamino)etil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



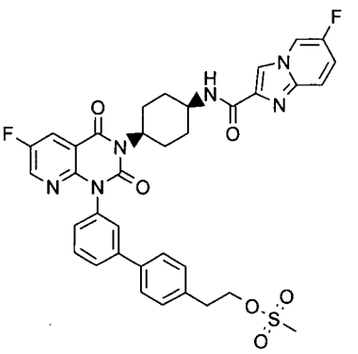
Paso (a) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(2–hidroxietil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Hecho de manera similar al Ejemplo 79 paso (b)

ES+ (M+H) 621

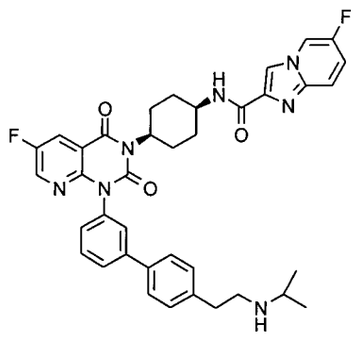
Paso (b) 2–{3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}etil metanosulfonato



Hecho de manera similar al Ejemplo 95 paso (a)

ES+ (M+H) 715

Paso (c) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[2–(isopropilamino)etil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



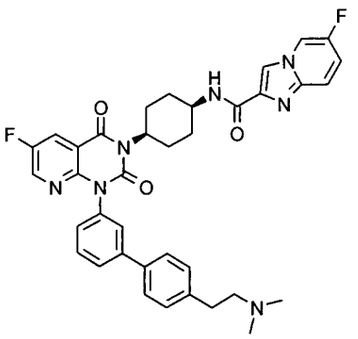
Una solución de 2–{3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}etil metanosulfonato (0.15 g, 0.21 mmoles) e iso–propilamina (1 mL, 11.74 mmoles) y Carbonato de potasio (0.29 g, 2.10 mmoles) en Acetonitrilo (10 mL) fue calentada a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción fue enfriada, vertida en agua (50mL) y extraída con etil acetato. Las porciones orgánicas fueron combinadas, secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Bridge usando un gradiente 50–30% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (0.026 g, 18 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (s, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.76 – 7.48 (m, 7H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.38 – 3.28 (m, 1H), 3.18 – 3.03 (m, 4H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.87 – 1.69 (m, 4H), 1.38 (d, 6H)

APCI (Multimodo) m/z: 678 [M+H]

Ejemplo 99

N–{*cis*–4–[1–{4'–[2–(dimetilamino)etil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



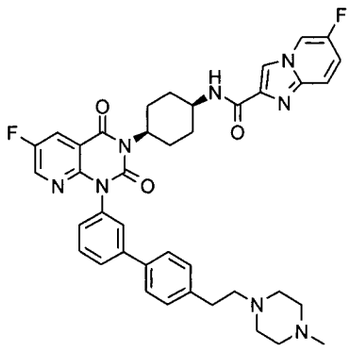
Una solución de 2–{3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}etil metanosulfonato (0.15 g, 0.21 mmoles) y dimetilamina (en MTBE) 2 .07M (10 mL, 20.70 mmoles) y Carbonato de potasio (0.29 g, 2.10 mmoles) en Acetonitrilo (5 mL) fue calentada a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada, vertida en agua (50mL) y extraída con etil acetato. Las porciones orgánicas fueron combinadas, secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Xterra usando un gradiente 65–45% de amoniaco acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (0.014 g, 10 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.67 – 7.51 (m, 5H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 2H), 3.15 – 3.09 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.83 – 2.76 (m, 2H), 2.13 (d, 2H), 1.88 – 1.70 (m, 4H)

APCI (Multimodo) m/z: 664.3 [M+H]

Ejemplo 100

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[2–(4–metilpiperazin–1–il)etil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



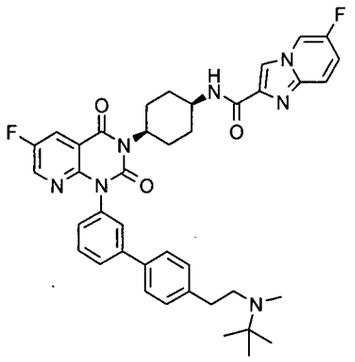
Una solución de 2–{3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}etil metanosulfonato (0.15 g, 0.21 mmoles) y 1–metilpiperazina (1 mL, 9.02 mmoles) y Carbonato de potasio (0.29 g, 2.10 mmoles) en Acetonitrilo (10 mL) fue calentada a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción fue enfriada, vertida en agua (50mL) y extraída con etil acetato. Las porciones orgánicas fueron combinadas, secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Sunfire usando un gradiente 95–60% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (0.022 g, 15 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 – 7.57 (m, 5H), 7.51 (s, 1H), 7.33 – 7.17 (m, 3H), 5.11 – 5.01 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.57 – 2.72 (m, 15H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 4H)

APCI (Multimodo) m/z: 719.3 [M+H]

Ejemplo 101

N–{*cis*–4–[1–(4'–{2–[*tert*–butil(metil)amino]etil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



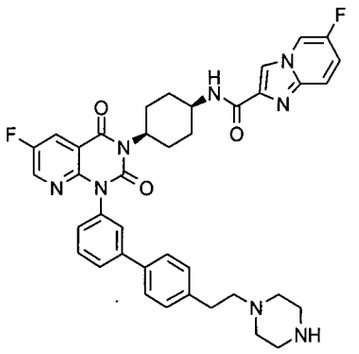
Una solución de 2–{3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}etil metanosulfonato (0.15 g, 0.21 mmoles) y n–metil–tert–butilamina (1 mL, 8.34 mmoles) y Carbonato de potasio (0.29 g, 2.10 mmoles) en Acetonitrilo (10 mL) fue calentada a 70 °C durante 5h. La mezcla de reacción fue enfriada, vertida en agua (50mL) y extraída con etil acetato. Las porciones orgánicas fueron combinadas, secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Sunfire usando un gradiente 95–50% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (0.043 g, 29%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (399.824 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 5.10 – 5.01 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 1H), 3.06 (td, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 6H), 2.15 – 2.12 (m, 2H), 1.85 – 1.70 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)

APCI (Multimodo) m/z: 706.3 [M+H]

Ejemplo 102

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–piperazin–1–iletil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



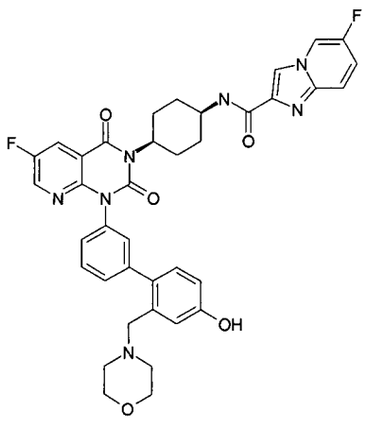
2–{3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}etil metanosulfonato (0.15 g, 0.21 mmoles), Carbonato de potasio (0.29 g, 2.10 mmoles) y N–BOC–Piperazina (0.2 g, 1.07 mmoles) fueron calentados juntos a 70 °C durante 12 h en Acetonitrilo (10 mL). La mezcla de reacción fue enfriada, vertida en agua (50 mL) y extraída con etil acetato. Las porciones orgánicas fueron combinadas, secadas (sulfato de magnesio) filtradas y evaporadas. El residuo fue tratado con ácido clorhídrico (10mL, 40.00 mmoles) en dioxano y agitado durante 16 h. El solvente fue evaporado. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Sunfire usando un gradiente 95–50% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (0.015 g, 10%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–D6) δ 8.82 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (dd, 2H), 7.79 – 7.59 (m, 8H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.37 (m, 4H), 4.88 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.09 – 3.83 (m, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 8H), 3.04 – 2.99 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 4H), 2.02 (d, 2H), 1.77 – 1.63 (m, 4H)

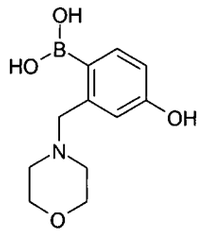
APCI (Multimodo) m/z: 705 [M+H]

Ejemplo 103

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Paso (a) ácido [4–hidroxi–2–(morfolin–4–ilmetil)fenil]borónico



A una solución de 4–bromo–3–(morfolinometil)fenol (0.5 g, 1.84 mmoles) en THF (10 mL) fue añadido tert–Butillitio (3.67 mL, 5.51 mmoles) y la mezcla de reacción agitada a –78 °C durante 10min. y luego calentada hasta 0 °C durante 15min. La reacción fue luego enfriada hasta –78° y Triisopropil borato (1.272 mL, 5.51 mmoles) fue añadido. La reacción fue calentada hasta la temperatura ambiente y agitada durante 1h. NH_4Cl saturado fue añadido y la reacción agitada a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (200 mL), el producto fue extraído con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo (0.442 g, 97%). Esto fue usado sin purificación adicional

ES (–) m/z: 236 [M–H]

Paso (b) 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

Acetato de paladio(II) (6.99 mg, 0.03 mmoles) y 2–Diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxibifenil (0.026 g, 0.06 mmoles) fueron agitados juntos en Acetonitrilo (1.5 mL) durante 10 min. antes de la adición de una solución de Carbonato de potasio (0.129 g, 0.93 mmoles) en agua (1.5 mL). Ácido 4–hidroxi–2–(morfolinometil)fenilborónico (0.074 g,

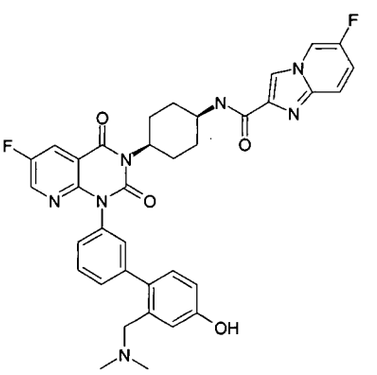
0.31 mmoles) y 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.2 g, 0.31 mmoles) fueron luego añadidos secuencialmente. La suspensión resultante fue agitada a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción cruda fue pasada a través de un cartucho Chemelut eluyendo con DCM, y se obtuvo como un aceite marrón después de la concentración al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Bridge usando un gradiente 95–50% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 18%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (399.824 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.72 – 7.71 (m, 1H), 7.65 (t, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.05 – 4.98 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.19 – 2.16 (m, 2H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.69 (m, 2H)

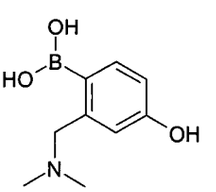
APCI (Multimodo) m/z: 708 [M+H]

Ejemplo 104

N–{*cis*–4–[1–{2'–[(dimetilamino)metil]–4'–hidroxibifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Paso (a) Ácido {2–[(dimetilamino)metil]–4–hidroxifenil}borónico



A una solución de 4–bromo–3–((dimetilamino)metil)fenol (2.05 g, 8.91 mmoles) en THF (40 mL) fue añadido tert–Butillitio (17.82 mL, 26.73 mmoles) y la mezcla de reacción agitada a –78 °C durante 10 min. luego calentada hasta 0 °C durante 15 min. La reacción fue luego enfriada hasta –78° y Triisopropil borato (6.17 mL, 26.73 mmoles) fue añadido. La reacción fue calentada hasta la temperatura ambiente y agitada durante 1hr. NH_4Cl saturado fue añadido y la reacción agitada a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (200 mL), el producto fue extraído con etil acetato. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera saturada (200 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo ácido 2–((dimetilamino)metil)–4–hidroxifenilborónico (1.40 g, 81%) como una goma. Esto fue usado sin purificación adicional

ES (–) m/z: 294 [M–H]

Paso (b) *N*–{*cis*–4–[1–{2'–[(dimetilamino)metil]–4'–hidroxibifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

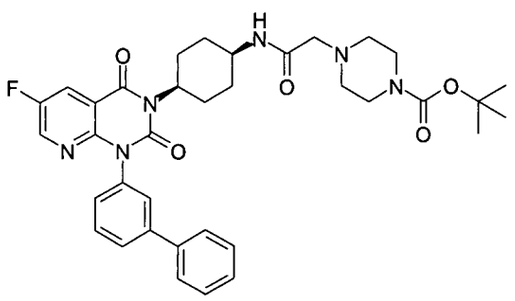
Acetato de paladio(II) (11 mg, 0.05 mmoles) y 2–Diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxibifenil (0.038 g, 0.09 mmoles) fueron agitados juntos en Acetonitrilo (3 mL) durante 10 min. antes de la adición de una solución de Carbonato de potasio (0.258 g, 1.87 mmoles) en agua (3 mL). Ácido 2–((dimetilamino)metil)–4–hidroxifenilborónico (0.182 g, 0.93 mmoles) y 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.3 g, 0.47 mmoles) fueron luego añadidos secuencialmente. La suspensión resultante fue agitada a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción cruda fue pasada a través de un cartucho Chemelut eluyendo con DCM, y se obtuvo como un aceite marrón después de la concentración al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Bridge usando un gradiente 95–50% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar un producto todavía impuro como un sólido blanco. Este compuesto fue purificado adicionalmente por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 10%) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (399.824 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 – 8.36 (m, 1H), 8.22 – 8.20 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 – 7.75 (m, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.77 (dd,, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.79 (dd, 2H), 2.12 (s, 8H), 1.83 – 1.69 (m, 4H)

APCI (Multimodo) m/z: 666 [M+H]

Ejemplo 105

tert–butil 4–(2–{[*cis*–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il)ciclohexil]amino}–2–oxoetil)piperazina–1–carboxilato



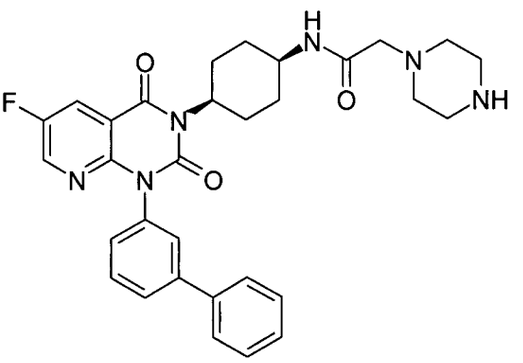
A una solución de tert–butil éster del ácido 4–carboximetil–piperazina–1–carboxílico (0.125 g, 0.51 mmoles) en DMF (3 mL) fue añadido DIPEA (0.2404 g, 0.331 mL, 1.86 mmoles) seguido por O–(7–Azabezotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.1945 g, 0.51 mmoles). La reacción fue agitada durante 10 min. 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.2 g, 0.47 mmoles) fue luego añadida y la reacción agitada durante 12h. Agua fue añadida y el producto filtrado para proporcionar el compuesto del título (0.176 g, 71%).

^{1}H NMR (399.824 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 7.73 (1H, dt), 7.64 – 7.60 (3H, m), 7.49 (1H, t), 7.45 – 7.42 (2H, m), 7.38 – 7.34 (1H, m), 7.27 – 7.25 (1H, m), 5.03 (1H, s), 4.28 (1H, d), 3.45 (4H, s), 3.02 (2H, s), 2.64 – 2.60 (2H, m), 2.49 (4H, s), 1.91 (2H, d), 1.72 – 1.65 (4H, m), 1.47 (9H, s)

APCI (Multimodo) m/z: 657 [M+H]

Ejemplo 106

N–[*cis*–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il)ciclohexil]–2–piperazin–1–ilacetamida

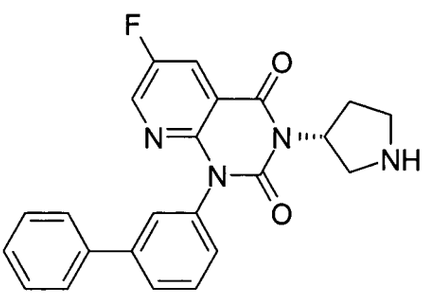


A una solución de *tert*–butil 4–(2–{[*cis*–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il)ciclohexil]amino}–2–oxoetil)piperazina–1–carboxilato (0.176 g, 0.27 mmoles) en Dioxano (2mL) fue añadido HCl (4M en 1,4–DIOXANO) (3 mL, 12 mmoles) y la reacción agitada durante 10h. Los solventes fueron evaporados. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Xterra usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso (0.1%) en acetonitrilo como eluente para dar el compuesto del título (0.071 g, 44%).

APCI (Multimodo) m/z: 557 [M+H]

Ejemplo 107

1–bifenil–3–il–6–fluoro–3–[(3*R*)–pirrolidin–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



A una solución de ácido 2–(bifenil–3–ilamino)–5–fluoronicotínico (0.065 g, 0.21 mmoles) en DMF (1.5mL) fue añadido 1,1'–Carbonildimidazol (0.051 g, 0.32 mmoles) la reacción se dejó agitar durante 10 min. *tert*–butil (3*R*)–3–aminopirrolidina–1–carboxilato (0.0432 g, 0.23 mmoles) fue añadido y la reacción agitada a 35 °C durante 1hr. 1,1'–Carbonildimidazol (0.1196 g, 0.74 mmoles) fue añadido seguido por hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (0.015 g, 0.63 mmoles) y la reacción agitada durante 30 min. a 50 °C. Agua fue añadida y el producto filtrado. El residuo fue purificado por cromatografía

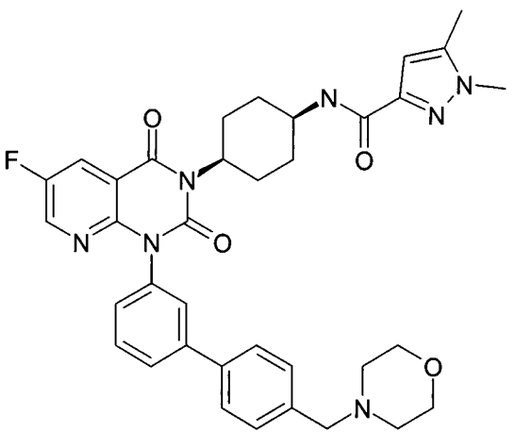
flash de columna eluyendo con 10% etil acetato/hexano. HCl 4M en dioxano fue añadido (10mL) y agitada durante 24h. Los solventes evaporados. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 5%MEOH/DCM (con NH_3 ac. 0.2%), Esto dio el compuesto del título (0.006 g, 7%) como un sólido

^{1}H NMR (400 MHz, a 90°C en DMSO–D6) δ 2.26 – 2.17 (2H, m), 3.24 – 3.17 (2H, m), 3.41 – 3.34 (2H, m), 5.61 (1H, s), 7.37 (2H, t), 7.46 (2H, t), 7.68 – 7.58 (5H, m), 7.74 (1H, d), 8.26 – 8.23 (1H, m), 8.54 (1H, s)

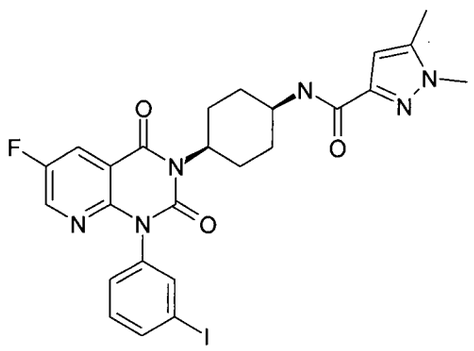
APCI (Multimodo) m/z: 403 [M+H]

Ejemplo 108

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida



Paso (a) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida

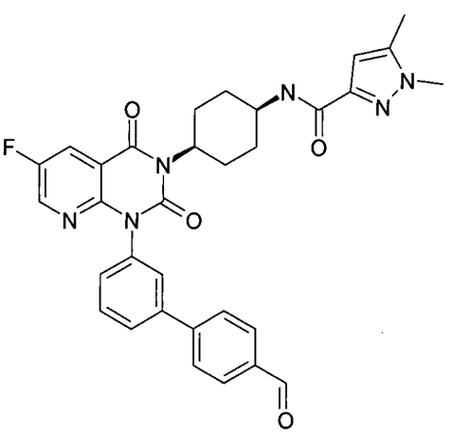


N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–

3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida fue preparada a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (6.85 g, 14.27 mmoles) y ácido 1,5–dimetil–1H–pirazol–3–carboxílico (2 g, 14.27 mmoles) usando un método similar al ejemplo 38 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (4.6 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.44 (dt, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.58 – 2.51 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 4H).

Paso (b) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida



N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida fue preparada a partir del producto del paso (a) (4.5 g, 7.47 mmoles) y ácido 4–formilfenilborónico (1.680 g, 11.21 mmoles) usando un método similar al ejemplo 49 paso (a) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido color crema (3.75 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.01 (dd, 2H), 7.94 – 7.86 (m, 4H), 7.67 (t, 1H), 7.47 (dtd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.98 – 1.93 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 4H).

Paso (c) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida

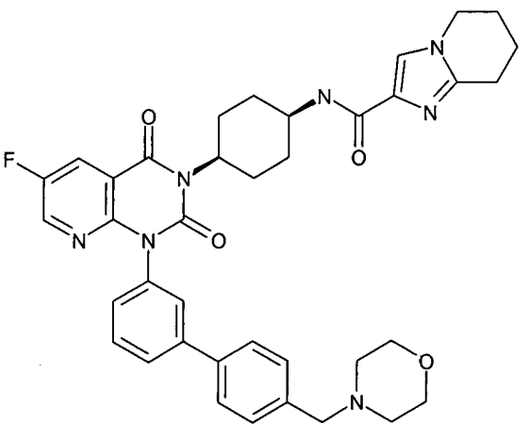
N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida fue preparada a partir del producto del paso (b) (400mg, 0.69 mmoles) usando un método similar al ejemplo 51 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (como la sal de di–trifluoroacetato) (142 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 4H), 7.67 – 7.59 (m, 3H), 7.43 (ddd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 3.33 – 3.23 (m, 2H), 3.19 – 3.08 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 4H).

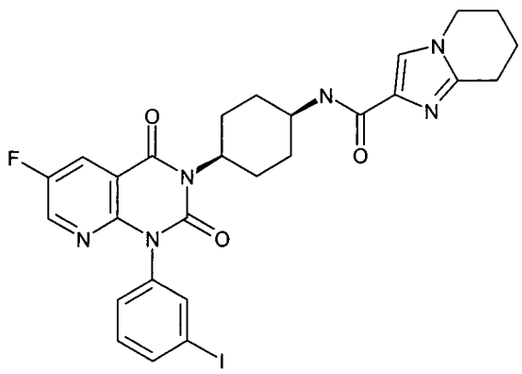
$[M+H]^+$=652 (Multimodo+)

Ejemplo 109

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



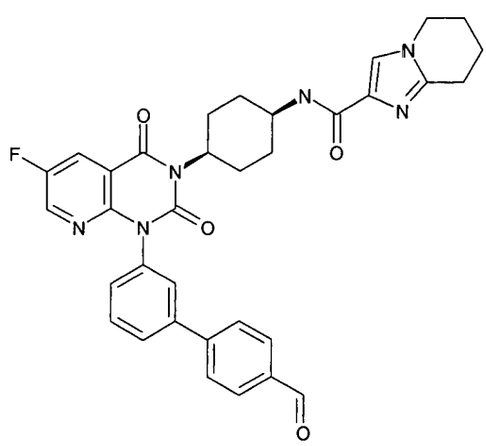
Paso (a) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida fue preparada a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (6.53 g, 13.60 mmoles) 5,6,7,8–tetrahidroácido imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico hidocloruro (2.87 g, 14.16 mmoles) usando un método similar al ejemplo 38 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (2.598 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.84 – 7.82 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.10 – 4.07 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 6H), 1.69 – 1.59 (m, 4H).

Paso (b) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida fue preparada a partir del producto del paso (a) (3.70 g, 5.89 mmoles) y ácido 4–formilfenilborónico (1.324 g, 8.83 mmoles) usando un método similar al ejemplo 49 paso (a) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido color crema (2.28 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.91 – 7.86 (m, 4H), 7.67 (t, 1H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 1.93 – 1.79 (m, 6H), 1.71 – 1.61 (m, 4H).

Paso (c) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

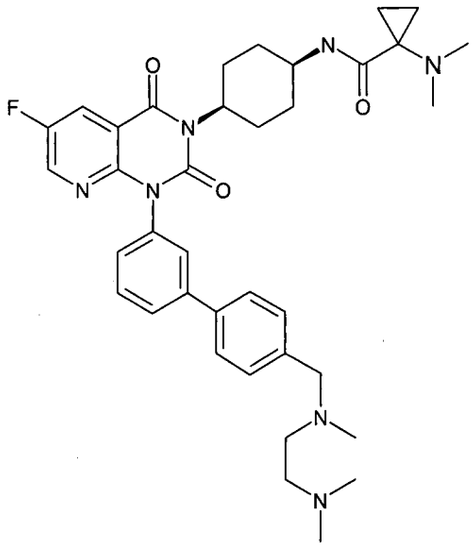
N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida fue preparada a partir del producto del paso (b) (306mg, 0.50 mmoles) usando un método similar al ejemplo 51 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (como la sal de di–trifluoroacetato) (334 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.16 – 8.12 (m, 2H), 7.84 – 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.11 – 4.09 (m, 2H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 8H), 2.92 – 2.89 (m, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.07 (d, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 4H), 1.71 – 1.57 (m, 4H).

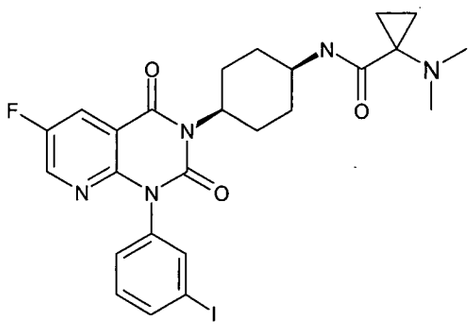
$[M+H]^+$=678 (Multimodo+)

Ejemplo 110

1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[[2–(dimetilamino)etil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida

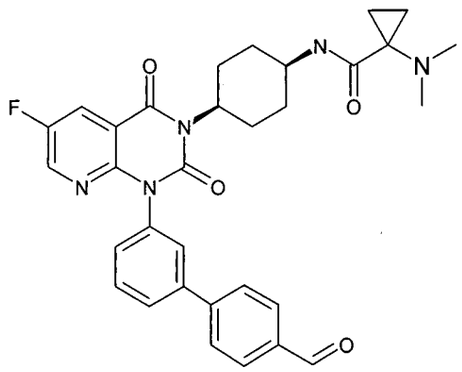


Paso (a) 1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida



1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida fue preparada a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (7.83 g, 16.30 mmoles) y ácido 1–(dimetilamino)ciclopropanocarboxílico (2.00 g, 15.49 mmoles) usando un método similar al ejemplo 38 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma (7.5 g).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 5.02 – 4.92 (m, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.00 – 1.82 (m, 3H), 1.73 – 1.58 (m, 3H), 1.18 (dd, 2H), 0.96 (dd, 2H).

Paso (b) 1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida



1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida fue preparada a partir del producto del paso (a) (2.66 g, 4.5 mmoles) el cual fue disuelto en etanol (7.2 mL) y tolueno (12 mL), y ácido 4–formilbencenoborónico (0.675 g, 4.50 mmoles) y Na_2CO_3 ac. 2M (6 mL) añadido. Tetrakis (trifenilfosfina)Paladio(0) (60mg) fue añadido y la mezcla calentada a 85 °C toda la noche. La mezcla de reacción fue concentrada, disuelta en etil acetato, lavada con agua y purificada en SCX. Las fracciones que contenían el producto fueron concentradas y agitadas en acetona (30 mL) y HCl ac. 2M (1 mL) durante 3 días. La concentración y la destilación azeotrópica proporcionaron el compuesto del subtítulo como una espuma (2.1 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 1H), 3.96 – 3.53 (m, 7H), 3.88 – 3.84 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 4H), 1.40 – 1.22 (m, 4H) Resonancias oscurecidas por los picos de agua y DMSO.

Paso (c) 1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[[2–(dimetilamino)etil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida

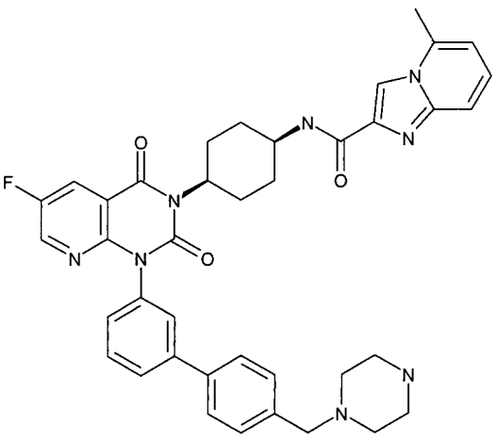
1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[[2–(dimetilamino)etil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil} ciclopropanocarboxamida fue preparada a partir del producto del paso (b) (300mg, 0.53 mmoles) usando un método similar al ejemplo 51 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (como la sal de di–trifluoroacetato) (43 mg).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (s, 1H), 8.41 – 8.27 (m, 1H), 7.91 – 7.68 (m, 4H), 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 1H), 4.92 – 4.72 (m, 1H), 4.25 –

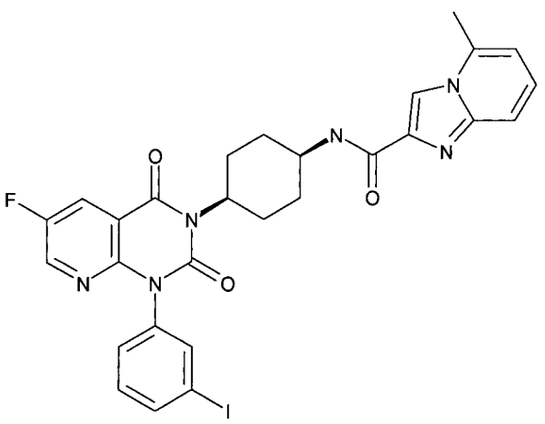
3.93 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.67 – 1.46 (m, 4H), 1.43 – 1.13 (m, 4H). Otras resonancias oscurecidas por los picos de DMSO. $[M+H]^+$=656 (Multimodo+)

Ejemplo 111

N–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5–metilimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



Paso (a) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5–metilimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

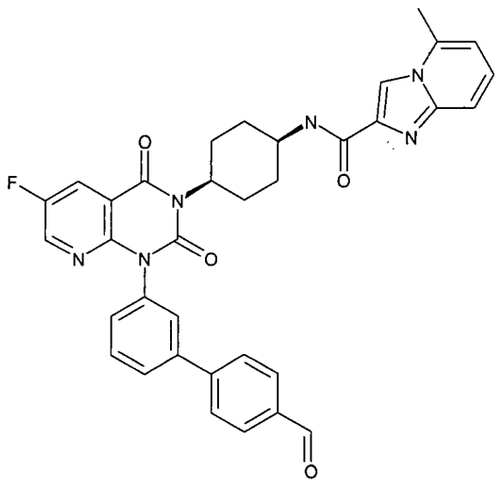


N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5–metilimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida fue preparada a

partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.820 g, 1.71 mmoles) y ácido 5–metil imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.342 g, 1.94 mmoles) usando un método similar al ejemplo 38 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido color crema (0.823 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 – 7.82 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.45 – 7.43 (m, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 5H), 2.01 (d, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 4H).

Paso (b) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5–metilimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5–metilimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida fue preparada a partir del producto del paso (a) (0.823 g, 1.29 mmoles) y ácido 4–formilfenilborónico (0.290 g, 1.93 mmoles) usando un método similar al ejemplo 49 paso (a) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido color crema (0.611 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 – 8.00 (m, 2H), 7.94 – 7.91 (m, 2H), 7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 5H), 2.02 (d, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 4H).

220

Paso (c) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5–metilimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

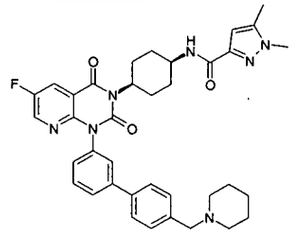
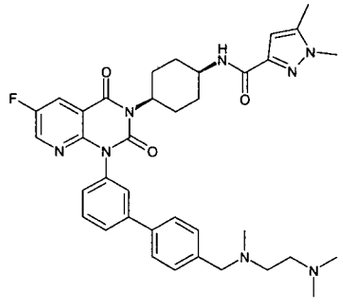
El producto de paso (b) (300 mg, 0.49 mmoles) fue reaccionado con tert–butil piperazina–1–carboxilato (181 mg, 0.97 mmoles) usando un método similar al ejemplo 51 para dar un aceite crudo. Este fue desprotegido usando un método similar al ejemplo 54 para dar el compuesto del título como un sólido blanco (como la sal de di–trifluoroacetato) (0.253 g).

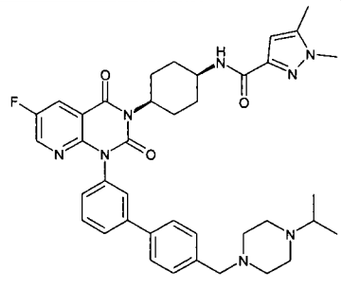
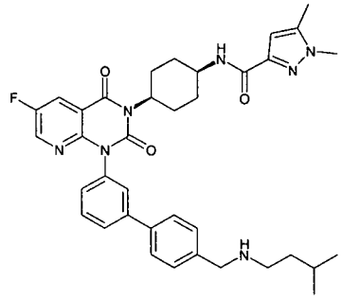
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 – 8.69 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.47 – 8.43 (m, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.80 – 7.79 (m, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 3H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.19 – 4.15 (m, 1H), 4.01 – 2.60 (m, 15H), 2.05 (d, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 4H).

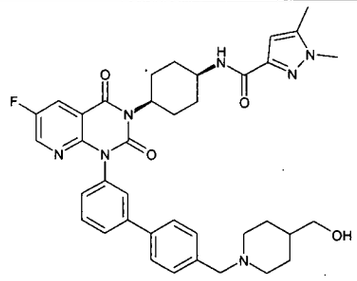
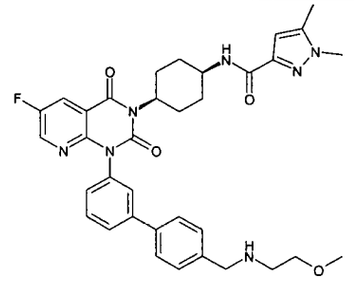
$[M+H]^+$=687 (MultiModo+)

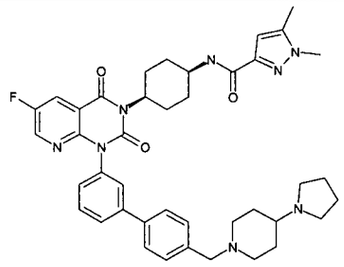
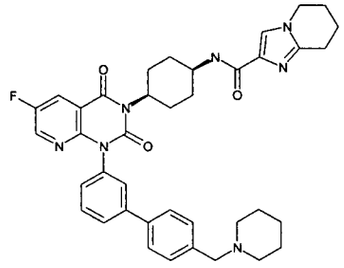
Los siguientes compuestos (Tabla 4) fueron preparados de una manera similar que los sólidos a partir de la amina y el aldehído apropiados usando el método descrito anteriormente en el Ejemplo 51.

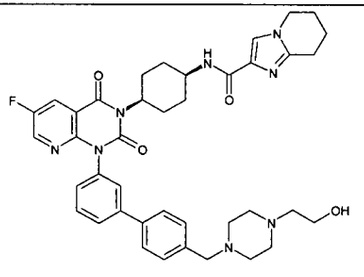
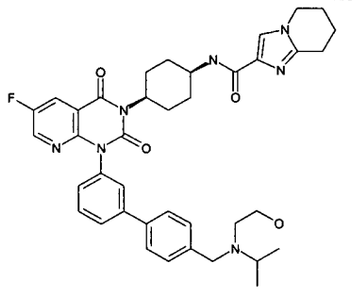
Tabla 4

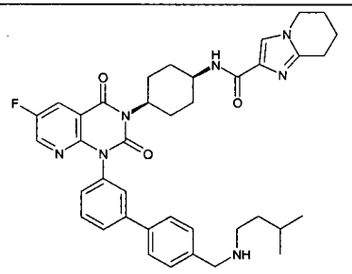
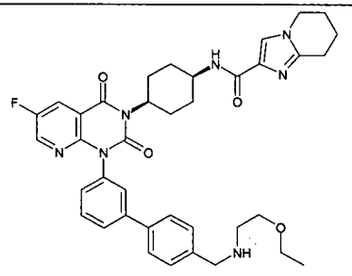
Número del Ejemplo	Química	Nombre	NMR	M+H
112		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperidin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 4H), 7.67 – 7.58 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.94 – 2.84 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.82 (d, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 8H), 1.41 – 1.33 (m, 2H).	650
113		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[[2–(dimetilamino)etil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida.	^{1}H NMR (90°C, 400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 3H), 7.60 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.92 – 4.82 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.77 (d, 6H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 4H).	667

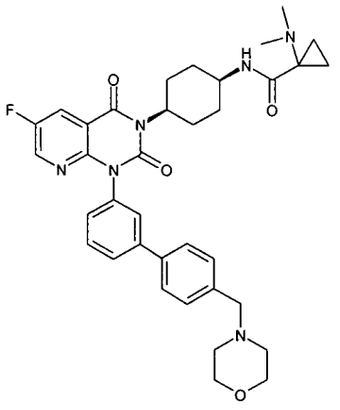
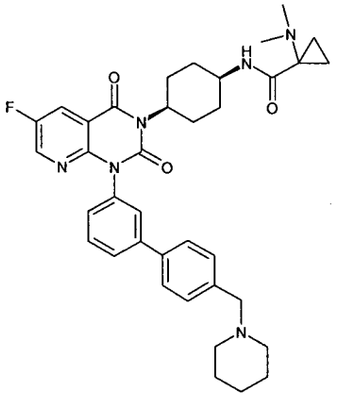
114		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 – 3.37 (m, 7H), 3.08 – 3.03 (m, 4H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 4H), 1.23 (d, 6H).	693
115		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{[(3–metilbutil)amino]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (s, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.79 – 7.76 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.87 – 4.81 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 4H), 1.55 – 1.48 (m, 2H), 0.89 (d, 6H).	652

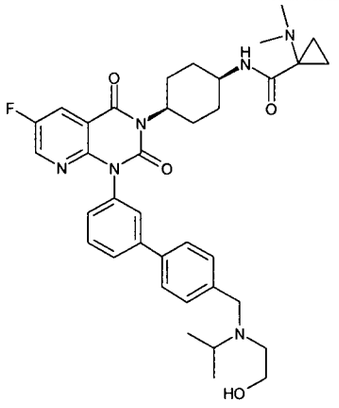
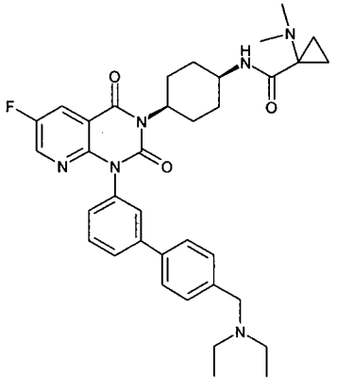
116		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{[4–(hidroximetil)piperidin–1–il]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 4H), 7.67 – 7.57 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 2H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 5H), 1.43 – 1.32 (m, 2H).	680
117		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{[(2–metoxietil)amino]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 3H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.13 – 3.10 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 4H).	640

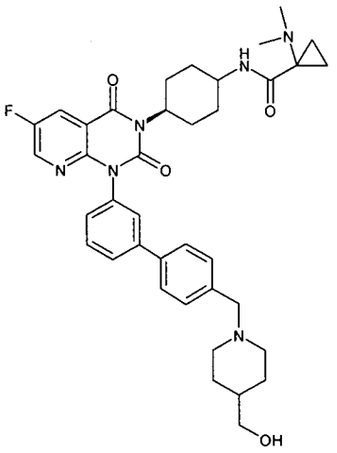
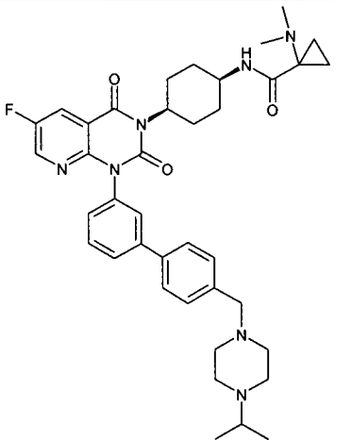
118		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–{4'–[(4–pirrolidin–1–ilpiperidin–1–il)metil]bifenil–3–il}–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida.	^{1H} NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 – 10.23 (m, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.78 – 3.50 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 4H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.31 – 2.27 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.03 – 1.81 (m, 8H), 1.71 – 1.59 (m, 4H).	719
119		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperidin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.72 (br s, 1H), 8.60 – 8.59 (m, 1H), 8.34 – 8.29 (m, 1H), 8.19 – 8.16 (m, 2H), 7.85 – 7.78 (m, 4H), 7.68 – 7.59 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.12 – 4.09 (m, 2H), 4.04 – 3.99 (m, 1H), 3.35 (d, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 4H), 2.72 – 2.59 (m, 2H), 2.09 (d, 2H), 1.97 – 1.81 (m, 6H), 1.71 – 1.58 (m, 6H), 1.43 – 1.35 (m, 2H).	676

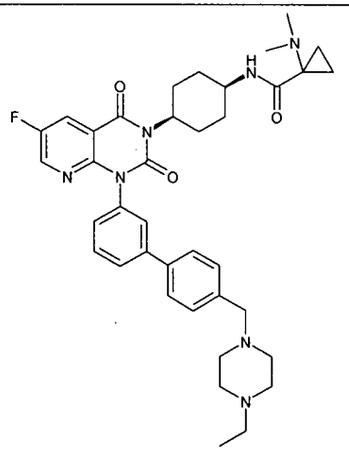
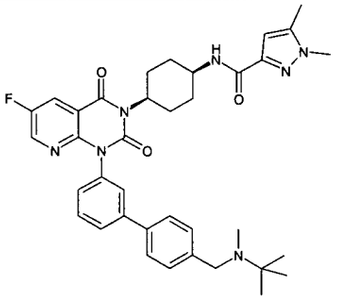
120		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{[4–(2–hidroxietil)piperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.23 – 8.21 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.17 – 3.99 (m, 5H), 3.74 (t, 2H), 3.50 – 3.40 (m, 4H), 3.25 – 3.16 (m, 6H), 2.93 (t, 2H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.12 – 2.08 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 4H).	721
121		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{[(2–hidroxietil)(isopropil)amino]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.21 (br s, 1H), 8.60 – 8.59 (m, 1H), 8.34 – 8.29 (m, 1H), 8.17 – 8.13 (m, 2H), 7.87 – 7.78 (m, 4H), 7.71 – 7.63 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.13 – 4.08 (m, 2H), 4.04 – 3.99 (m, 1H), 3.30 – 2.89 (m, 7H), 2.72 – 2.59 (m, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 4H), 1.72 – 1.58 (m, 4H), 1.38 – 1.29 (m, 6H).	694

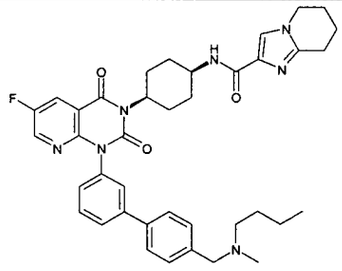
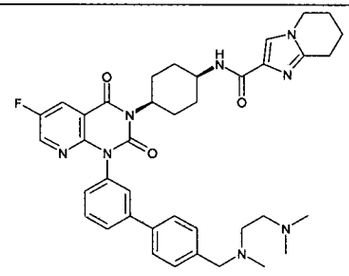
122		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{[(3–metilbutil)amino]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (br s, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 2H), 7.83 – 7.76 (m, 4H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.20 (t, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 3H), 2.98 – 2.93 (m, 2H), 2.90 – 2.86 (m, 2H), 2.68 – 2.61 (m, 2H), 2.06 – 2.03 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 4H), 1.72 – 1.49 (m, 7H), 0.89 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	678
123		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[(2–etoxietil)amino]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.08 – 8.91 (m, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 2H), 7.83 – 7.75 (m, 4H), 7.65 – 7.59 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.24 – 4.20 (m, 2H), 4.12 – 4.08 (m, 2H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.13 – 3.09 (m, 2H), 2.92 – 2.88 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.07 (d, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 4H), 1.15 (t, 3H).	680

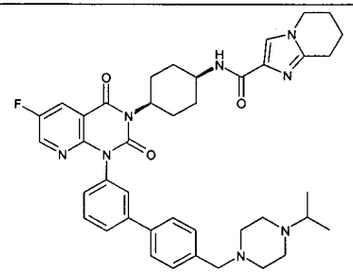
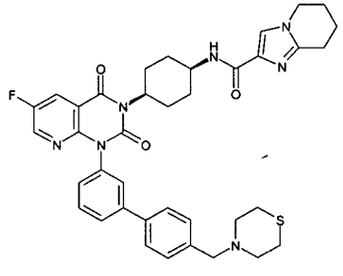
124		1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 4H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.08 – 3.91 (m, 2H), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 2.03 – 1.85 (m, 2H), 1.67 – 1.46 (m, 4H), 1.48 – 1.16 (m, 3H). Otras resonancias bajo los picos de DMSO.	641
125		1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperidin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 4H), 7.64 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 4.89 – 4.75 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 2.98 – 2.83 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.48 (m, 8H), 1.46 – 1.16 (m, 5H). otras resonancias oscurecidas por los picos de DMSO	639

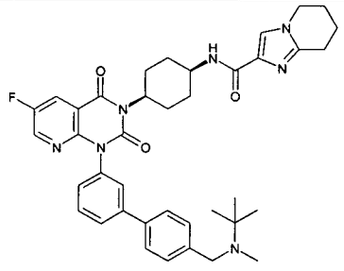
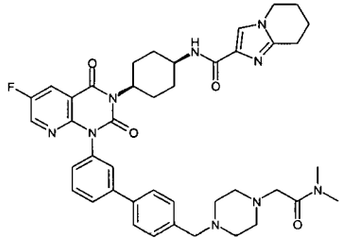
126		1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{[(2–hidroxietil)(isopropil)amino]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida.	^{1}H NMR (400z, DMSO) δ 9.13 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.87 – 4.76 (m, 1H), 4.43 – 4.32 (m, 2H), 3.09 – 2.98 (m, H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.66 – 1.49 (m, 4H), 1.36 (d, 3H), 1.31 (d, 3H). Otras resonancias oscurecidas por los picos de DMSO y agua	657
127		*N*–{*cis*–4–[1–{4'–[(dietilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1–(dimetilamino)ciclopropanocarboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 – 9.41 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 – 8.28 (m, 1H), 7.89 – 7.72 (m, 4H), 7.69 – 7.58 (m, 3H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 4.90 – 4.74 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.17 – 3.03 (m, 4H), 2.70 – 2.54 (m, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 4H), 1.40 – 1.29 (m, 1H), 1.29 – 1.16 (m, 5H), 1.15 – 1.02 (m, 8H). Otras señales oscurecidas por DMSO	627

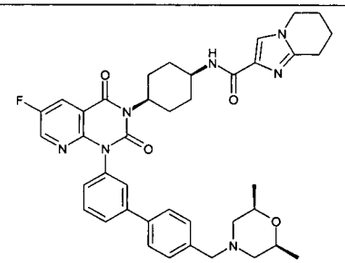
128		1–(dimetilamino)–*N*–{4–[6–fluoro–1–(4'–{[4–(hidroximetil)piperidin–1–il]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 – 8.56 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (t, 3H), 7.38 (t, 3H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.58 – 3.45 (m, 6H), 2.91 (q, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.77 – 1.73 (m, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 4H), 1.28 – 1.21 (m, 4H), 1.20 – 1.11 (m, 5H), 0.94 (s, 4H).	669
129		1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 3H), 7.63 (t, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.55 – 3.40 (m, 2H), 3.33 – 3.03 (m, 3H), 2.86 – 2.70 (m, 7H), 1.99 (d, 2H), 1.62 – 1.38 (m, 8H), 1.24 (d, 6H). Otras resonancias oscurecidas por los picos de DMSO y agua	682

130		1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[1–{4'–[(4–etilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropanocarboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 3H), 7.62 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 4.86 – 4.75 (m, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.63 – 1.35 (m, 6H), 1.19 (t, 3H). Otras resonancias oscurecidas por los picos de agua y DMSO	668
131		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[*tert*–butil(metil)amino]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 4H), 7.67 – 7.61 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.89 – 4.80 (m, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.61 – 2.54 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).	652

132		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[butil(metil)amino]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.17 – 8.11 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.80 – 7.79 (m, 3H), 7.66 – 7.60 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.45 – 4.41 (m, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 4.12 – 4.08 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.15 – 2.88 (m, 4H), 2.70 – 2.60 (m, 5H), 2.07 (d, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 6H), 1.31 (sexteto, 2H), 0.90 (t, 3H).	678
133		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[[2–(dimetilamino)etil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.12 – 4.08 (m, 2H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.84 – 3.00 (m, 9H), 2.92 – 2.88 (m, 2H), 2.84 – 2.81 (m, 4H), 2.68 – 2.58 (m, 4H), 2.07 (d, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 4H).	693

134		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 3H), 7.62 (t, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.80 – 3.02 (m, 11H), 2.92 – 2.88 (m, 2H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.06 (d, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.57 (m, 4H), 1.23 (d, 6H).	719
135		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(tiomorfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.20 – 8.14 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.80 – 7.78 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.12 – 4.08 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.56 – 3.47 (m, 8H), 2.94 – 2.88 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.57 (m, 4H).	694

136		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[*tert*–butil(metil)amino]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 7.85 – 7.79 (m, 4H), 7.67 – 7.62 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 2.91 – 2.87 (m, 2H), 2.68 – 2.61 (m, 2H), 2.58 – 2.57 (m, 3H), 2.09 – 2.03 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.56 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).	678
137		*N*–{*cis*–4–[1–[4'–({4–[2–(dimetilamino)–2–oxoetil]piperazin–1–il}metil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.19 – 8.13 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 3H), 3.94 – 3.01 (m, 12H), 2.94 – 2.87 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.07 (d, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.57 (m, 4H).	762

138		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[(2*R*,6*S*)–2,6–dimetilmorfolin–4–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida.	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.85 – 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 3H), 3.83 – 3.76 (m, 2H), 3.32 – 3.24 (m, 2H), 2.89 – 2.85 (m, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 4H), 2.04 (d, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 4H), 1.13 (d, 6H).	706

Los materiales de partida para los Ejemplos a continuación están ya sea disponibles comercialmente o fácilmente preparados usando métodos estándares por aquellos expertos en el arte, a partir de los materiales de partida conocidos o son descritos en los ejemplos anteriores.

La difracción de rayos X en polvo (XRPD) fue registrada con un PANalytical CubiX PRO (longitud de onda de rayos X 1.5418 Å fuente de Cu, Voltaje 45kV, emisión filamento o 40 mA). Las muestras fueron exploradas desde 2–40° 2q usando una amplitud del paso 0.02° y un contador de tiempo 100 segundos usando un detector X'celerator (longitud activa 2.54° 2q)

Ejemplo 139

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido mono metanosulfónico

A una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.341 g, 0.49 mmoles) en EtOH (10 mL) calentada hasta 50 °C fue añadido ácido metanosulfónico (0.032 mL, 0.49 mmoles). La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente toda la noche. El sólido, que se precipitó, fue aislado por filtración para dar un sólido blanco. Este fue luego secado toda la noche a 40 °C al vacío para dar el compuesto del título (214 mg)

Análisis elemental: Encontrado: C, 55.47; H, 5.58; N, 13.31. $C_{38}H_{36}F_2N_8O_3.1.35CH_3SO_3H.1.8H_2O$ requiere C, 55.47; H, 5.32; N, 13.14%

Ejemplo 140

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido dimetanosulfónico

A una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.8 g, 1.16 mmoles) en EtOH (25 mL) calentada hasta 50 °C fue añadido ácido metanosulfónico (0.075 mL, 1.16 mmoles). La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido, que se precipitó, fue aislado por

filtración, secado durante el fin de semana al vacío a 40 °C para dar el compuesto del título (470 mg)

Análisis elemental: Encontrado: C, 52.62; H, 5.37; N, 12.54. $C_{38}H_{36}F_2N_8O_3.1.99CH_3SO_3H.1.51H_2O$ requiere C, 52.83; H, 5.21; N, 12.32%

Ejemplo 141

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida una sal del ácido tri–metanosulfónico

A una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.8 g, 1.16 mmoles) en etanol (25 mL) calentada hasta 50 °C fue añadido ácido metanosulfónico (0.150 mL, 2.32 mmoles) La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora pero ningún sólido se había precipitado. La mezcla fue agitada durante 48 horas y un sólido se había precipitado después de este tiempo. Este fue aislado por filtración y secado toda la noche a 40 °C al vacío para dar el compuesto del título (620 mg).

Análisis elemental: Encontrado: C, 49.29; H, 5.21; N, 11.46. $C_{38}H_{36}F_2N_8O_3.2.95CH_4O_3S.1.1H_2O$ requiere C, 49.48; H, 5.07; N, 11.27%

Ejemplo 142

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido benzoico

A una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.8 g, 1.16 mmoles) en EtOH (25 mL) calentada hasta 50 °C fue añadido ácido benzoico (0.141 g, 1.16 mmoles). La solución se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche pero ningún sólido se había precipitado. El etanol fue evaporado al vacío para dar el compuesto del título (940 mg).

Ejemplo 143

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido mono 1,2–Etanodisulfónico

A una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.72 mmoles) en EtOH (10 mL) calentada hasta 50 °C fue añadido ácido 1,2–etanodisulfónico (0.138 g, 0.72 mmoles). La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora y luego agitada a temperatura ambiente durante 48 horas. El sólido que se precipitó fue aislado por filtración y secado al vacío a 40 °C para dar el compuesto del título (480 mg)

Análisis elemental: Encontrado: C, 53.56; H, 5.29; N, 11.96. $C_{38}H_{36}F_2N_8O_3.0.9C_2H_6O_6S_2.1.7H_2O.0.8$Etanol requiere C, 53.5; H, 5.38; N, 12.06%

Ejemplo 144

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido hemi–1,2–Etanodisulfónico

A una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.72 mmoles) en EtOH (10 mL) calentada hasta 50 °C fue añadido ácido 1,2–etanodisulfónico (0.069 g, 0.36 mmoles). La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora y luego agitada a temperatura ambiente durante 48 horas. El sólido, que se precipitó, fue aislado por filtración y secado al vacío a 40 °C para dar el compuesto del título (440 mg)

Análisis elemental: Encontrado: C, 58.11; H, 5.58; N, 14.2. $C_{38}H_{36}F_2N_8O_3.0.45C_2H_6O_6S_2.1.7H_2O$ requiere C, 57.9; H, 5.26; N, 13.89%

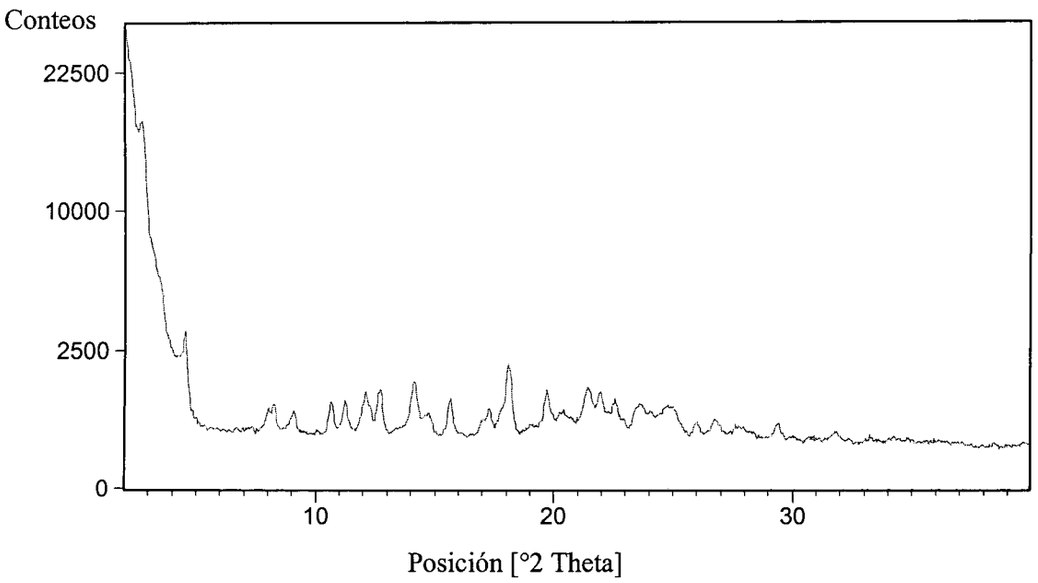
Ejemplo 145

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 1–hidroxi–2–naftoico

Una solución de ácido 1–hidroxi–2–naftoico (0.027 g, 0.14 mmoles) disuelto en 1,2–dimetoxietano (2 mL) fue añadido a una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–

3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.1 g, 0.14 mmoles) en 1,2–dimetoxietano (2 mL) y la solución se dejó agitar durante 16 horas. El precipitado resultante fue aislado por filtración y secado para dar el compuesto del título (0.089 g) como la forma cristalina A.

XRPD de la forma cristalina A del Ejemplo 145



Ejemplo 146

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido DL–mandélico

Una solución de ácido DL–mandélico (0.033 g, 0.22 mmoles) disuelto en 1,2–dimetoxietano (3 mL) fue añadida a una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.15 g, 0.22 mmoles) en 1,2–dimetoxietano (3 mL) y la solución se dejó agitar durante 72 horas. El precipitado resultante fue aislado por filtración y secado para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (96 mg).

Ejemplo 147

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido L–tartárico

Una solución de ácido L–tartárico (0.043 g, 0.29 mmoles) disuelto en metanol (2 mL) fue añadido a una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.20 g, 0.29 mmoles) en metanol (2 mL). La suspensión resultante fue calentada hasta ebullir y luego se dejó enfriar y agitar durante 16 horas. El precipitado resultante fue aislado por filtración y secado para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (154 mg).

Ejemplo 148

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido para–toluenosulfónico

Una solución de ácido para–toluenosulfónico (0.05 g, 0.29 mmoles) disuelto en 1,2–dimetoxietano (2 mL) fue añadido a una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.20 g, 0.29 mmoles) en 1,2–dimetoxietano (2 mL). La suspensión resultante fue calentada hasta ebullir luego se dejó enfriar y agitar durante 16 horas. El precipitado resultante fue aislado por filtración y secado para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (167 mg).

Ejemplo 149

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido nicotínico

Una solución de ácido nicotínico (0.036 g, 0.29 mmoles) disuelto en diclorometano (2 mL) y metanol (0.1 mL) fue añadido a una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.20 g, 0.29 mmoles) en

diclorometano (2 mL). La suspensión resultante se dejó agitar durante 16 horas luego concentrada para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (171 mg).

Ejemplo 150

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido adípico

Una solución de ácido adípico (0.042 g, 0.29 mmoles) disuelto en 1,2–dimetoxietano (2 mL) fue añadido a una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.20 g, 0.29 mmoles) en 1,2–dimetoxietano (2 mL). La suspensión resultante se dejó agitar durante 48 horas luego aislada por filtración para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (143 mg).

Ejemplo 151

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido tri–clorhídrico

Ácido clorhídrico concentrado (2.2 mL) fue añadido a una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (1.6 g, 2.32 mmoles) disuelta en etanol (20 mL). La suspensión resultante fue diluida con más etanol (750 mL) y recristalizada en este solvente antes de que se dejara hacerse una lechada 48 horas. El sólido precipitado fue luego recogido por filtración, lavado con etanol (200 mL), y secado al vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (1.45 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d6) δ 9.89 – 9.59 (m, 2H), 8.84 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.86 – 7.59 (m, 9H), 7.54 – 7.38 (m, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.51 – 4.27 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.97 – 3.34 (m, 8H), 2.69 – 2.55 (m, 2H), 2.02 (d, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 4H).

Análisis del Ion Cloruro: Encontrado: Cl, 12.83% $C_{38}H_{36}F_2N_8O_3.3HCl$ requiere Cl,13.20%

Ejemplo 152

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido sulfúrico.

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.72 mmoles) fue disuelta con calentamiento en etanol (7 mL) y la solución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Exceso de ácido sulfúrico (50%) (15 gotas) fue añadido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. El precipitado fue eliminado por filtración y secado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.35 g).

Ejemplo 153

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido mono bencenosulfónico.

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.3 g, 0.43 mmoles) fue disuelto con calentamiento en etanol (3 mL) y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Ácido bencenosulfónico (0.069 g, 0.43 mmoles) fue añadido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido fue recogido por filtración y secado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.26 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d6) δ 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.79 – 7.71 (3H, m), 7.68 – 7.63 (3H, m), 7.62 – 7.58 (3H, m), 7.47 – 7.37 (4H, m), 7.34 – 7.28 (2H, m), 4.87 (1H, t), 4.20 (1H, s), 3.59 (2H, s), 3.30 – 3.29 (2H, s) 3.10 – 3.07 (4H, m), 2.59 – 2.54 (4H, m), 2.04 – 1.96 (2H, m), 1.76 – 1.62 (4H, m)

Ejemplo 154

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 2,5–diclorobencenosulfónico.

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.72 mmoles) fue disuelta con calentamiento en etanol (3 mL) y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Ácido 2,5–diclorobencenosulfónico (0.164 g, 0.72 mmoles) fue añadido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 48 horas. El sólido fue recogido por filtración y secado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.289 g).

Ejemplo 155

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido mono malónico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.3 g, 0.43 mmoles) fue disuelta con calentamiento en etanol (3 mL) y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Ácido malónico (0.045 g, 0.43 mmoles) fue añadido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 14 días. El sólido fue recogido por filtración y secado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.192 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d6) δ 8.81 – 8.77 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.79 – 7.70 (3H, m), 7.68 – 7.58 (4H, m), 7.47 – 7.36 (4H, m), 4.87 (1H, t), 4.20 (1H, s), 3.60 (2H, s), 3.07 (4H, d), 2.71 (2H, s), 2.63 – 2.54 (4H, m), 2.49 – 2.45 (4H, m), 2.03 – 1.96 (2H, m), 1.77 – 1.61 (4H, m)

Ejemplo 156

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido tri–2,5–diclorobencenosulfónico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.72 mmoles) fue disuelta con calentamiento en etanol (20 mL). Mientras todavía está caliente, una solución de ácido 2,5–diclorobencenosulfónico (0.562 g, 2.48 mmoles) en etanol (5 mL) fue añadida y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. El sólido fue recogido por filtración y secado para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d6) δ 8.93 (1H, s), 8.78 (1H, s,), 8.59 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.96 – 7.92 (1H, m), 7.84 (2H, dd), 7.82 – 7.76 (5H, m), 7.68 – 7.58 (5H, m), 7.45 – 7.38 (6H, m), 4.88 (1H, t), 4.18 (1H, s), 4.60–3.93 (12H, m), 2.68 – 2.58 (2H, m), 2.08 – 2.01 (2H, m), 1.77 – 1.61 (4H, m)

Ejemplo 157

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como un ácido di–2,5–Diclorobencenosulfónico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.72 mmoles) fue disuelta con calentamiento en etanol (20 mL). Mientras todavía está caliente, una solución de ácido 2,5–diclorobencenosulfónico (0.562 g, 2.48 mmoles) en etanol (5 mL) fue añadido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. El sólido fue recogido por filtración y secado. Etanol (50 mL) fue añadido y la suspensión agitada a temperatura ambiente toda la noche para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d6) δ d 8.87 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.85 – 7.73 (7H, m), 7.68 – 7.50 (4H, m), 7.45 – 7.37 (5H, m), 4.88 (1H, t), 4.20 (1H, s), 3.92–3.59 (12H, m) 2.69 – 2.55 (2H, m), 2.07 – 2.00 (2H, m), 1.77 – 1.61 (4H, m)

Ejemplo 158

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido esteárico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (500mg, 0.724mmoles) fue disuelta en MeOH (14ml) con calentamiento moderado y ácido esteárico (453 mg, 1.59 mmoles) fue añadido y el calentamiento se continuó hasta que todo estaba en solución. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El sólido precipitado fue recogido, lavado con MeOH, y secado al aire, proporcionando el compuesto del título como un sólido.

Ejemplo 159

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 2,4,6–trimetilbencenosulfónico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (400 mg, 0.58 mmoles) y ácido 2,4,6–trimetilbencenosulfónico (116 mg, 0.58 mmoles) fueron mezclados en THF (10ml), calentado hasta que se logró la solución, luego fue agitada 10 min. y luego evaporada hasta secarse proporcionando el compuesto del título como un sólido.

Ejemplo 160

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 2,4,6–trimetilbencenosulfónico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (400 mg, 0.58 mmoles) y ácido 2,4,6–trimetilbencenosulfónico (232 mg, 1.16 mmoles) fueron mezclados en THF (10ml), MeOH (5 ml) fue añadido para lograr la solución, luego

fue agitada 10 min. y luego evaporada hasta secarse proporcionando el compuesto del título como un sólido.

Ejemplo 161

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 2,4,6–trimetilbencenosulfónico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (400 mg, 0.58 mmoles) y ácido 2,4,6–trimetilbencenosulfónico (348 mg, 1.74 mmoles) fueron mezclados en THF (10ml), MeOH (5 ml) fue añadido, calentados hasta que estaban en solución, luego agitada 10 min., luego evaporada hasta secarse proporcionando el compuesto del título como un sólido.

Ejemplo 162

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido tri–fosfórico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (500mg, 0.724mmoles) fue disuelto en MeOH (14ml) con calentamiento moderado y ácido fosfórico (85 %p, 14.7M, 0.25ml, 3.6mmoles) fue añadido. La mezcla fue agitada y apareció un precipitado blanco pesado. La agitación se continuó durante 4 días a temperatura ambiente y el sólido fue filtrado, lavado con un poco de MeOH y secado al aire proporcionando el compuesto del título como un polvo blanco.

Análisis elemental: Encontrado: C, 45.48; H, 4.97; N, 11.25%; $C_{38}H_{36}F_2N_8O_3.3.19H_3PO_4$ requiere C, 45.49; H, 4.58; N, 11.17%

Ejemplo 163

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido fosfórico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (230 mg, 0.33 mmoles) fue disuelta en metanol (10 mL) y fue tratada con ácido fosfórico 1M (0.11ml, un tercio equiv.) y la mezcla se dejó evaporar, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 164

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido fosfórico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (230 mg, 0.33 mmoles) fue disuelta en metanol (10 mL) y fue tratada con ácido fosfórico 1M (0.33ml, 1 equiv) y se dejó evaporar, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 165

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido fosfórico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (230 mg, 0.33 mmoles) fue disuelta en metanol (10 mL) y fue tratada con ácido fosfórico 1M (0.66ml, 2 equiv) y se dejó evaporar, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 166

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido cítrico 1.5 eq.

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.501 g, 0.73 mmoles) fue suspendida en etanol (16 ml) y calentada hasta 60 °C. Después de 30 minutos más etanol (10 mL) fue añadido. Después de 15 min., la solución fue decantada a partir del sólido pegajoso remanente en un frasco de decantación y calentada a 60 °C. Ácido cítrico (0.139 g, 0.73 mmoles) fue añadido lo que condujo a un precipitado el cual fue gradualmente disuelto para dejar una suspensión blanca y un sólido gomoso amarillo. La suspensión fue decantada y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, luego concentrada para dar el compuesto del título como un sólido color crema (0.390 g).

Análisis elemental: Encontrado: C, 55.19; H, 5.31; N, 10.82%. $C_{38}H_{36}F_2N_8O_3.1.50C_6H_8O_7.\ 2.55H_2O$ requiere C, 55.08; H, 5.22; N, 10.93%.

Ejemplo 167

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido di–cítrico

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.506 g, 0.73 mmoles) fue suspendida en etanol (5 ml) y diclorometano (2 ml) añadido. La solución fue añadida a etanol (20 ml) a 60 °C luego una solución de ácido cítrico (0.563 g, 2.93 mmoles) en 2:3 agua:etanol (5 mL) fue añadida. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente con lo cual un precipitado se formó. Esto se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente luego filtrado para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema (0.636 g).

Análisis elemental: Encontrado: C, 55.19; H, 4.99; N, 10.42%. $C_{38}H_{36}F_2N_8O_3.1.90C_6H_8O_7.\ 1.05H_2O$ requiere C, 55.21; H, 5.00; N, 10.43%.

Ejemplo 168

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido tri–bromhídrico

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.501 g, 0.73 mmoles) fue suspendida en etanol (5 ml) y diclorometano (2 ml) añadido. Etanol caliente (20 ml) fue añadido y la solución calentada hasta 60 °C. Ácido bromhídrico (48% en agua) (0.3 ml, 2.65 mmoles) fue añadido en forma de gotas y la solución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El precipitado resultante fue filtrado para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.527 g).

Análisis elemental: Encontrado: C, 45.63; H, 4.80; N, 11.23%. $C_{38}H_{36}F_2N_8O_3.2.85HBr.4.35H_2O$ requiere C, 45.63; H, 4.79; N, 11.21%.

Ejemplo 169

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 2–naftaleno sulfónico

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.248 g, 0.36 mmoles) fue suspendida en etanol (1 ml) y diclorometano (2 ml) añadido. La solución fue añadido a etanol (10 ml) a 60 °C luego una solución de ácido naftaleno–2–sulfónico monohidrato (0.081 g, 0.36 mmoles) en etanol (2 ml) fue añadida. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y concentrada al vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma/vidrio beige heterogénea (0.324 g).

Ejemplo 170

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 2–naftaleno sulfónico

OK
RGF

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN 09-64186

2/3

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.238 g, 0.34 mmoles) fue suspendida en etanol (1 ml) y diclorometano (2 ml) añadido. La solución fue añadida a etanol (10 ml) a 60 °C luego una solución de ácido naftaleno–2–sulfónico monohidrato (0.156 g, 0.69 mmoles) en etanol (4 ml) fue añadida. La mezcla inmediatamente formó un sólido en forma de gel a 60 °C y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, luego concentrada al vacío para proporcionar el compuesto del título como un gel semi sólido de color crema (0.376 g).

Ejemplo 171

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 2–naftaleno sulfónico

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.225 g, 0.33 mmoles) fue suspendida en etanol (1 ml) y diclorometano (2 ml) añadido. La solución fue añadida a etanol (10 ml) a 60 °C luego una solución de ácido naftaleno–2–sulfónico monohidrato (0.221 g, 0.98 mmoles) en etanol (4 ml) fue añadida. Un precipitado se formó a 60 °C y la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Los volátiles fueron eliminados al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color crema (0.434 g).

Ejemplo 172

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido L–málico

A 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (400 mg, 0.58 mmoles) en metanol (20 mL) y diclorometano (5 mL) fue añadido ácido L–málico (78 mg, 0.58 mmoles). La solución resultante fue concentrada al vacío para dejar el compuesto del título como un sólido (478 mg).

Ejemplo 173

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido L–láctico

A 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (400 mg, 0.58 mmoles) en metanol (20 mL) y diclorometano (5 mL) fue añadido ácido L–láctico (52 mg, 0.58 mmoles). La solución resultante fue concentrada al vacío para dejar el compuesto del título como un sólido (452 mg).

Ejemplo 174

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido succínico

A 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (400 mg, 0.58 mmoles) en metanol (20 mL) y diclorometano (5 mL) fue añadido ácido succínico (68 mg, 0.58 mmoles). La solución resultante fue evaporada al vacío para dejar el compuesto del título como un sólido (468 mg).

Ejemplo 175

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido trans–butenodioico

Ácido trans–butenodioico (8.40 mg, 0.07 mmoles) fue disuelto en etanol (1 ml) y a esta solución fue añadida 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.05 g, 0.07 mmoles) predisuelta en etanol (1 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Una alícuota adicional de etanol (2 ml)

fue añadida para ayudar a hacer la lechada de cualquier sólido precipitado. La mezcla se hizo luego una lechada durante 48 horas. El precipitado fue recogido por filtración y secado al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título.

Ejemplo 176

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido furano–2–carboxílico

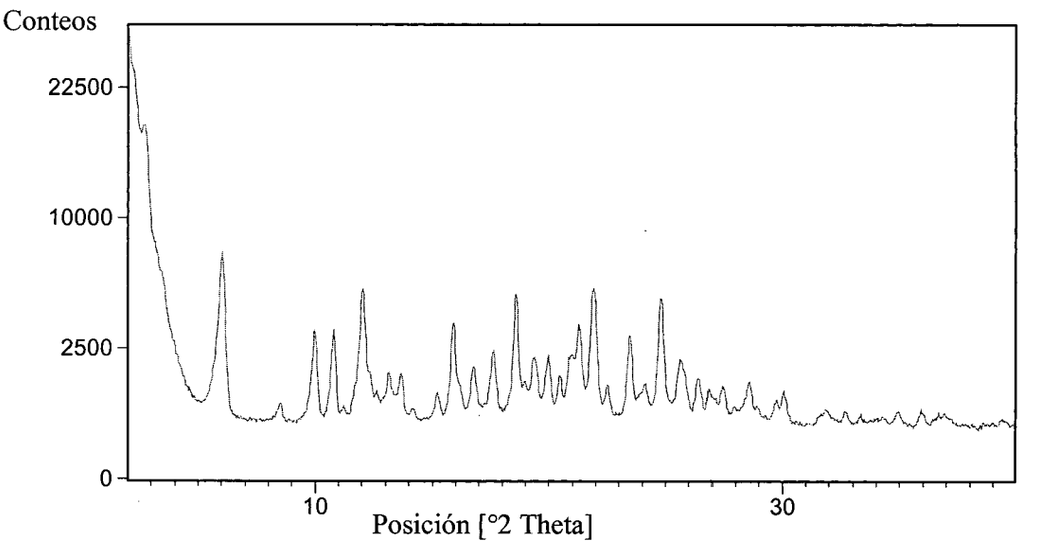
Ácido furano–2–carboxílico (8.11 mg, 0.07 mmoles) fue disuelto en etanol (1 ml) y a esta solución fue añadida 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.05 g, 0.07 mmoles) predisuelta en etanol (1 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Una alícuota adicional de etanol (2 ml) fue añadida para ayudar a hacer la lechada de cualquier sólido precipitado. La mezcla se hizo luego una lechada durante 48 horas. El precipitado fue recogido por filtración y secado al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título.

Ejemplo 177

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.72 mmoles) fue disuelta en etanol (10 ml) y se dejó reposar, durante dicho tiempo un sólido incoloro se precipitó. Este sólido fue recogido por filtración y secado al vacío a temperatura ambiente, luego se hizo una lechada con acetonitrilo (3 ml) durante 48 horas, luego filtrado y secado al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como el polimorfo A.

XRPD del polimorfo A del Ejemplo 177



Ejemplo 178

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido cítrico

Ácido cítrico (anhidro) (0.014 g, 0.07 mmoles) fue disuelto en etanol (1 ml) y a esta solución fue añadida 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.05 g, 0.07 mmoles) predisuelta en etanol (1 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Una alícuota adicional de etanol (2 ml) fue añadida para ayudar a hacer la lechada de cualquier sólido precipitado. La mezcla se hizo luego una lechada durante 48 horas. El precipitado fue recogido por filtración y secado al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título.

Ejemplo 179

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido maleico

Ácido maleico (8.40 mg, 0.07 mmoles) fue disuelto en etanol (1 ml) y a esta solución fue añadida 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–

ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.05 g, 0.07 mmoles) predisuelta en etanol (1 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Una alícuota adicional de etanol (2 ml) fue añadida para ayudar a hacer la lechada de cualquier sólido precipitado. La mezcla se hizo luego una lechada durante 48 horas. El precipitado fue recogido por filtración y secado al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título.

Ejemplo 180

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido trans–cinámico

Ácido trans–cinámico (0.012 ml, 0.07 mmoles) fue disuelto en etanol (1 ml) y a esta solución fue añadida 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.05 g, 0.07 mmoles) predisuelta en etanol (1 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Una alícuota adicional de etanol (2 ml) fue añadida para ayudar a hacer la lechada de cualquier sólido precipitado. La mezcla se hizo luego una lechada durante 48 horas. El precipitado fue recogido por filtración y secado al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título.

Ejemplo 181

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido bencenosulfónico

6–Fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.05 g, 0.07 mmoles) fue disuelta en metanol (1 ml) con calentamiento y a esta solución fue añadido ácido bencenosulfónico (0.023 g, 0.14 mmoles) disuelto en etanol (1.000 ml). La mezcla fue agitada toda la noche. El sólido fue recogido por filtración para dar el compuesto del título.

Ejemplo 182

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido bencenosulfónico

6–Fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.72 mmoles) fue disuelta en etanol (10 ml) con calentamiento y a esta solución fue añadido ácido bencenosulfónico (0.343 g, 2.17 mmoles). La mezcla fue agitada toda la noche, durante la agitación una goma se precipitó. El solvente fue decantado y el residuo triturado con etil acetato caliente para dar un sólido incoloro. Este sólido fue filtrado y secado para dar el compuesto del título.

Ejemplo 183

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 1,5–naftalenodisulfónico

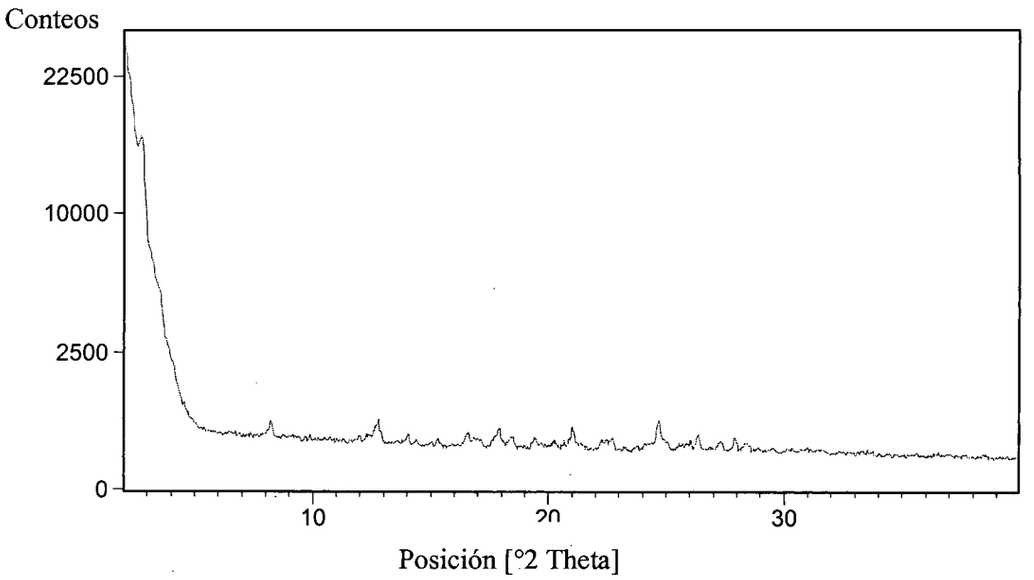
6–Fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.05 g, 0.07 mmoles) fue disuelta en metanol (20 mL) bajo reflujo. A esta solución fue añadido ácido 1,5–Naftaleno disulfónico (0.021 g, 0.07 mmoles). La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo fue redisuelto en una mezcla de agua/etanol bajo reflujo. La mezcla fue enfriada entre 0–5 grados toda la noche y el producto cristalino fue recogido por filtración y secado al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 184

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 2,5–diclorobencenosulfónico.

El producto del Ejemplo 154 (5 mg) fue recristalizado a partir de etanol. La solución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el precipitado recogido por centrifugación para dar el compuesto del título como la forma cristalina A.

XRPD de la forma cristalina A del Ejemplo 184



Ejemplo 185

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido mono [(1S,4R)–7,7–dimetil–2–oxobiciclo[2.2.1]hept–1–il]metanosulfónico

A una solución de 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (2.00 g, 2.90 mmoles) en etanol (80 mL) (calentada hasta disolver) fue añadido ácido [(1S,4R)–7,7–dimetil–2–oxobiciclo[2.2.1]hept–1–il]metanosulfónico (0.673 g, 2.90 mmoles) en EtOH (12 mL) (calentado hasta disolver). El solvente se dejó evaporar durante 48horas bajo nitrógeno. Esto dio el compuesto del título (2.68 g).

^{1}H NMR (499.914 MHz, DMSO) d 8.80 – 8.79 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.78 – 7.60 (m, 7H), 7.46 – 7.38 (m, 4H), 4.90 – 4.85 (m, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.86 (d, 1H), 2.72 – 2.57 (m, 7H), 2.36 (d, 1H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 2.00 (d, 2H), 1.93 (t, 1H), 1.87 – 1.82 (m, 1H), 1.79 (d, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 4H), 1.30 – 1.24 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)

Ejemplo 186

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido L–mandélico

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida (0.5 g) fue disuelta en EtOH (10 mL) (calentamiento fue requerido) y el ácido L–mandélico (0.110 g, 0.72 mmoles) disuelto en etanol fue añadido. El sólido resultante fue filtrado para dar el compuesto del título como un sólido.

Alguna de las sales indicadas anteriormente fueron luego hechas una lechada en las condiciones indicadas en la tabla a continuación para dar la forma polimorfa o forma cristalina indicada identificada por difracción de rayos X en polvo (ver Figuras). A menos que se indique lo contrario las sales fueron hechas una lechada a aproximadamente 20mg/ml de solvente

Nombre de la Sal	Muestra Tomada del Ejemplo Número	Nombre de la Forma Cristalina	Nombre de la Forma Polimorfa	Extra experimental	Temp de la Lechada (Ambiente o ^{0}C)	Tiempo de la Lechada (días)	Solvente de la Lechada	Resumen	Número de la Figura
(S)(+) 10 ácido camforsulfónico	185		C		Ambiente	8	Dimetoxietano		1
(S)(+) 10 ácido camforsulfónico	185		A		Ambiente	8	Metanol	también de una lechada en Isopropil Alcohol	2
(S)(+) 10 ácido camforsulfónico	185		B	Lechada como 24mg/ml	Ambiente	8	Butan—2—ona		3
Ácido 1,5—naftaleno disulfónico	183	A			Ambiente	0	Etanol		4
Ácido 1—hidroxi—2—naftoico	145	C			Ambiente	6	Etil acetato		5
Ácido 1—hidroxi—2—naftoico	145	B			Ambiente	6	Etanol		6
Ácido 2,5—diclorobencenosulfónico	154	A			35	14	Etil acetato		7
Ácido 2,5—diclorobencenosulfónico	154	B			Ambiente	15	Butan—2—ona		8
Ácido 2—naftalenosulfónico	169	A			Ambiente	7	Etanol		9
Ácido 2—naftalenosulfónico	169	B			Ambiente	7	Tolueno		10
Ácido 2—naftalenosulfónico	170	A			Ambiente	7	Tetrahidrofurano	también de una lechada en Isopropil Alcohol o Metanol o Acetonitrilo o Etanol	11
Ácido 2—naftalenosulfónico	170	B			Ambiente	7	Tolueno		12
Ácido 2—naftalenosulfónico	170	C			Ambiente	7	Dioxano		13
Ácido adípico	150	A			Ambiente	10	Butan—2—ona	también de una lechada en Isohexano	14
Ácido bencenosulfónico	182	A			Ambiente	5	Agua	también de una lechada en Etanol o Acetonitrilo	15

Ácido bencenosulfónico	153		A		Ambiente	15	Nitrometano	también de una lechada en Isopropil Alcohol o Butan—2—ona o Tetrahidrofurano o Etanol	16
Ácido bencenosulfónico	153		B		35	15	Etil acetato		17
Ácido bencenosulfónico	182	B			Ambiente	10	Acetonitrilo		18
Ácido cítrico	167		B		Ambiente	7	Acetonitrilo		19
Ácido cítrico	167		C		Ambiente	30	Agua		20
Ácido cítrico	167		A		Ambiente	30	Metanol	también de una lechada en Etanol	21
Ácido cítrico	166		A		Ambiente	32	Metanol	también de una lechada en Etanol	22
Ácido DL—mandélico	146	A			Ambiente	6	Etil acetato	también de una lechada en Dimetoxietano o Etanol o Nitrometano o Isopropil Alcohol o butan2—ona	23
HBr	169		A		Ambiente	12	Metanol		24
HCl	151		A		35	12	Etanol	también de una lechada a temperatura ambiente en Isopropil Alcohol o Nitrometano o Tetrahidrofurano o Dioxano o Acetonitrilo o Etil Acetato	25
Ácido L—mandélico	186	A			Ambiente	20	Acetonitrilo	también de una lechada en Butan—2—ona o Dimetoxietano o Etanol	26
Ácido malónico	155		A		Ambiente	10	Etanol	también de una lechada en Isopropil Alcohol	27
Ácido malónico	155		B			18	Tetrahidrofurano		28
Ácido mesitileno sulfónico	161	A		Lechada como 50mg/ml	Ambiente	12	Metanol		29
Ácido mesitileno sulfónico	161	B		Lechada como 50mg/ml	35	12	Tetrahidrofurano		30
Ácido mesitileno sulfónico	160	A		Lechada como 50mg/ml	Ambiente	12	Etanol		31

Ácido metano sulfónico	141		A		Ambiente	6	Acetonitrilo	también de una lechada en Isopropil Alcohol o Etil Acetato o Dioxano o Etanol	32
Ácido metano sulfónico	139		B		Ambiente	4	Acetonitrilo		33
Ácido metano sulfónico	139		A		35	4	Metanol	también de una lechada en Etanol	34
Ácido metano sulfónico	140		A		Ambiente	4	Acetonitrilo	también de una lechada en Isopropil Alcohol o Etil Acetato o Tolueno o Etanol o Tetrahidrofurano o Diclorometano o Metanol o Etanol	35
Ácido nicotínico	149	A			Ambiente	10	Acetonitrilo		36
Ácido fosfórico	162		A	Lechada como 50mg/ml	Ambiente	6	Diclorometano		37
Ácido fosfórico	162		B	Lechada como 50mg/ml	Ambiente	11	Etanol	también de una lechada en Metanol	38
Ácido fosfórico	165	A		Lechada como 30mg/ml	35	6	Metanol		39
Ácido fosfórico	165	B		Lechada como 30mg/ml	35	6	Acetonitrilo	también de una lechada en Tetrahidrofurano o Etil Acetato o Isopropil Alcohol o Dioxano	40
Ácido fosfórico	163	A		Lechada como 30mg/ml	35	6	Metanol		41
Ácido esteárico	158	D		Lechada como 50mg/ml	Ambiente	5	Metanol		42
Ácido esteárico	158	B		Lechada como 50mg/ml	Ambiente	10	Etil acetato		43
Ácido esteárico	158	C		Lechada como 50mg/ml	Ambiente	5	Etil acetato		44
Ácido esteárico	158	A		Lechada como 50mg/ml	Ambiente	10	Acetonitrilo		45
Ácido tósico	148	A			Ambiente	13	Tolueno		46
Ácido tósico	148	B			Ambiente	13	Dimetoxietano		47

Ejemplo 187

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido metanosulfónico

6–Fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.4 g, 0.57 mmoles) fue disuelta en metanol (10 ml) y diclorometano (2 ml). Ácido metanosulfónico (54 mg, 0.57 mmoles) fue añadido y la solución fue concentrada al vacío para dar el compuesto del título como un sólido (454 mg).

Ejemplo 188

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido cítrico

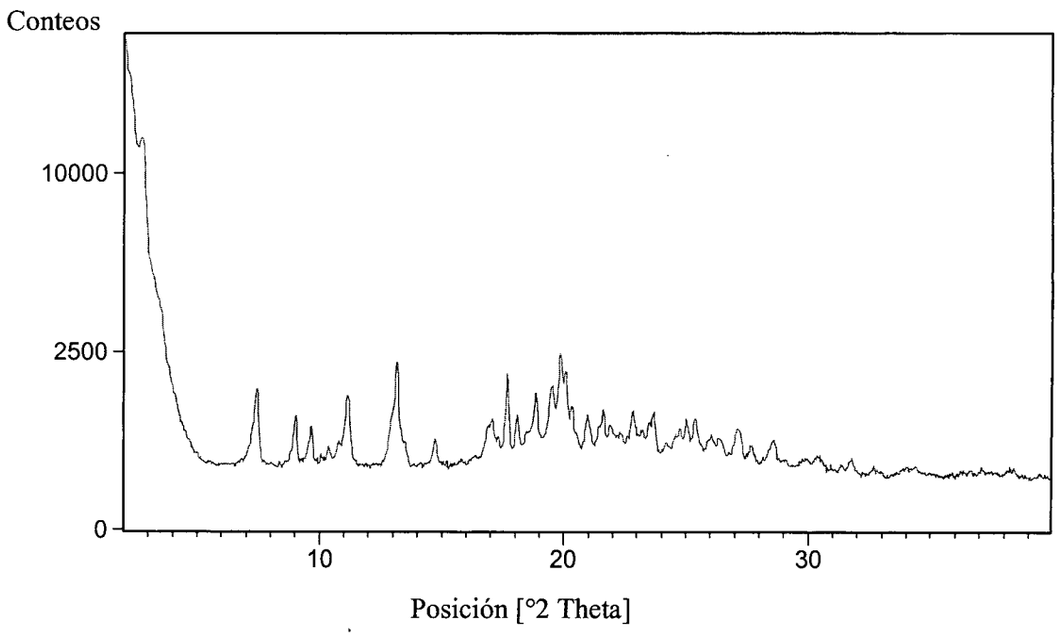
6–Fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.4 g, 0.57 mmoles) fue disuelta en metanol (10 ml) y diclorometano (2 ml). Ácido cítrico (109 mg, 0.57 mmoles) fue añadido y la solución fue concentrada al vacío para dar el compuesto del título como un sólido (509 mg).

Ejemplo 189

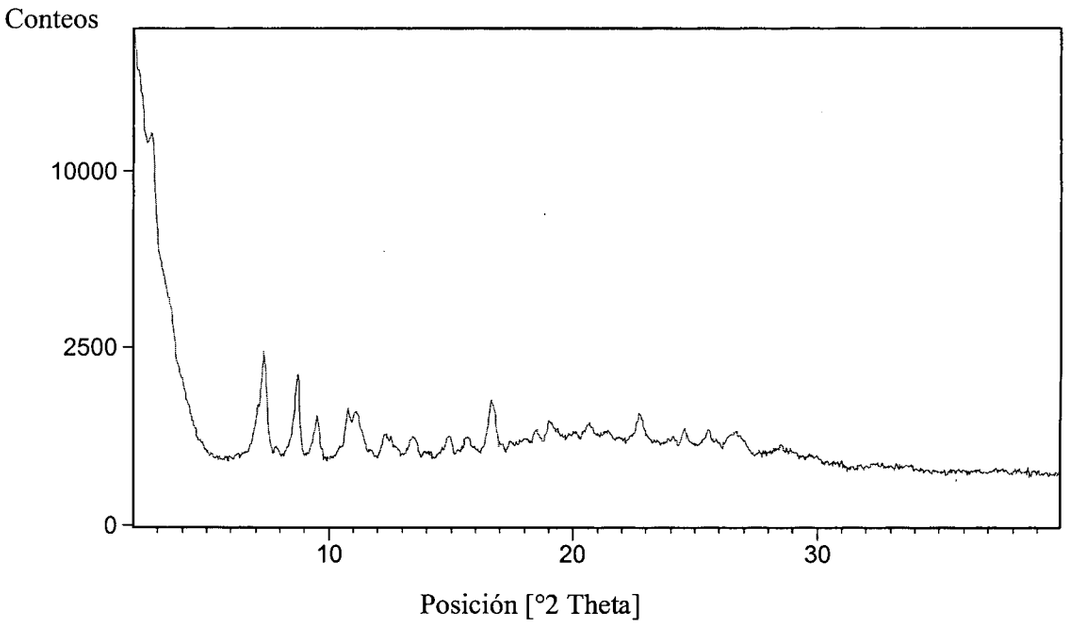
6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 1,5–naftaleno disulfónico

6–Fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.4 g, 0.57 mmoles) fue disuelta en metanol (10 ml) y diclorometano (2 ml). Ácido 1,5–naftaleno disulfónico (163 mg, 0.57 mmoles) fue añadido y la solución fue agitada durante 15 minutos con lo cual un sólido se formó. La filtración dio el compuesto del título como un sólido (350 mg) como la forma cristalina B. El filtrado fue concentrado para dar más compuesto del título como un sólido (110 mg) como la forma cristalina A.

XRPD de la forma cristalina A del ejemplo 189



XRPD de la forma cristalina B del ejemplo 189



Ejemplo 190

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido bencenosulfónico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.4 g, 0.57 mmoles) fue disuelta en metanol (10 ml) y diclorometano (2 ml). Ácido bencenosulfónico (89 mg, 0.57 mmoles) fue añadido y la solución fue concentrada al vacío para dar el compuesto del título como un sólido (489 mg).

Ejemplo 191

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 1–hidroxi–2–naftoico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–

a]piridina–2–carboxamida (260 mg, 0.37 mmoles) fue disuelta en DME (2.5 mL) y a esta solución fue añadido ácido 1–hidroxi–2–naftoico (69 mg, 0.37 mmoles) en DME (2.5 mL). La suspensión resultante se dejó agitar durante 4 días luego recogida por filtración y secada al vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (201 mg).

Ejemplo 192

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido *para*–toluenosulfónico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (514 mg, 0.73 mmoles) fue disuelta en DME (5 mL) y a esta solución fue añadido ácido p–toluenosulfónico monohidrato (125 mg, 0.73 mmoles) en DME (5 mL). La suspensión resultante se dejó agitar durante dos días luego recogida por filtración y secada al vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (481 mg).

Ejemplo 193

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido clorhídrico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (250 mg, 0.35 mmoles) fue disuelta en DME (5 mL) y a esta solución fue añadido ácido clorhídrico concentrado (0.2 ml, 2 mmoles). La suspensión resultante se dejó agitar durante cuatro días y luego concentrada y se hizo una lechada en tetrahidrofurano (5 mL) durante 9 días. La suspensión resultante fue filtrada y el sólido secado al vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (196 mg).

Ejemplo 194

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido sulfúrico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (500 mg, 0.71 mmoles) fue disuelta en DME (10 mL) y a esta solución fue añadido ácido sulfúrico concentrado (0.038 ml, 0.71 mmoles). La suspensión resultante se dejó agitar durante dos horas y luego filtrada y el sólido secado al vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (465 mg).

Ejemplo 195

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido D–mandélico

A una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.4 g, 0.57 mmoles) en DME (5 mL) (calentada hasta disolver) fue añadido ácido D–Mandélico (0.086 g, 0.57 mmoles) en DME (3 mL) y la reacción se dejó agitar (abierta al aire) a 30 °C durante 2 horas (una espuma blanca fue obtenida) luego la solución fue calentada hasta 40 °C y gas nitrógeno fue soplado sobre la solución hasta que el solvente se había evaporado (20 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido.

Ejemplo 196

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 2,5–diclorobencenosulfónico

A una solución de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.4 g, 0.57 mmoles) en DME (5 mL) (calentada hasta disolver) fue añadido ácido 2,5–Diclorobencenosulfónico (0.128 g,

0.57 mmoles) en DME (3 mL) (calentada hasta disolver) y la reacción se dejó agitar (abierta al aire) a 30 °C durante 2 horas (una espuma blanca fue obtenida) luego la solución fue calentada hasta 40 °C y gas nitrógeno fue soplado sobre la solución hasta que el solvente se había evaporado (20 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido.

Ejemplo 197

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal de hidrobromuro

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (300 mg, 0.42 mmoles) fue disuelta a través de calentamiento bajo reflujo en una cantidad mínima de etanol (30 mL). A esta solución fueron añadidas unas cuantas gotas de ácido hidrobrómico acuoso 48% hasta que se hizo ácida (pH 1). La mezcla se dejó enfriar toda la noche. No se observó ningún precipitado, la mezcla se dejó luego en el refrigerador durante 24 horas, durante dicho tiempo un sólido de color canela pálido fue depositado, este fue filtrado y secado, para dar el compuesto del título como un sólido.

Ejemplo 198

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido benzoico

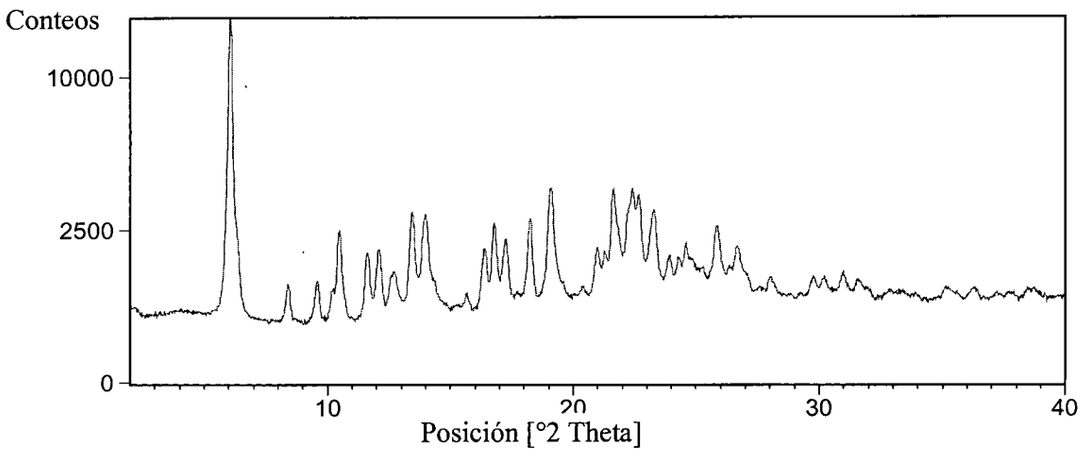
6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (300 mg, 0.42 mmoles) fue disuelta a través de calentamiento bajo reflujo en una cantidad mínima de etanol (30 mL). A esta solución fue añadida una solución de ácido benzoico (51.8 mg, 0.42 mmoles) disuelta en EtOH (2 mL) y la mezcla se dejó enfriar toda la noche. No se observó ningún precipitado, de esta manera la mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo triturado con acetonitrilo (10 ml) para dar después de varios minutos de agitación un sólido incoloro. Este fue filtrado y secado para dar el compuesto del título como un sólido.

Ejemplo 199

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (3.64 g) fue disuelta en etanol con calentamiento (350 mL), la solución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2.37 g)

XRPD del polimorfo A del ejemplo 199



Algunas de las sales indicadas anteriormente fueron luego hechas una lechada en las condiciones indicadas en la tabla a continuación para dar la forma cristalina indicada identificada por difracción de rayos X en polvo (ver las Figuras). A menos que se indique lo contrario las sales fueron hechas una lechada a aproximadamente 20mg/ml de solvente

Nombre de la Sal	Muestra Tomada del Ejemplo Número	Nombre de la Forma Cristalina	Extra experimental	Temp. de la Lechada	Tiempo de la Lechada (días)	Solvente de la Lechada	Sumario	Número de la Figura
Ácido 1,5–naftaleno disulfónico	189 (a partir de la forma cristalina A)	D		Ambiente	14	Metanol	también de la lechada en Acetonitrilo	48
Ácido 1,5–naftaleno disulfónico	189 (a partir de la forma cristalina A)	E		Ambiente	4	Isopropanol		49
Ácido 1,5–naftaleno disulfónico	189 (a partir de la forma cristalina B)	C		Ambiente	4	Etanol	también de la lechada en Tetrahidrofurano o Diclorometano o Tolueno	50
Ácido 1–hidroxi–2–naftoico	191	A		Ambiente	7	Isohexano	también de la lechada en Dimetoxietano o Metanol	51
Ácido 1–hidroxi–2–naftoico	191	B		Ambiente	7	Butan–2–ona	también de la lechada en Isopropil Acetato o Tolueno o Acetonitrilo	52
Ácido 2,5–diclorobencenosulfónico	196	A		Ambiente	8	Nitrometano	también de la lechada en Butan–2–ona o Isopropil Alcohol o Acetonitrilo o Tetrahidrofurano o Etil Acetato	53
Ácido 2,5–diclorobencenosulfónico	196	B		Ambiente	8	Dimetoxietano		54
Ácido bencenosulfónico	190	B		Ambiente	4	Etanol		55
Ácido bencenosulfónico	190	A	Inicio en solución, sólido para el día 3	Ambiente	14	Dioxano	también de la lechada en Tetrahidrofurano o Butan–2–ona	56
Ácido bencenosulfónico	190	C		Ambiente	4	Acetonitrilo		57
Ácido cítrico	188	C		Ambiente	14	Tetrahidrofurano		58

Ácido cítrico	188	A		Ambiente	14	Etanol		59
Ácido cítrico	188	B		Ambiente	4	Dioxano		60
Ácido D–mandélico	195	B		Ambiente	8	Nitrometano		61
Ácido D–mandélico	195	D		Ambiente	8	Tetrahidrofurano	también de la lechada en IPA o Dimetoxietano o Butan–2–ona	62
Ácido D–mandélico	195	A		Ambiente	8	Etanol	también de la lechada en Isopropil Acetato o Etil Acetato	63
Ácido D–mandélico	195	C		Ambiente	8	Acetonitrilo		64
Ácido metano sulfónico	187	B		Ambiente	4	Tolueno	también de la lechada en Butan–2–ona	65
Ácido metano sulfónico	187	A		Ambiente	4	Tetrahidrofurano		66
Ácido metano sulfónico	187	C		Ambiente	14	Acetonitrilo	también de la lechada en Butan–2–ona	67
Ácido p–toluenosulfónico	192	B		Ambiente	20	Etanol	también de la lechada en Tetrahidrofurano	68
Ácido p–toluenosulfónico	192	A		Ambiente	20	Dimetoxietano	también de la lechada en Isopropil Acetato o Dioxan o Isohexano o Butan–2–ona o Tolueno	69
Ácido p–toluenosulfónico	192	C		Ambiente	20	Acetonitrilo		70

Ejemplo 200

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido sulfúrico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.82 mmoles) se hizo una lechada en metanol (10 ml) y acetonitrilo (10 ml). Ácido sulfúrico (81 mg, 0.82 mmoles) fue añadido y la solución resultante fue concentrada al vacío para dar el compuesto del título como un sólido (581 mg).

Ejemplo 201

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido fumárico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.82 mmoles) se hizo una lechada en metanol (10 ml) y acetonitrilo (10 ml). Ácido fumárico (95 mg, 0.82 mmoles) fue añadido y la solución resultante fue concentrada al vacío para dar el compuesto del título como un sólido (595 mg).

Ejemplo 202

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido 1–hidroxi–2–naftoico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.82 mmoles) se hizo una lechada en metanol (10 ml) y acetonitrilo (10 ml). Ácido 1–hidroxi–2–naftoico (155 mg, 0.82 mmoles) fue añadido y la solución resultante fue concentrada al vacío para dar el compuesto del título como un sólido (655 mg).

Ejemplo 203

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido metanosulfónico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.82 mmoles) se hizo una lechada en metanol (10 ml) y acetonitrilo (10 ml). Ácido metanosulfónico (79 mg, 0.82 mmoles) fue añadido y la solución resultante fue concentrada al vacío para dar el compuesto del título como un sólido (579 mg).

Ejemplo 204

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido clorhídrico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.82 mmoles) se hizo una lechada en metanol (10 ml) y acetonitrilo (10 ml). Ácido clorhídrico (10M, 82 µl, 0.82 mmoles) fue añadido y la solución resultante fue concentrada al vacío para dar el compuesto del título como un sólido (582 mg).

Ejemplo 205

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido acético

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (500 mg, 0.71 mmoles) y ácido acético (85 mg, 1.42 mmoles) fueron combinados en CH_2Cl_2 (10 mL) y agitados, luego evaporados, proporcionando el compuesto del título como una espuma crujiente (580mg).

Ejemplo 206

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida como una sal del ácido L–(+)–tartárico

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.502 g, 0.71 mmoles) fue disuelta en una mezcla de diclorometano (15 mL) y metanol (5 mL). Una solución de ácido L–(+)–tartárico (0.107 g, 0.71 mmoles) en metanol (6 mL) fue añadido para proporcionar una solución clara amarilla. Después de 3 h los solventes fueron eliminados al vacío para proporcionar una espuma amarillo pálido (0.600 g).

Algunas de las sales indicadas anteriormente fueron luego hechas una lechada en las condiciones indicadas en la tabla a continuación para dar la forma cristalina indicada identificada por difracción de rayos X en polvo (ver las Figuras). A menos que se indique lo contrario las sales fueron hechas una lechada a aproximadamente 20mg/ml de solvente.

Nombre de la sal	Muestra Tomada del Ejemplo Número	Nombre de la Forma Cristalina	Temp. de la Lechada	Tiempo. de la Lechada	Solvente de la Lechada	Sumario	Número de la Figura
Ácido fumárico	201	B	Ambiente	14	Acetonitrilo		71
Ácido 1-hidroxi-2-naftoico	202	A	Ambiente	14	Etil acetato	también de una lechada en Etanol o Metanol o Etil Acetato o Isopropil alcohol o Acetonitrilo	72
Ácido acético	205	A	Ambiente	1	Etil acetato	también de una lechada en Acetonitrilo	73
Ácido fumárico	201	A	Ambiente	5	Etil acetato		74
Ácido L-tartárico	206	A	Ambiente	7	Metanol	también de una lechada en Etanol	75

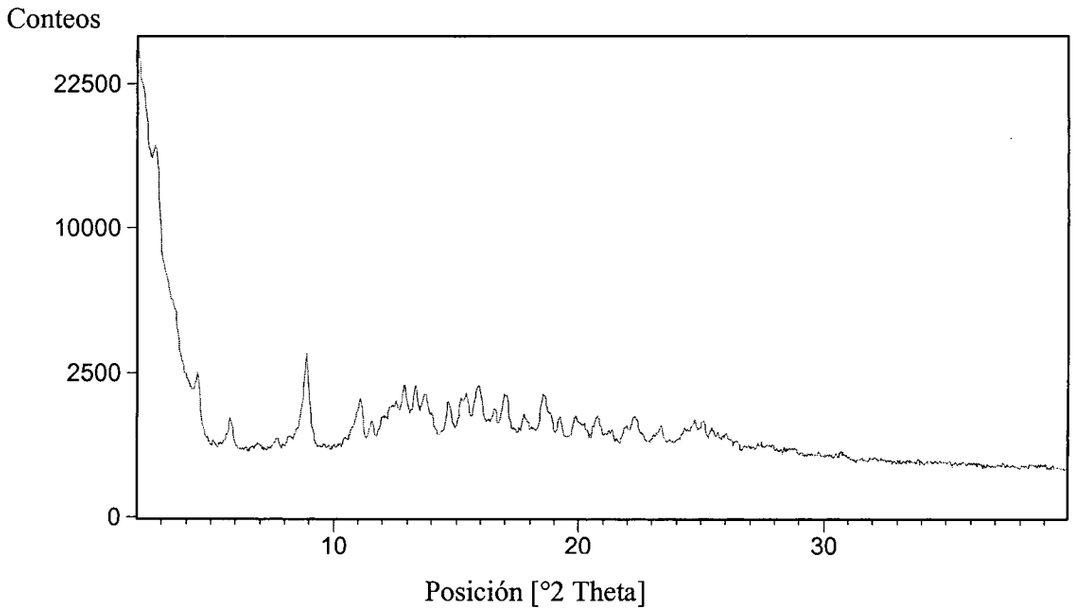


Figura 1

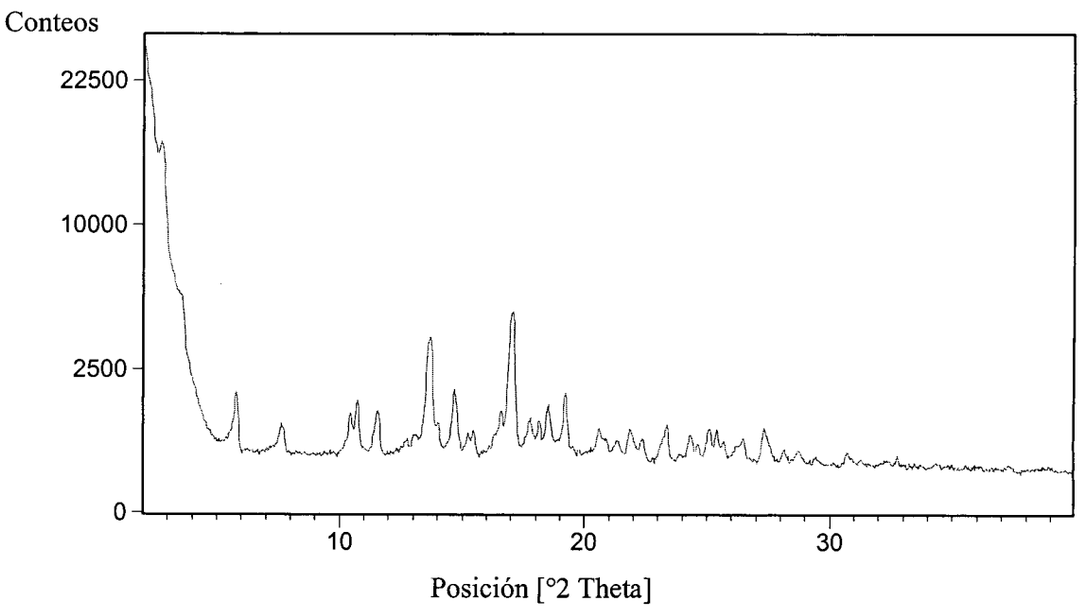


Figura 2

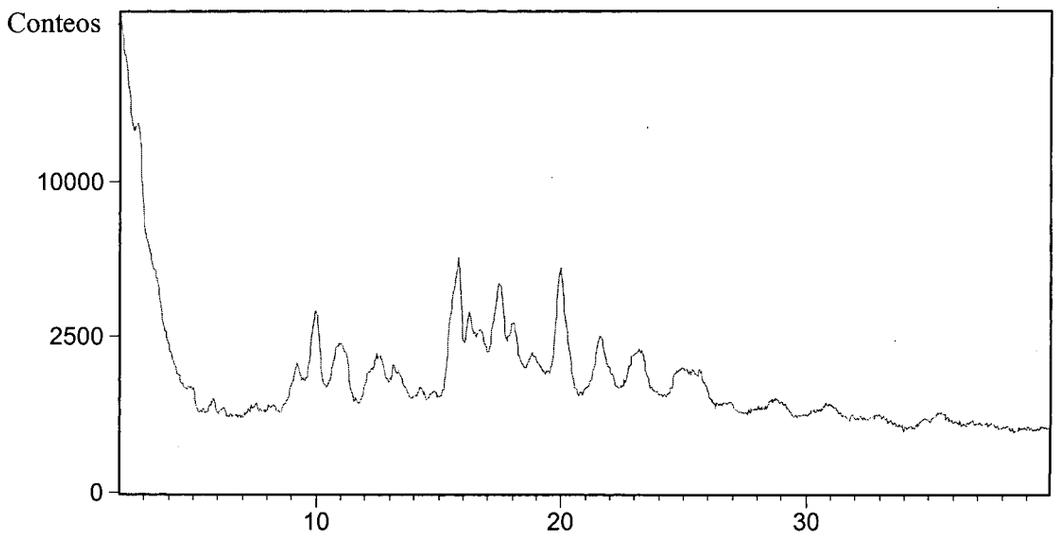


Figura 3

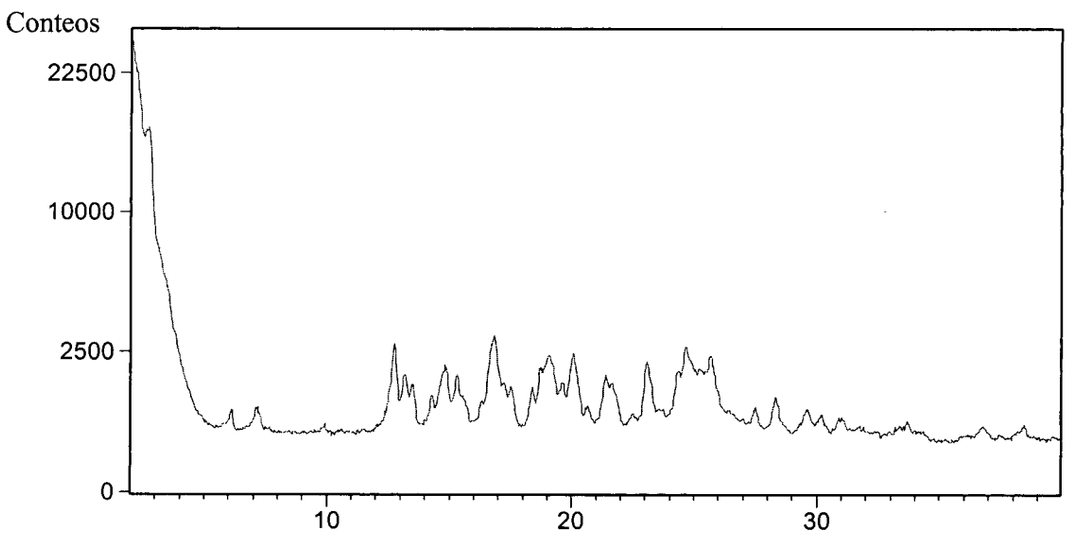


Figura 4

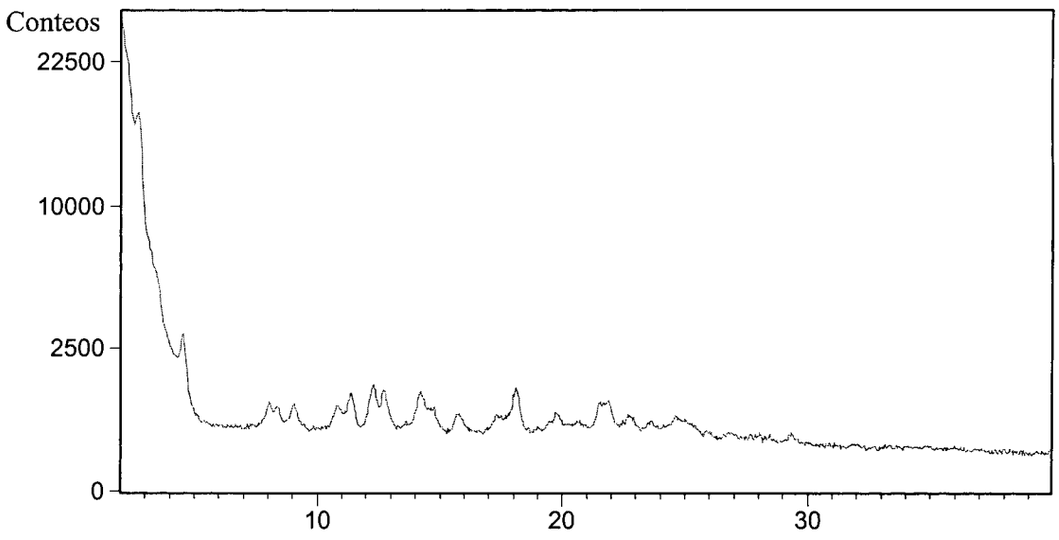


Figura 5

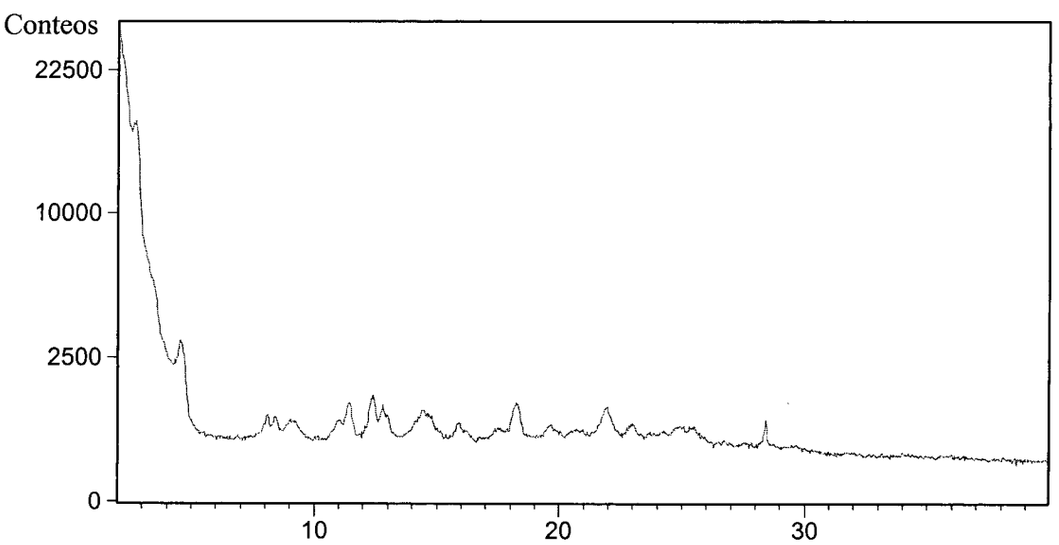


Figura 6

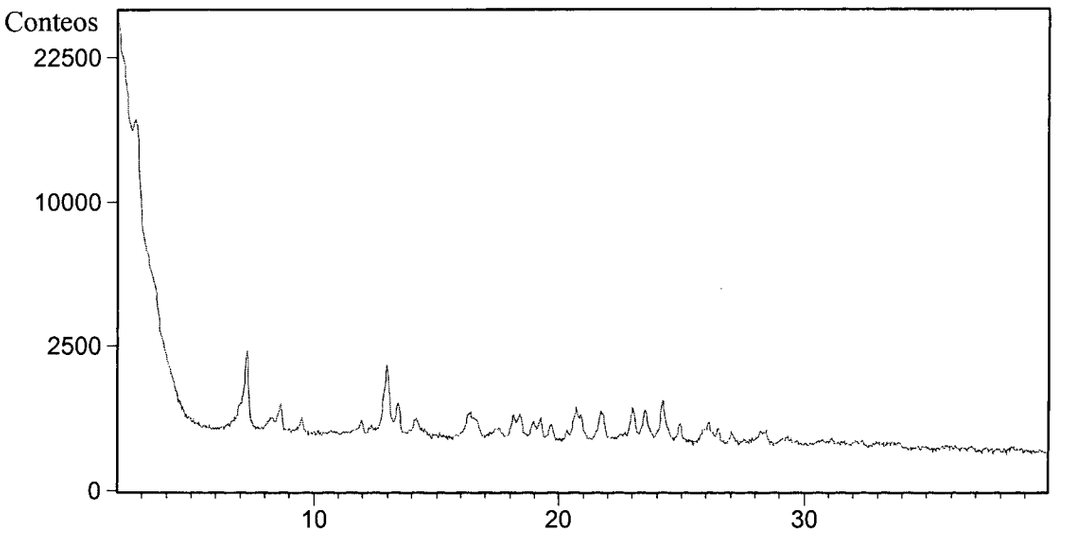


Figura 7

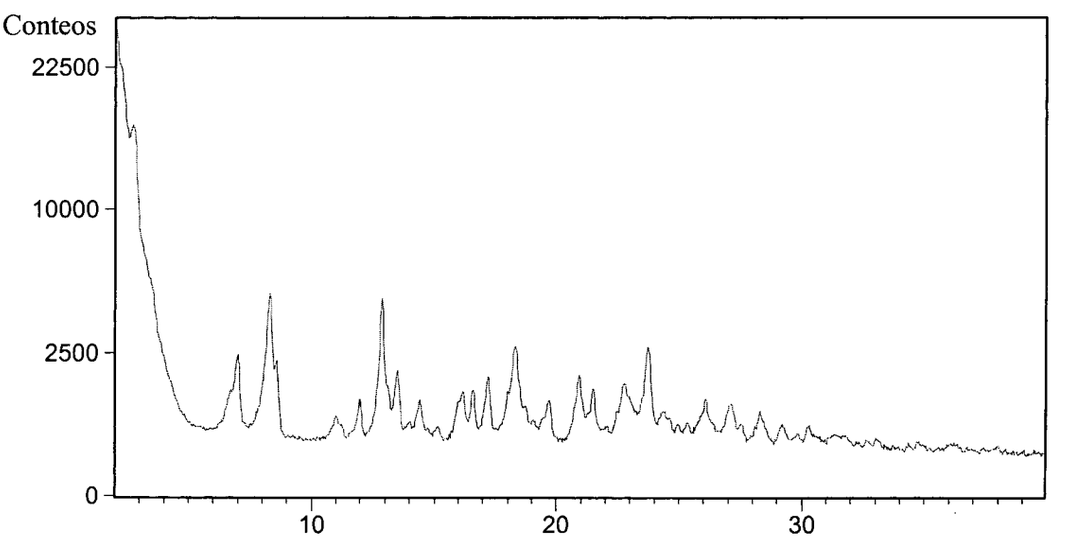


Figura 8

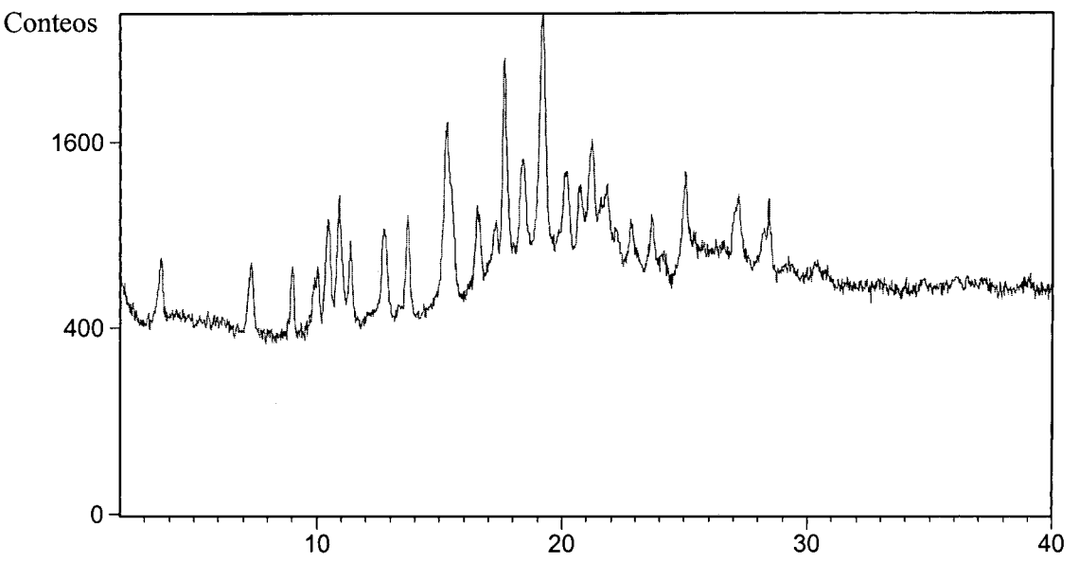


Figura 9

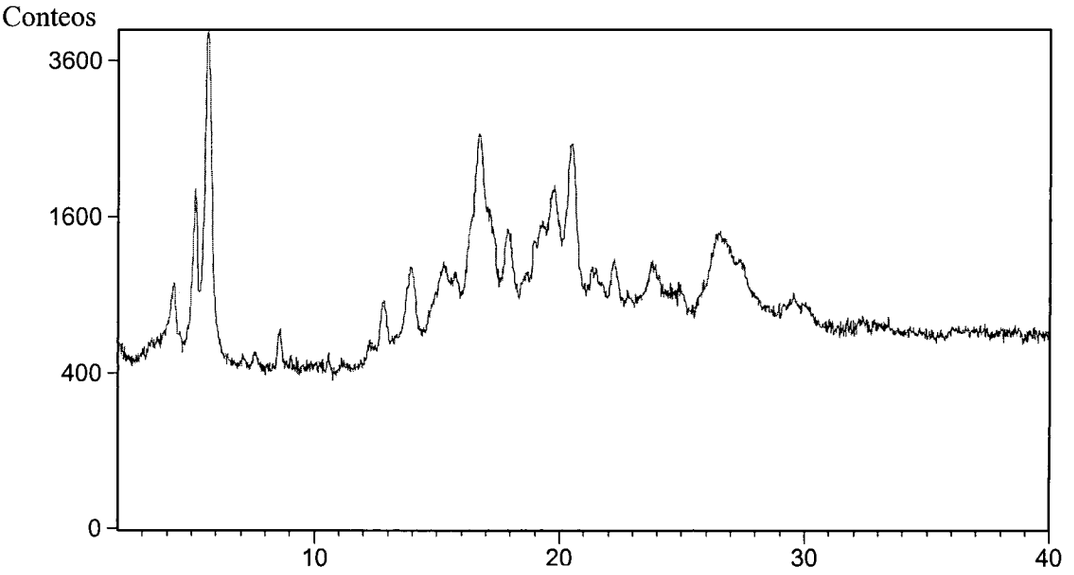


Figura 10

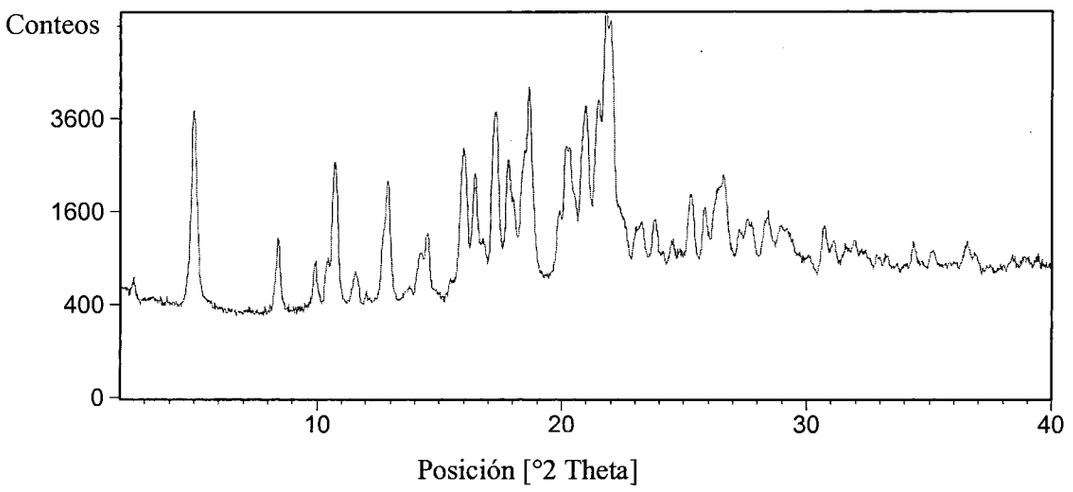


Figura 11

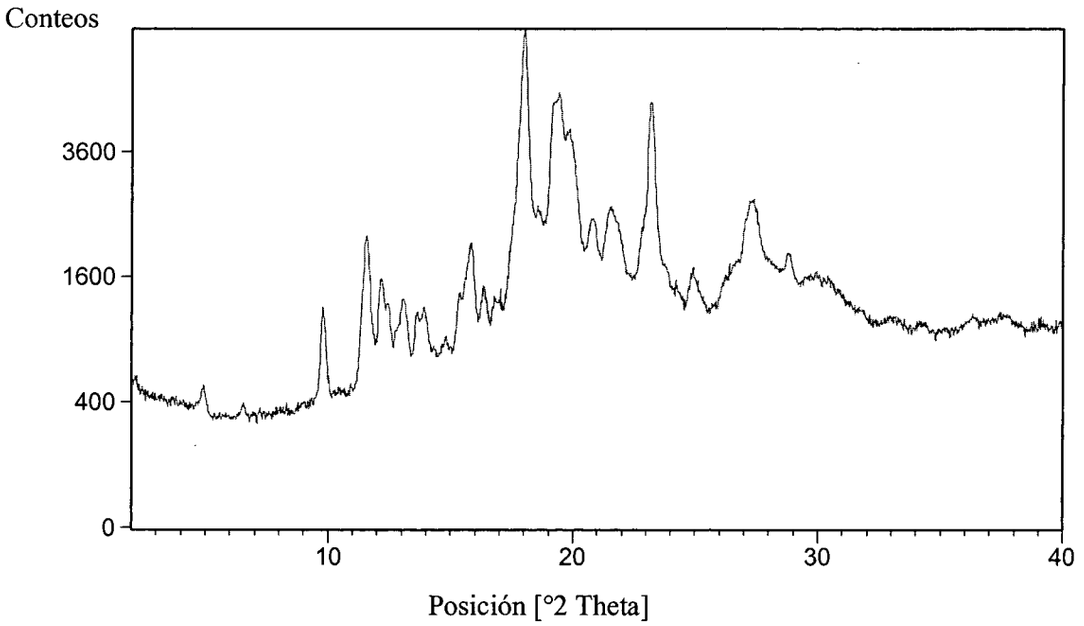


Figura 12

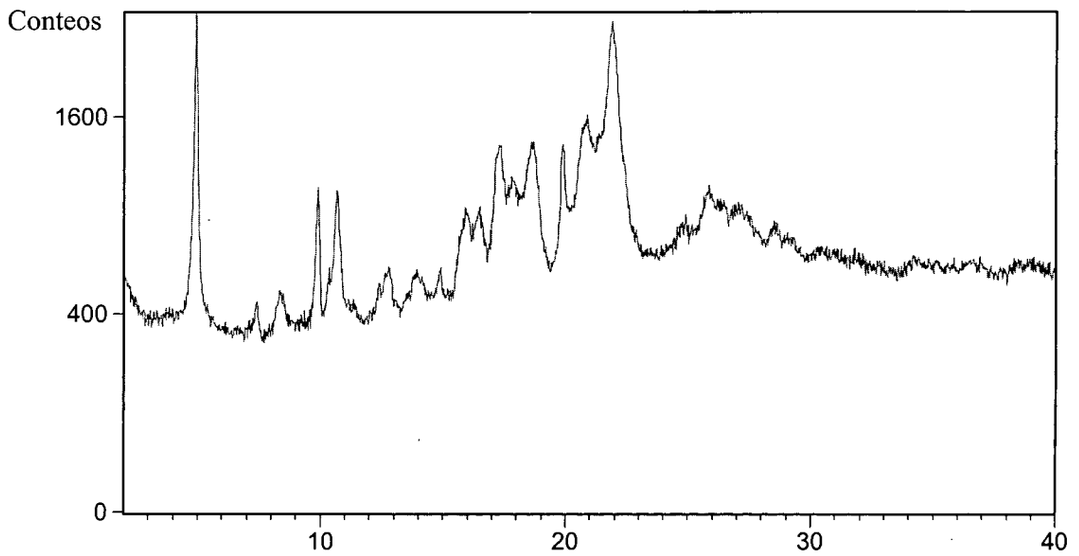


Figura 13

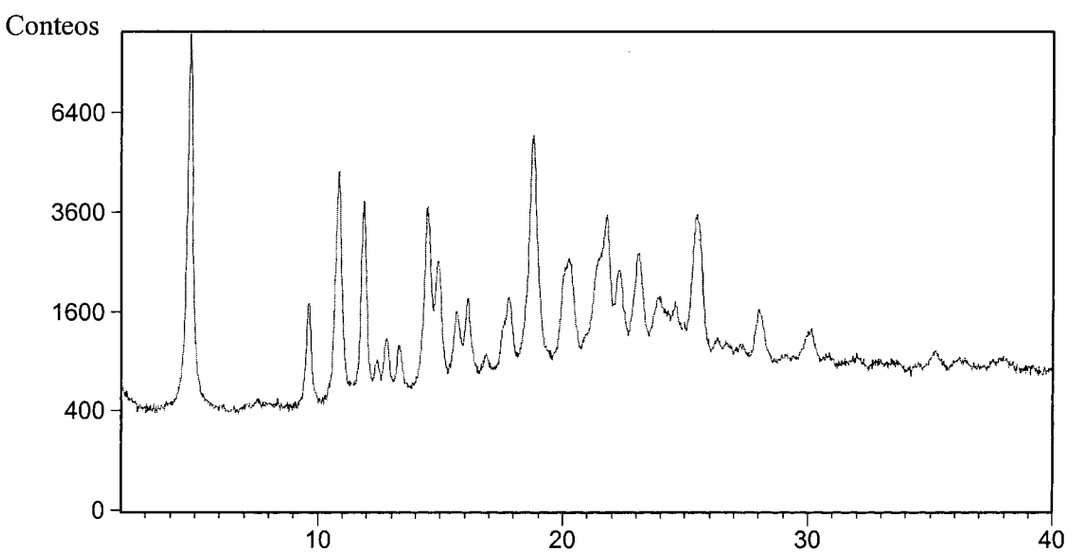


Figura 14

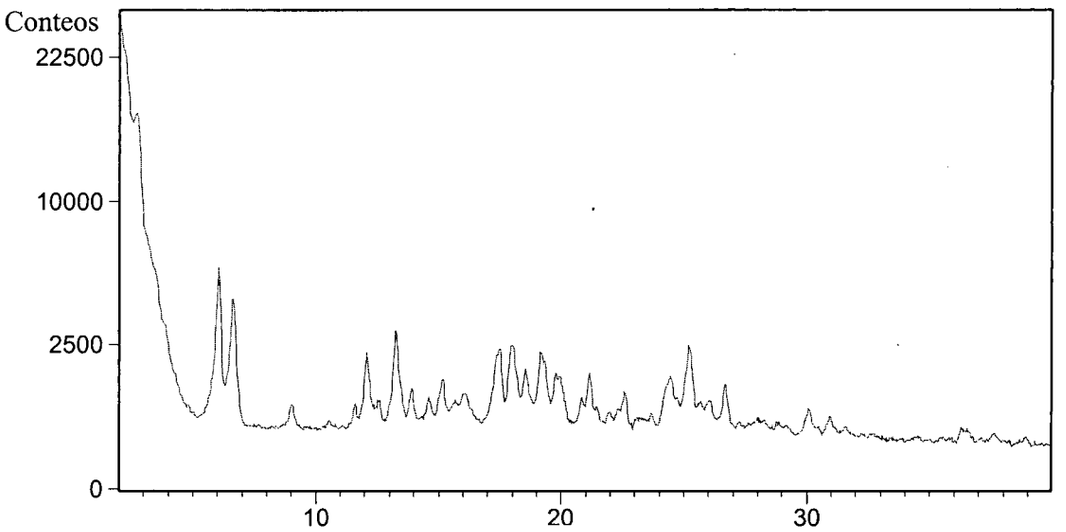


Figura 15

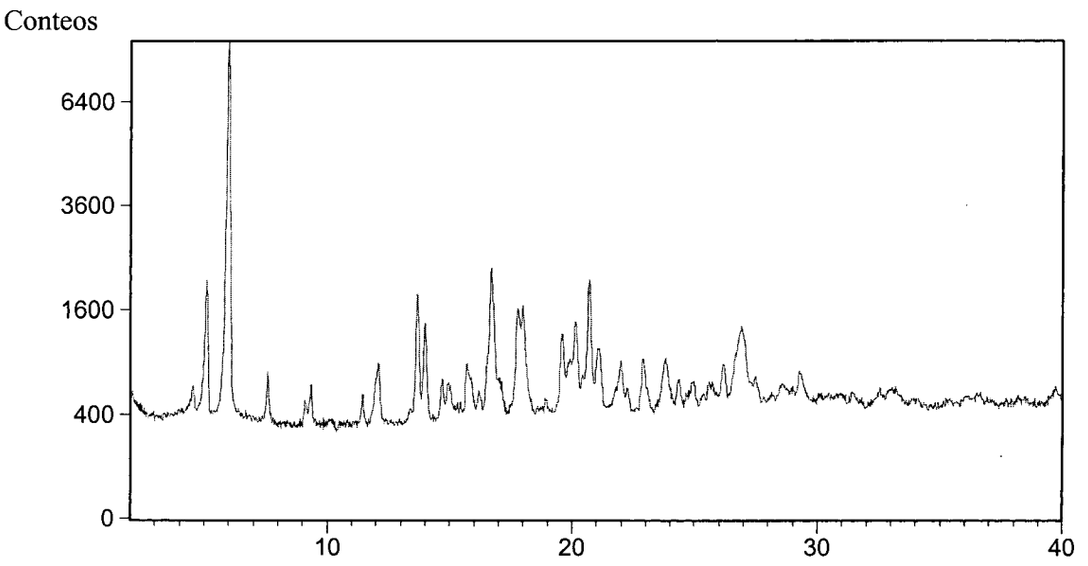


Figura 16

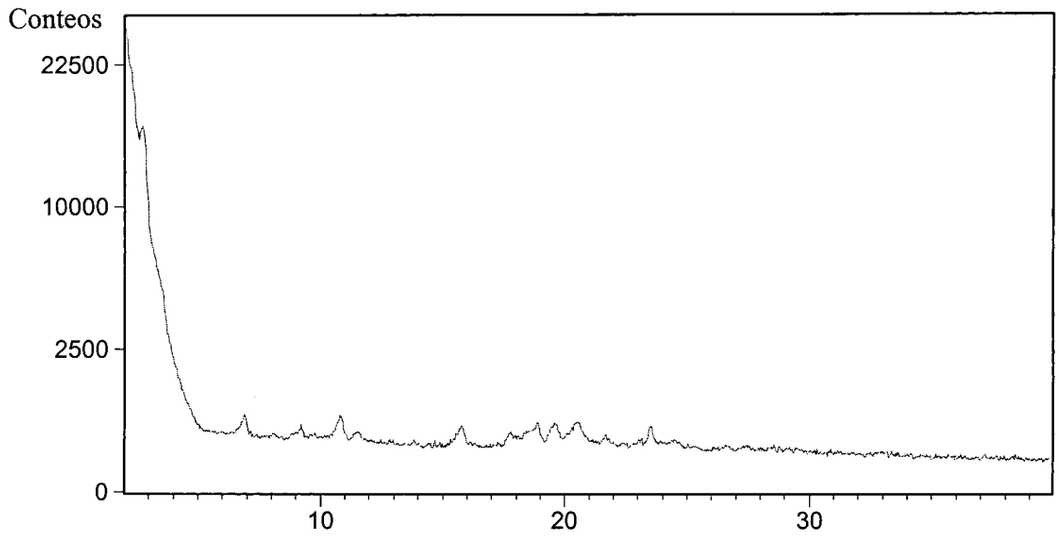


Figura 17

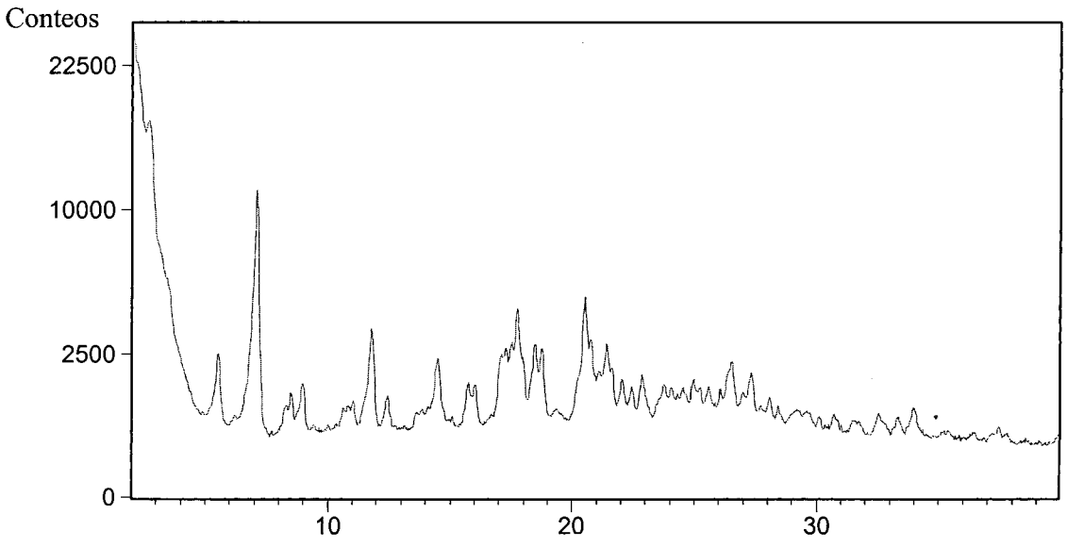


Figura 18

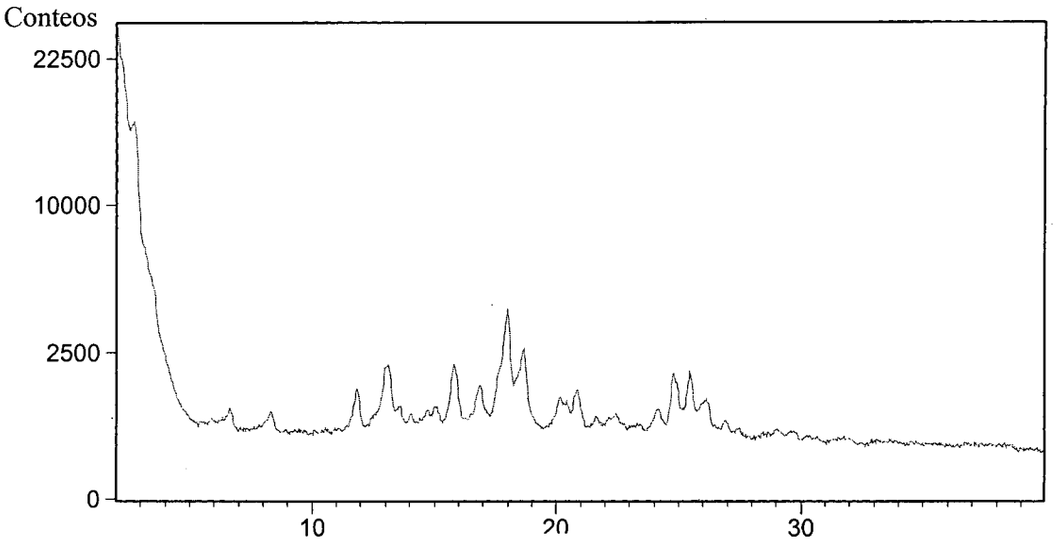


Figura 19

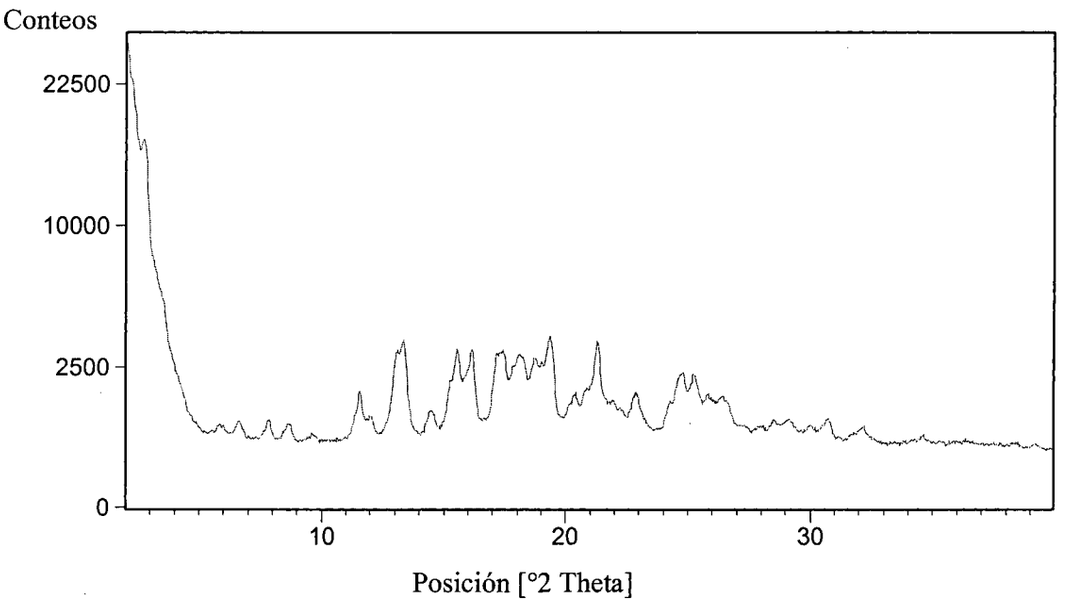


Figura 20

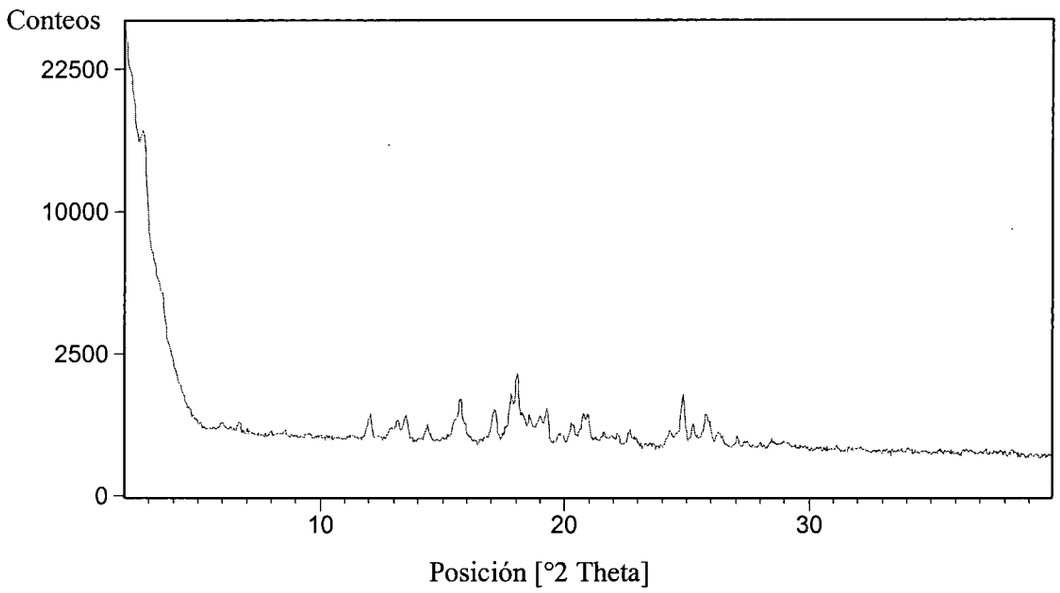


Figura 21

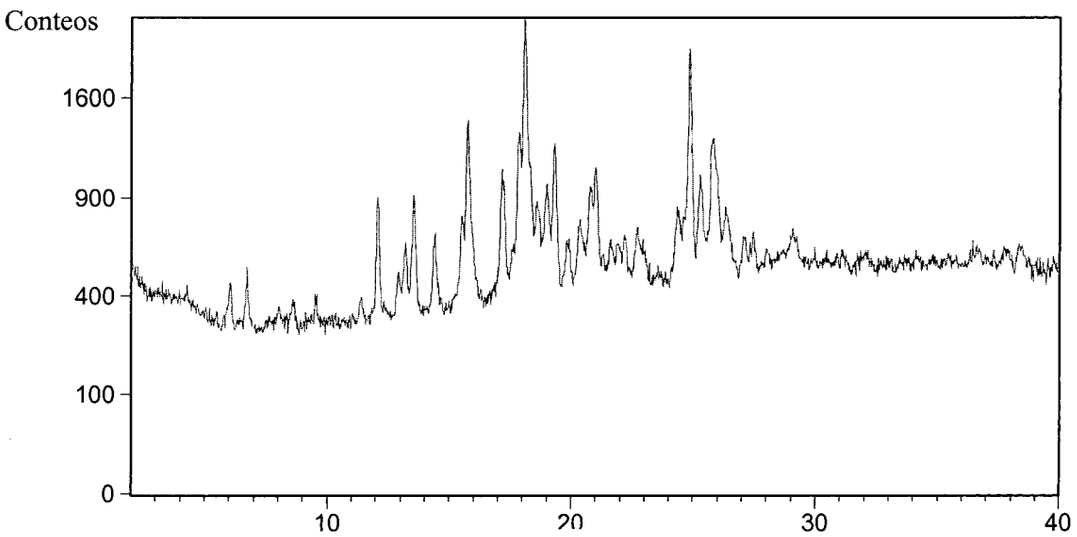


Figura 22

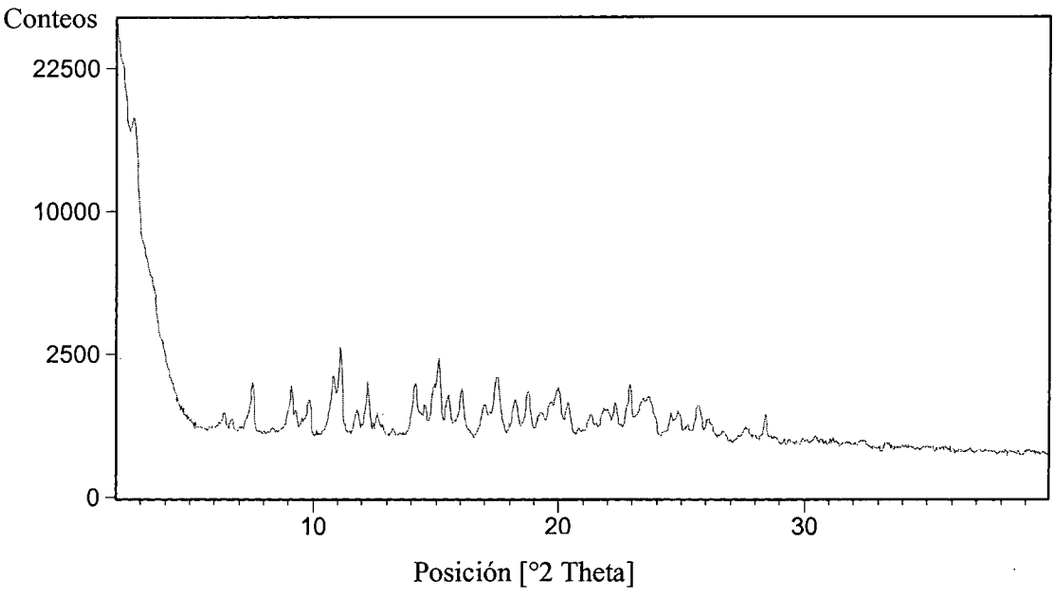


Figura 23

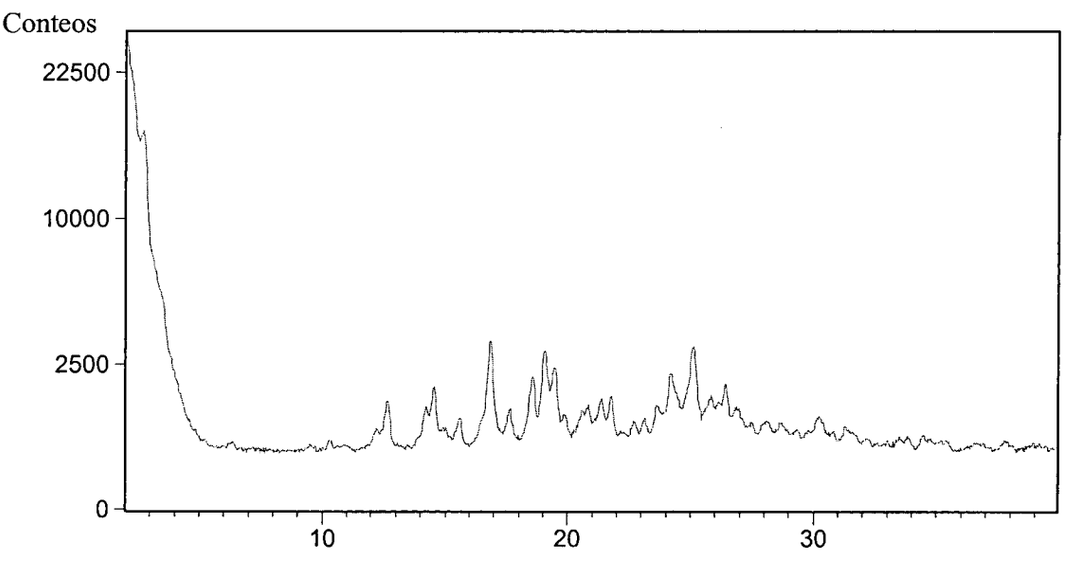


Figura 24

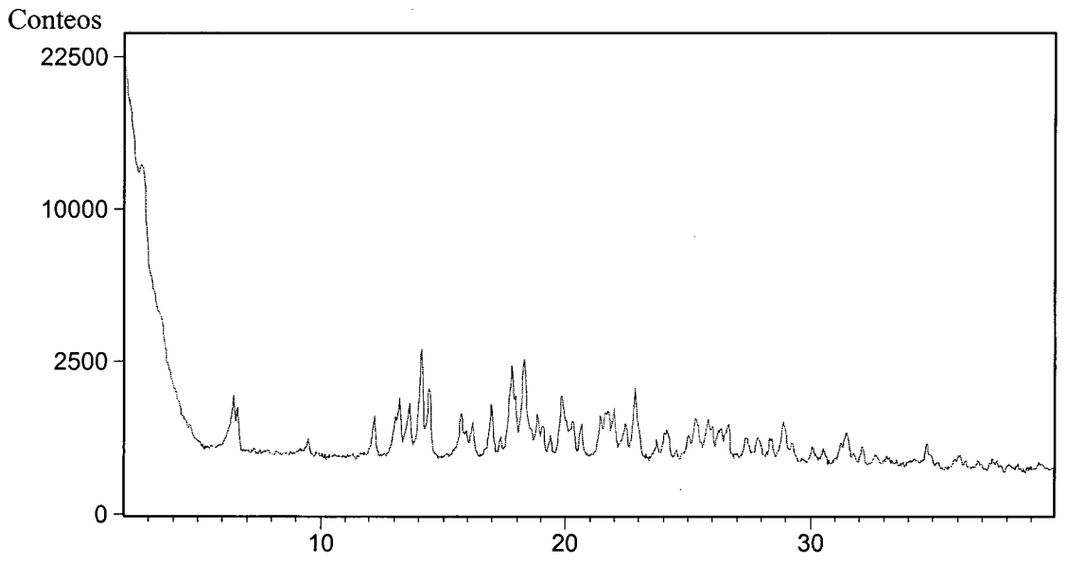


Figura 25

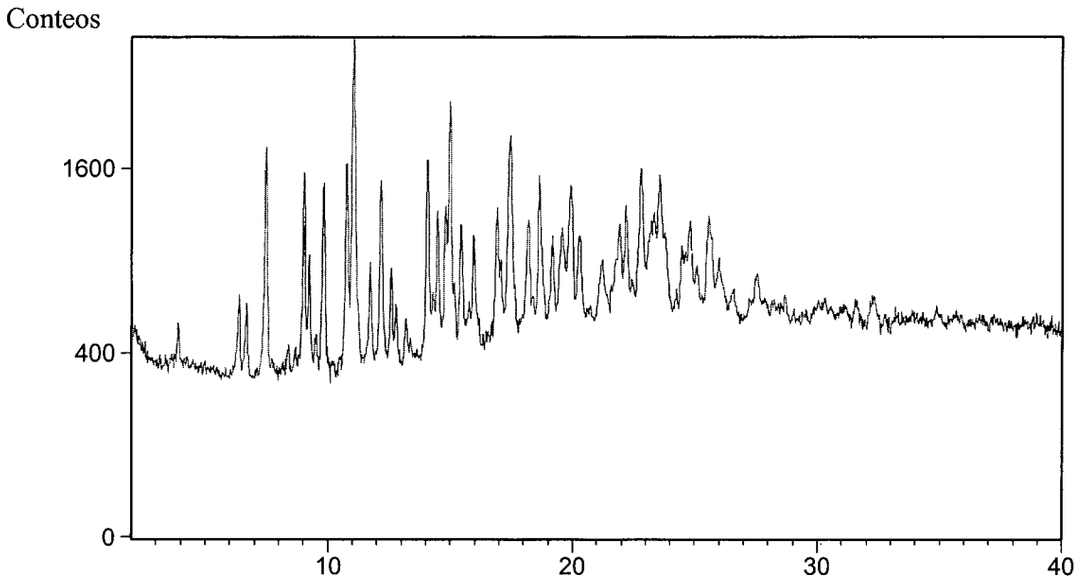
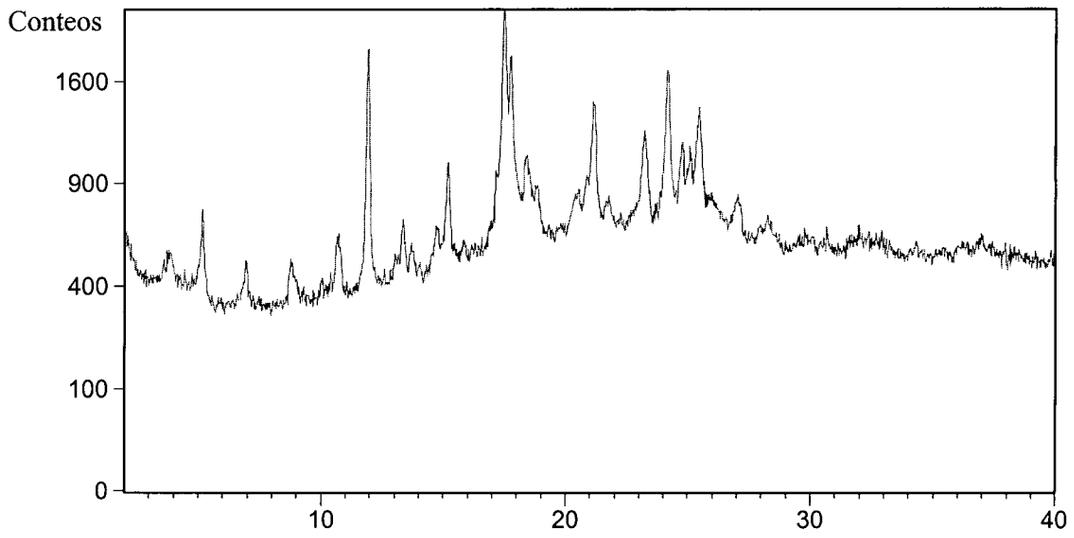
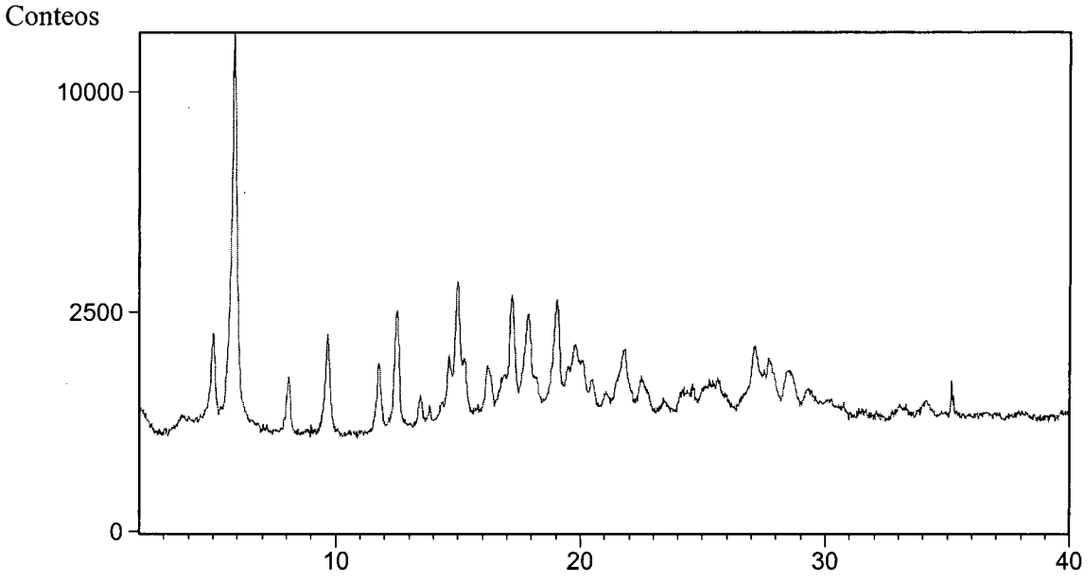


Figura 26



Posición [°2 Theta]

Figura 27



Posición [°2 Theta]

Figura 28

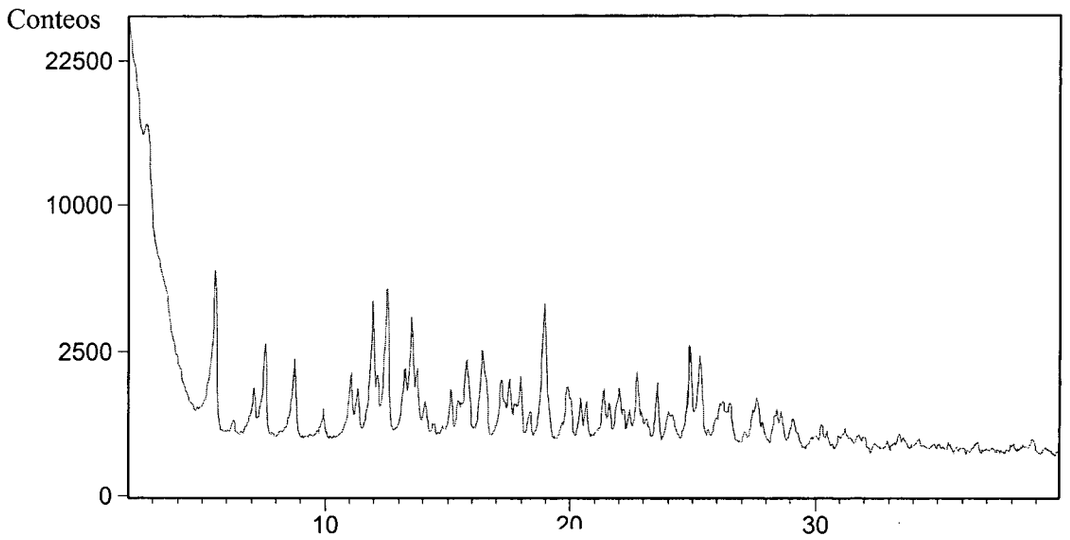


Figura 29

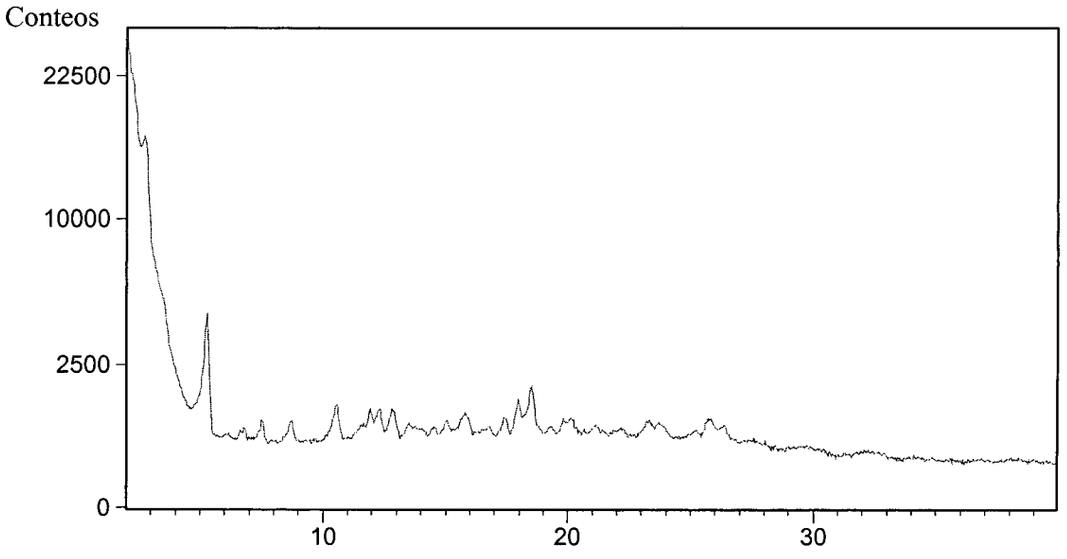


Figura 30

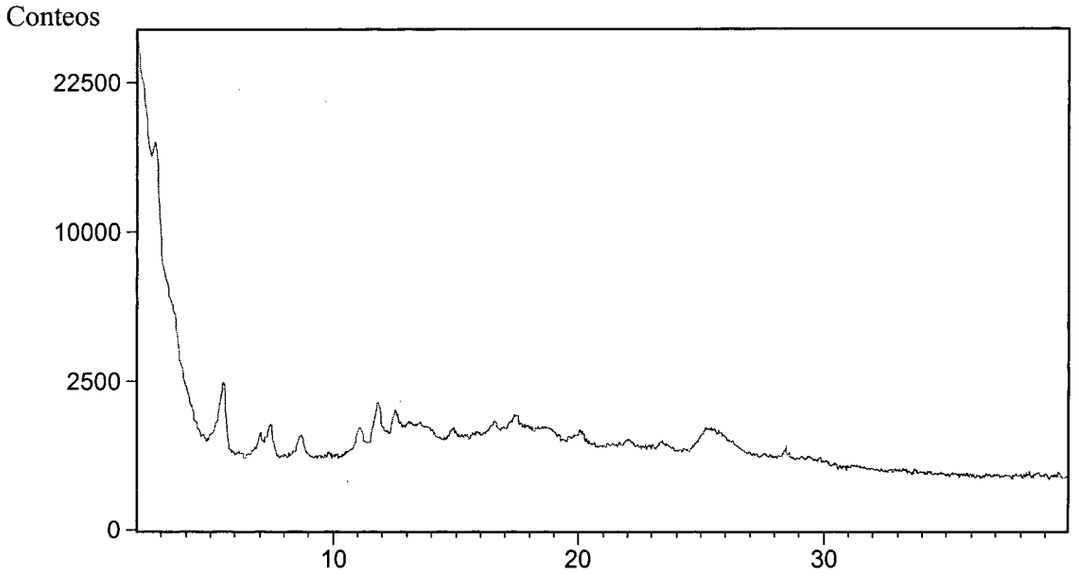


Figura 31

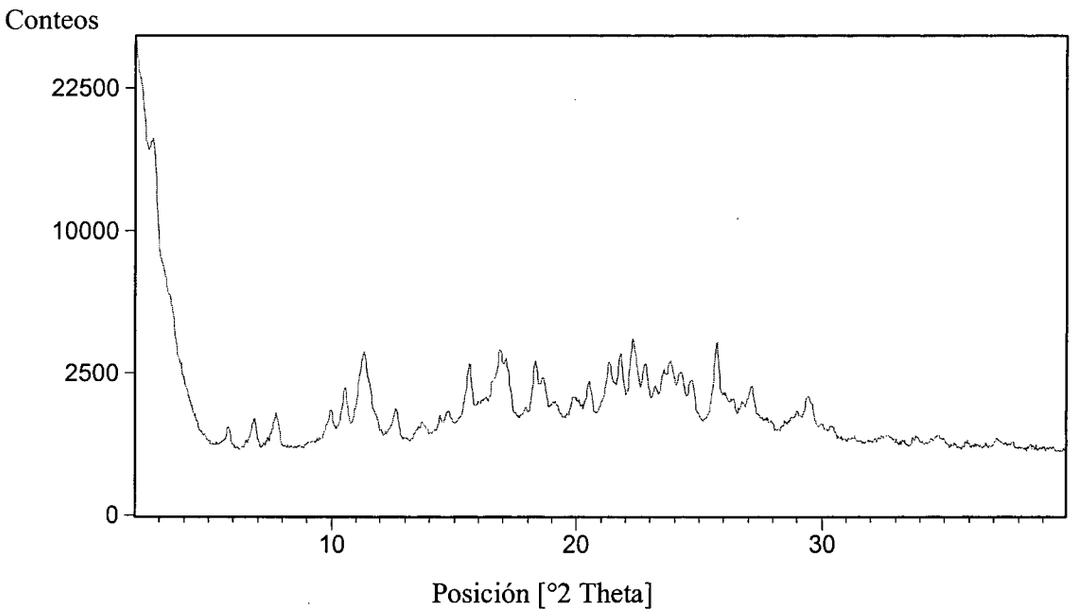


Figura 32

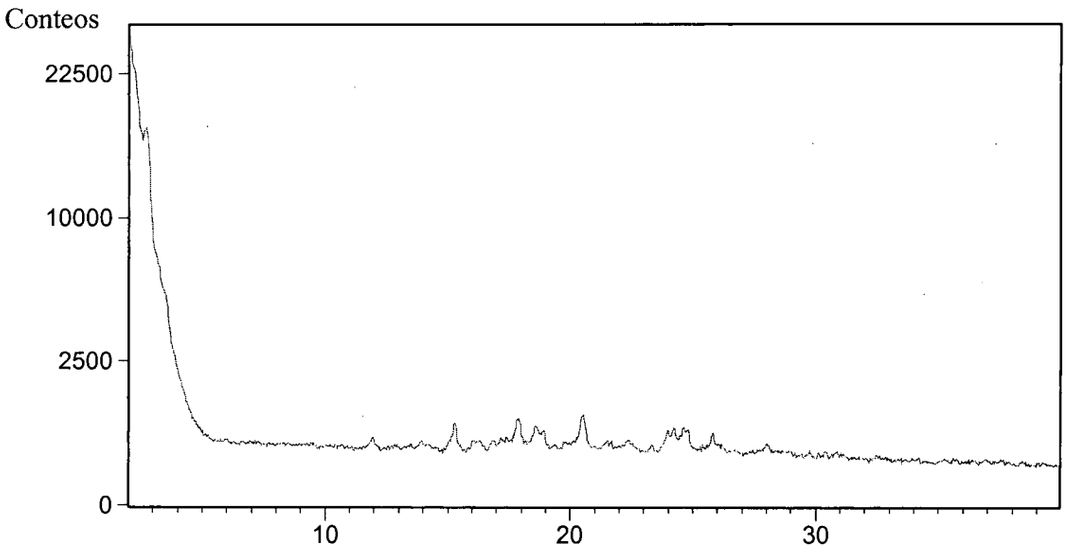


Figura 33

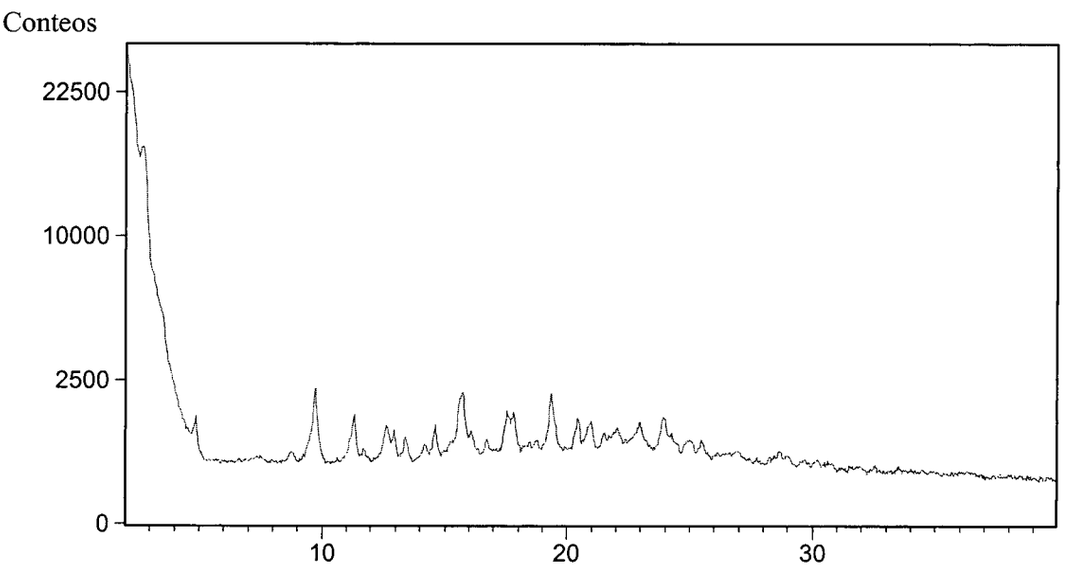


Figura 34

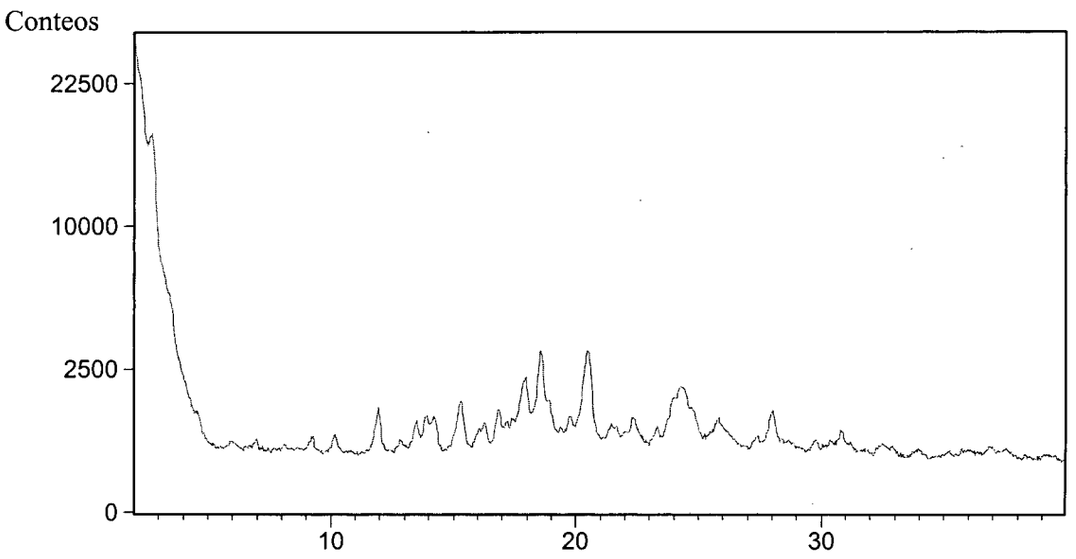


Figura 35

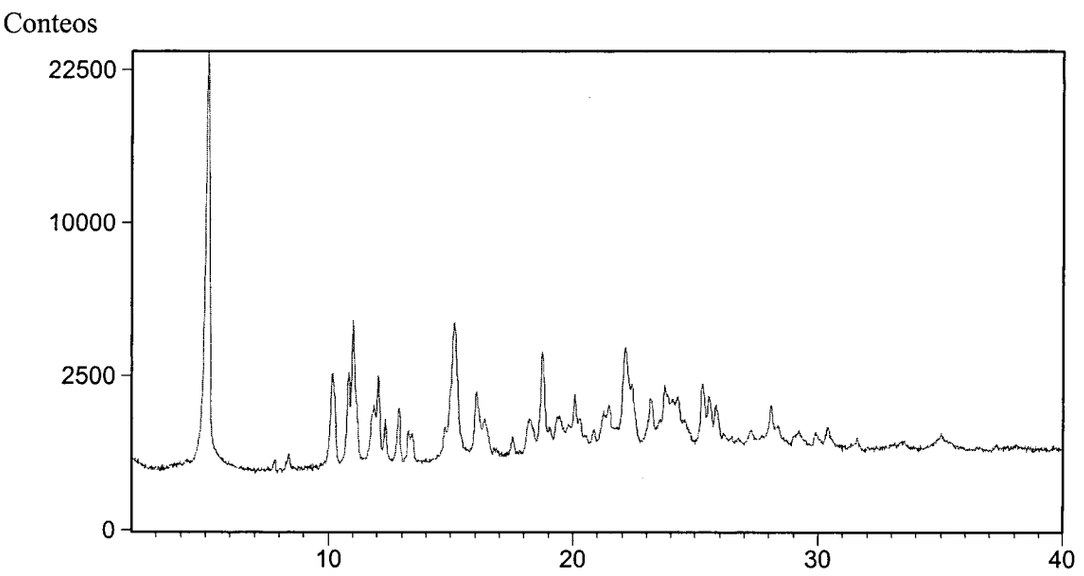


Figura 36

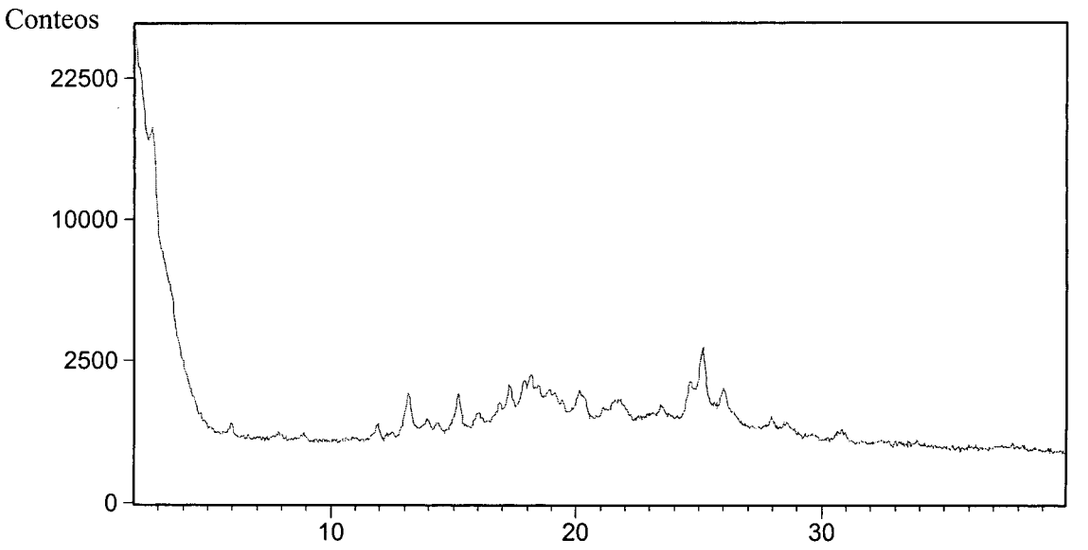


Figura 37

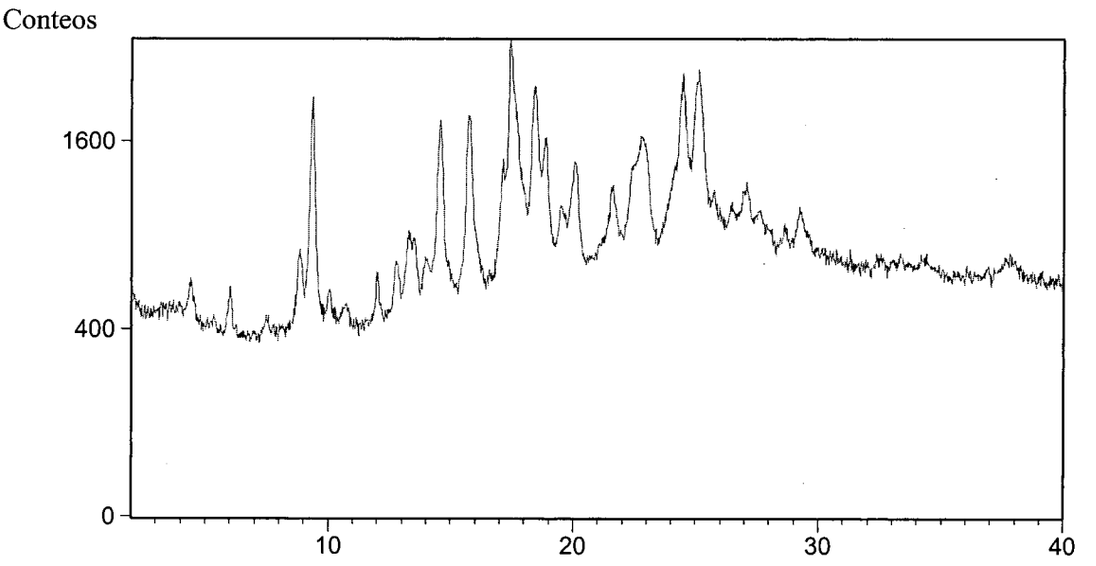


Figura 38

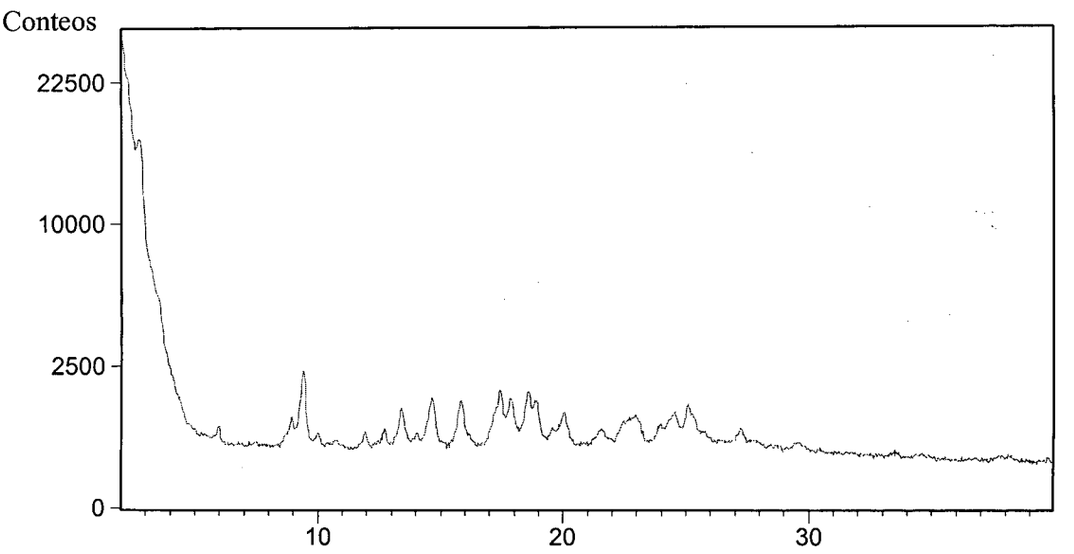


Figura 39

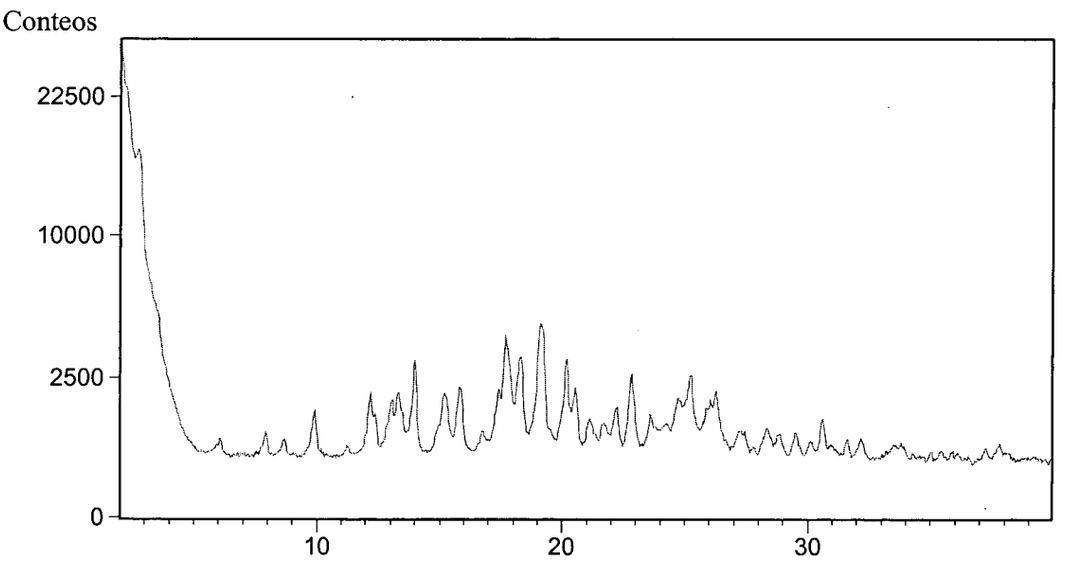
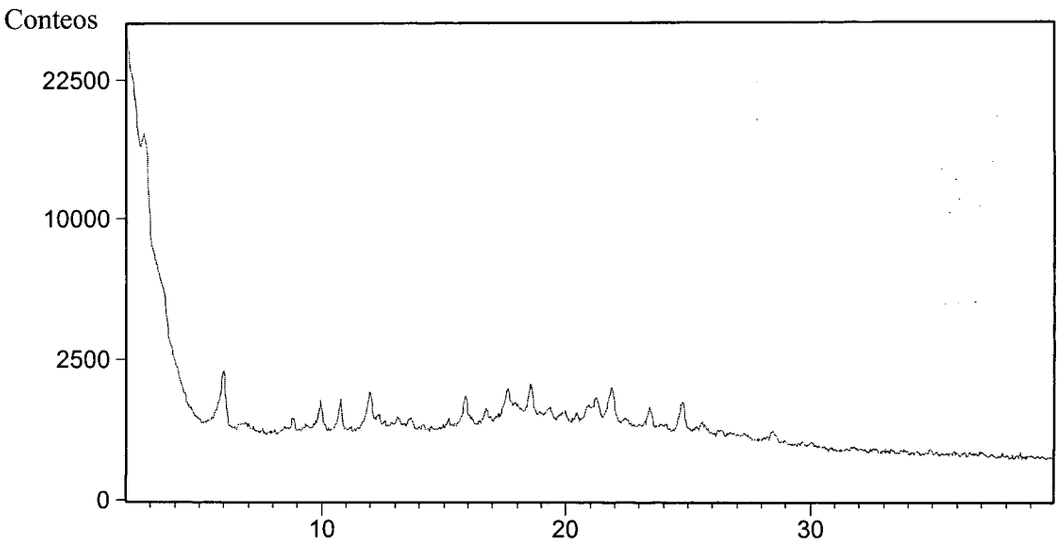
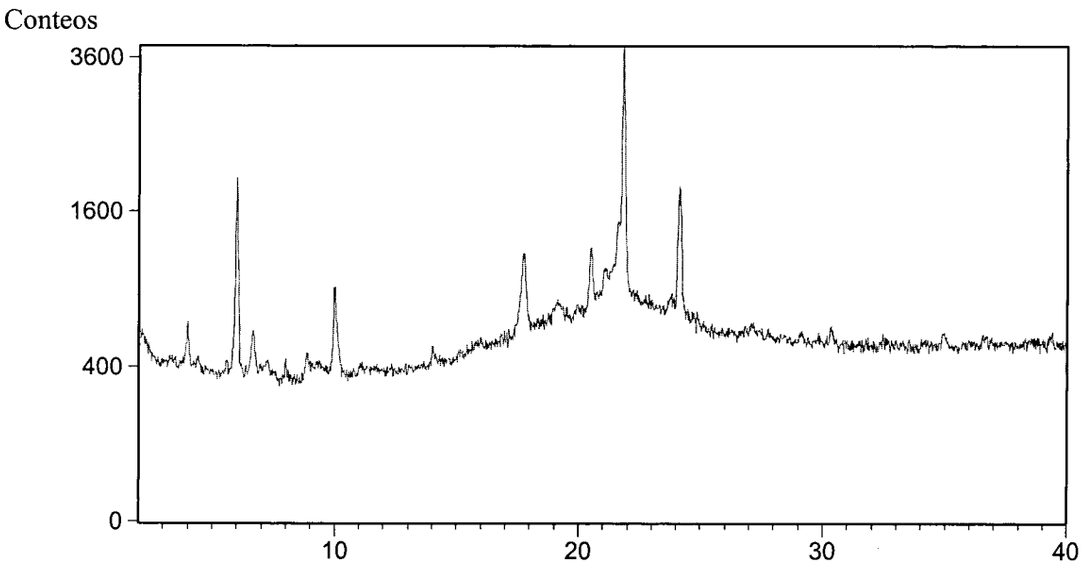


Figura 40



Posición [°2 Theta]
Figura 41



Posición [°2 Theta]
Figura 42

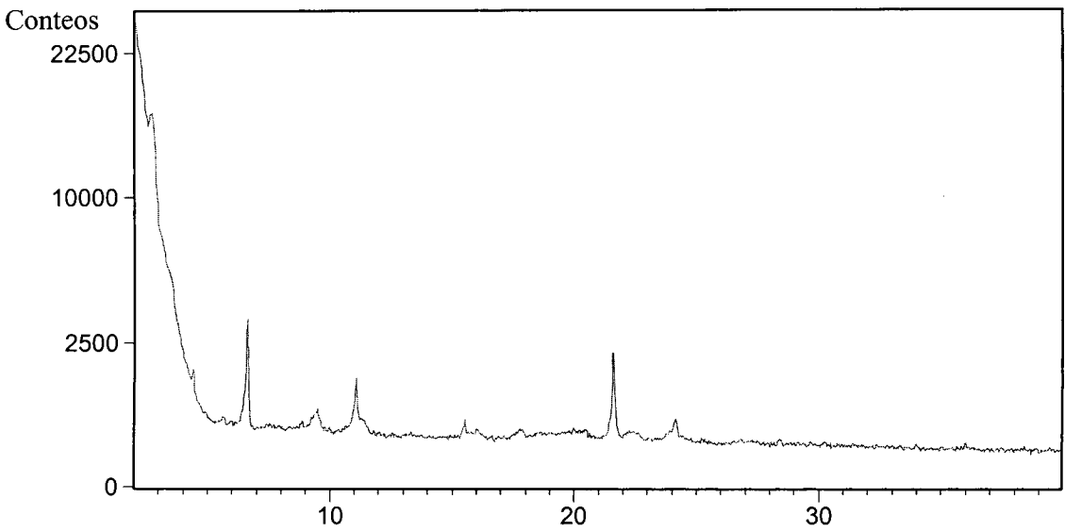


Figura 43

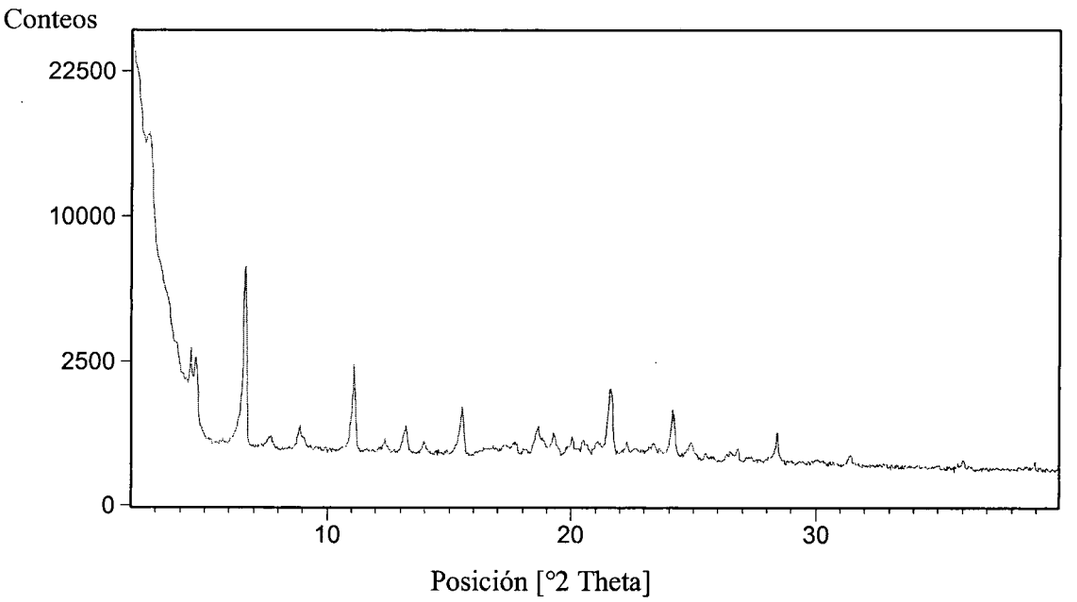


Figura 44

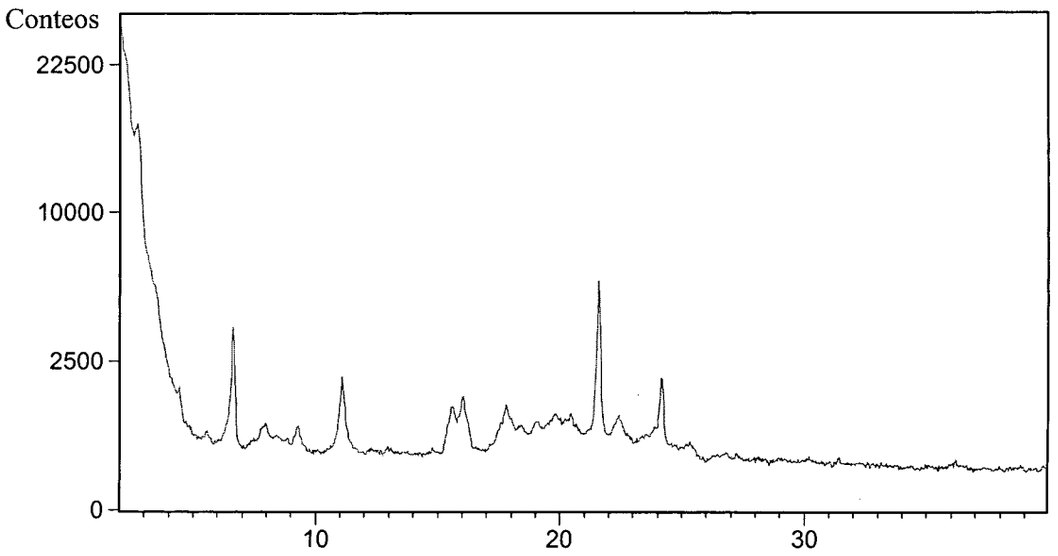


Figura 45

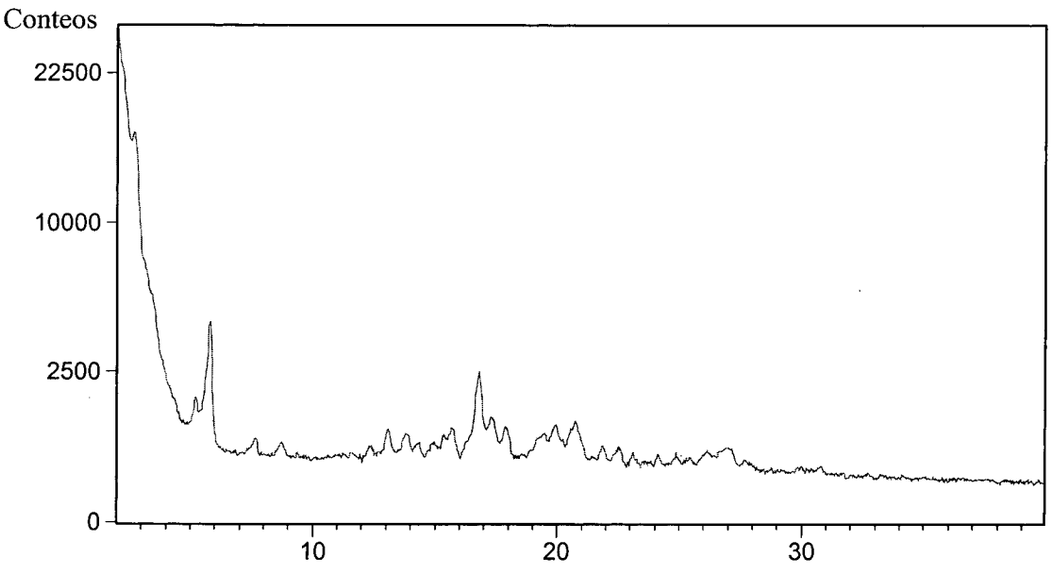


Figura 46

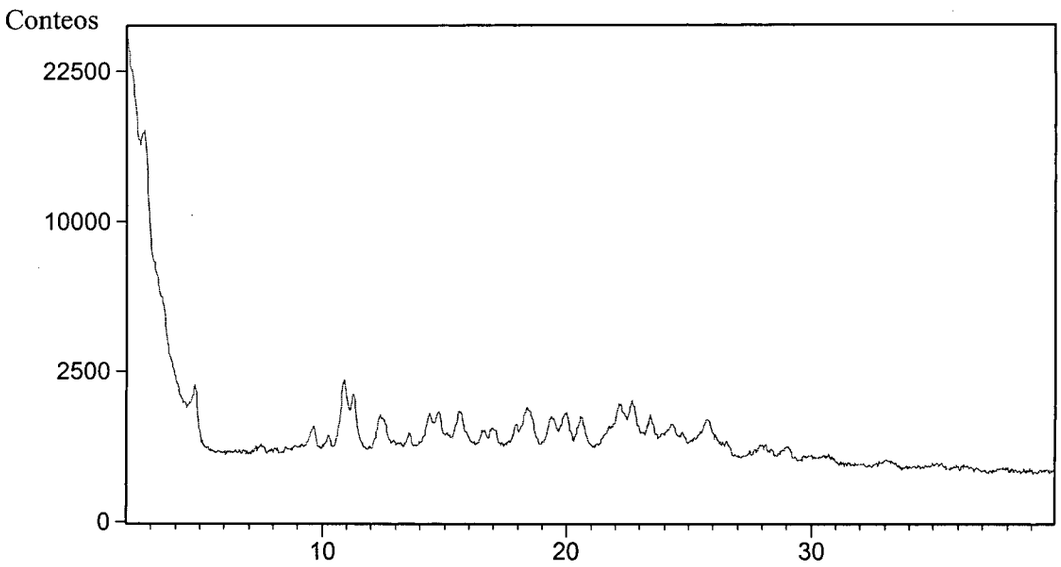


Figura 47

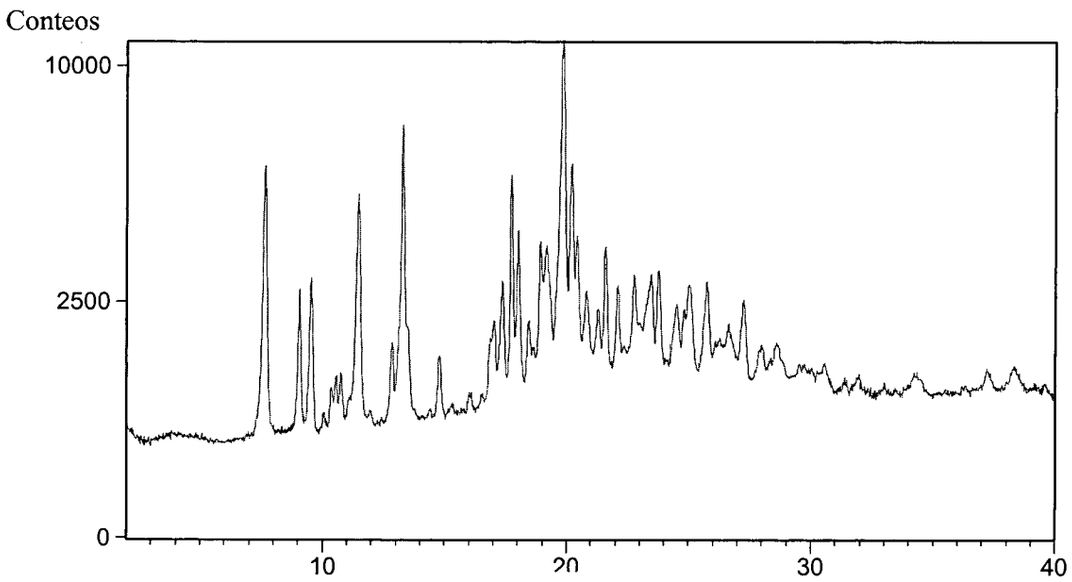


Figura 48

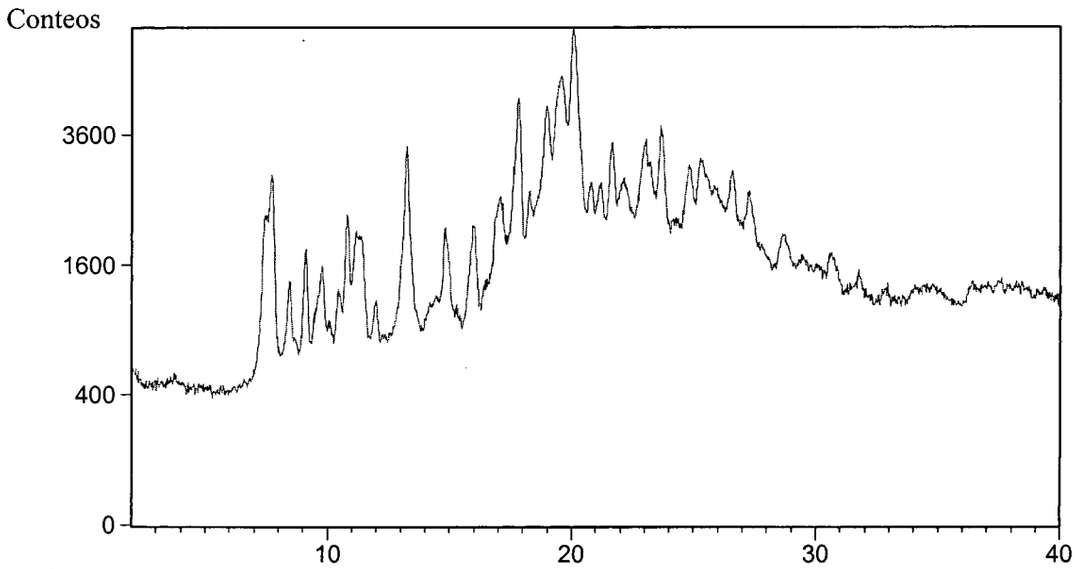


Figura 49

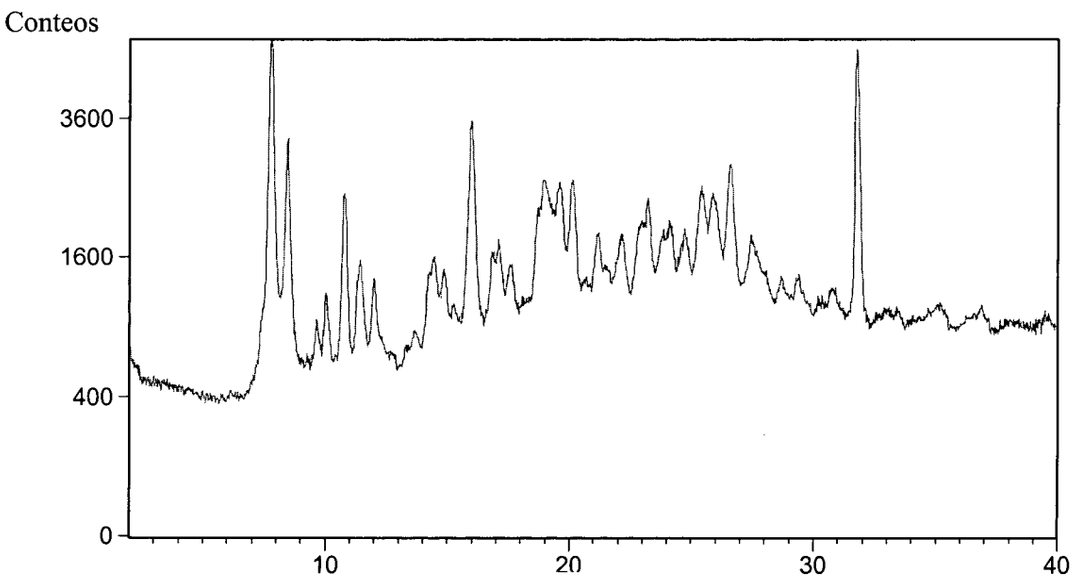


Figura 50

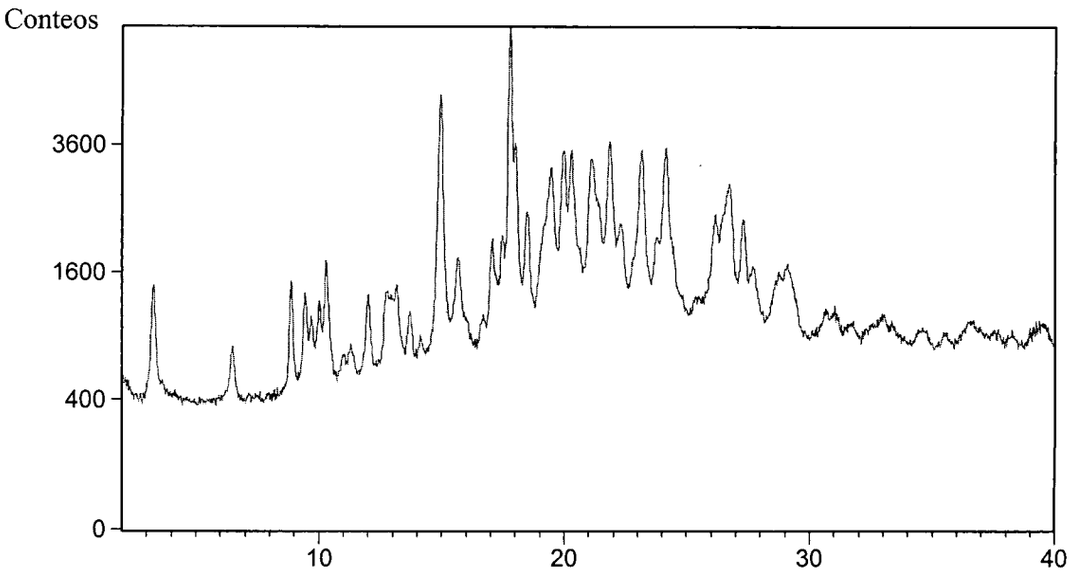


Figura 51

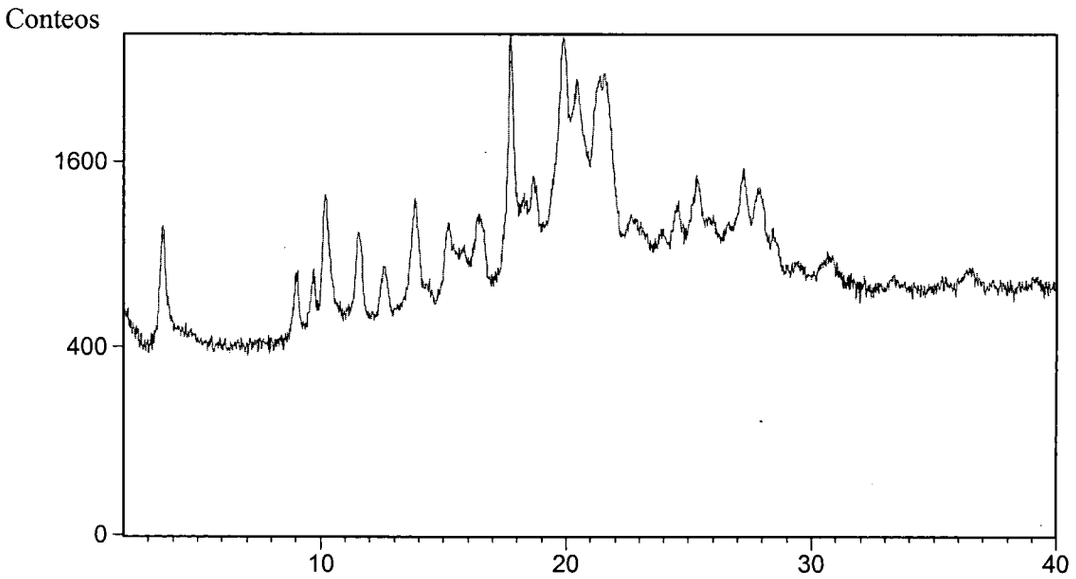


Figura 52

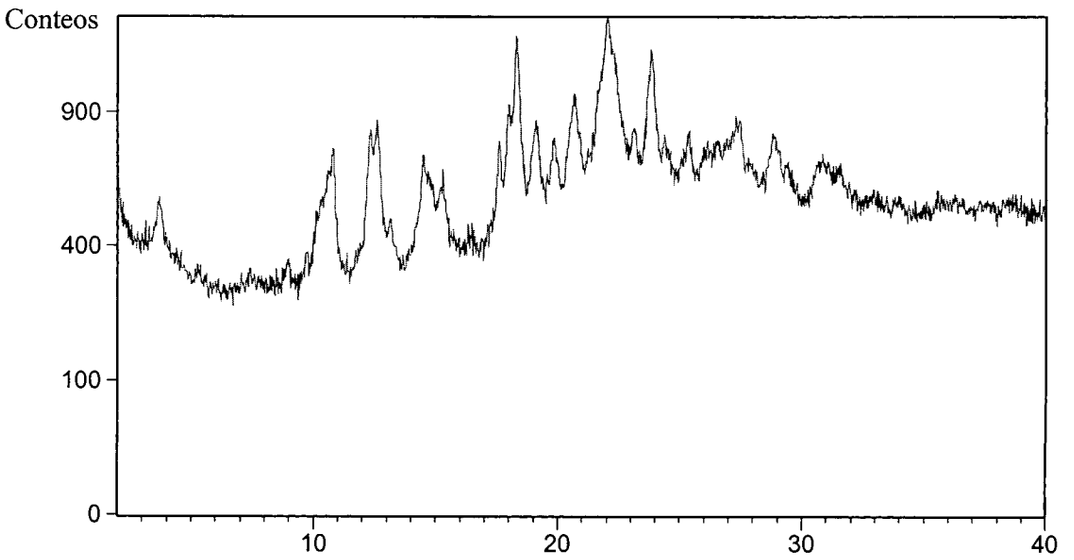


Figura 53

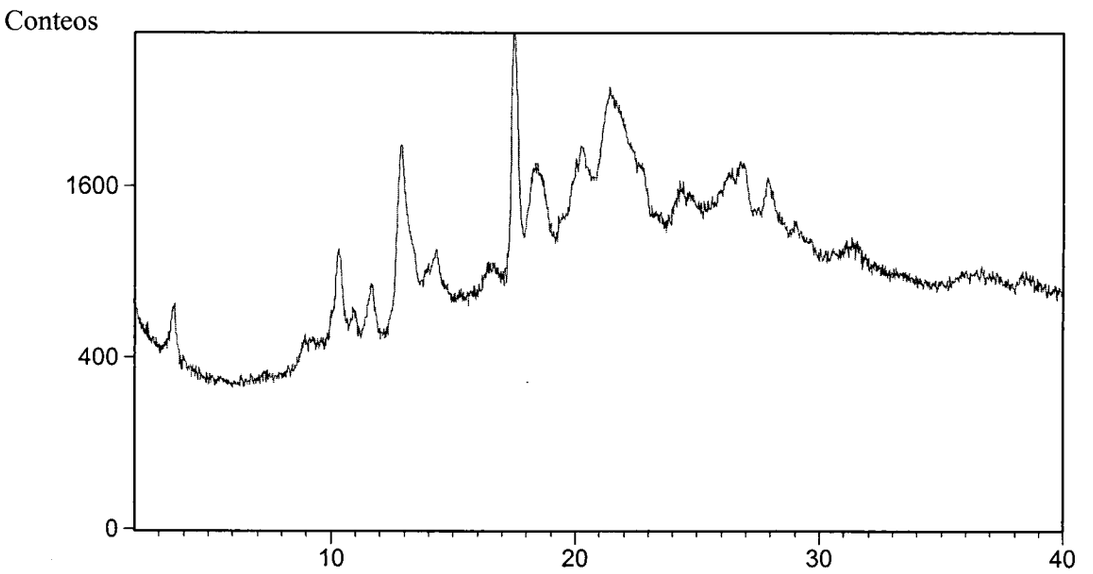


Figura 54

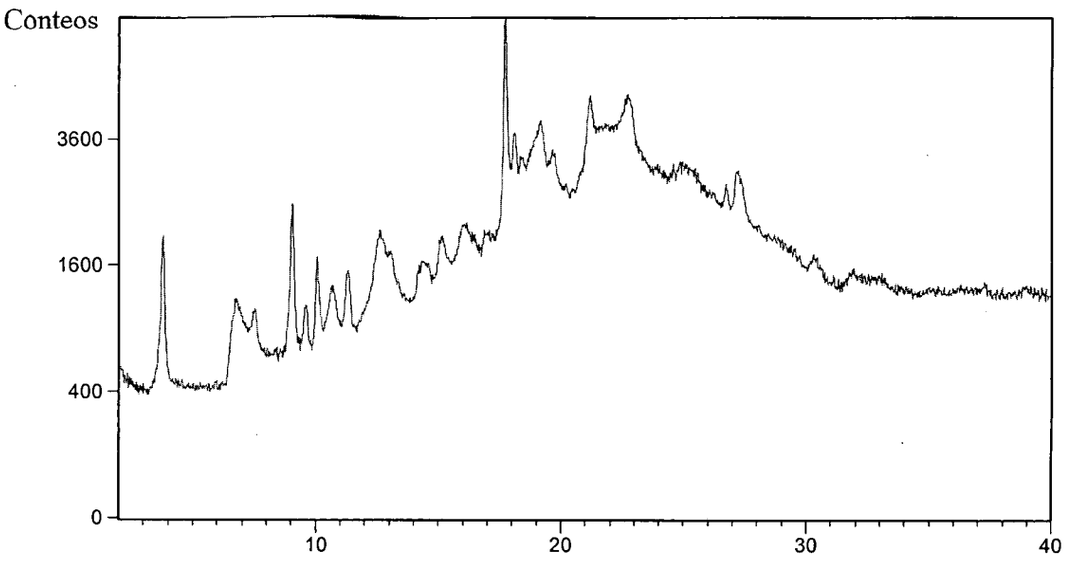


Figura 55

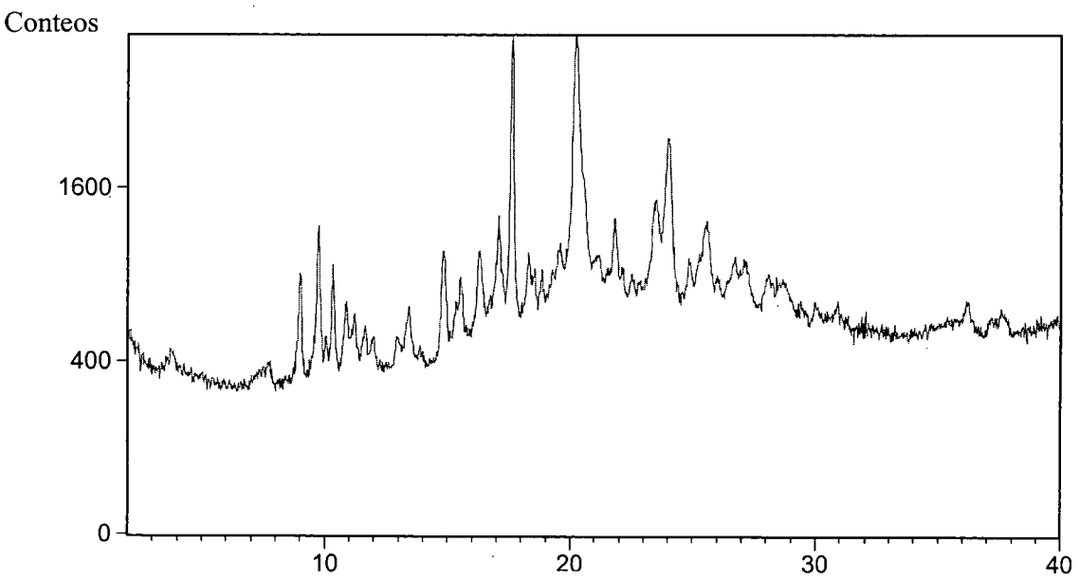


Figura 56

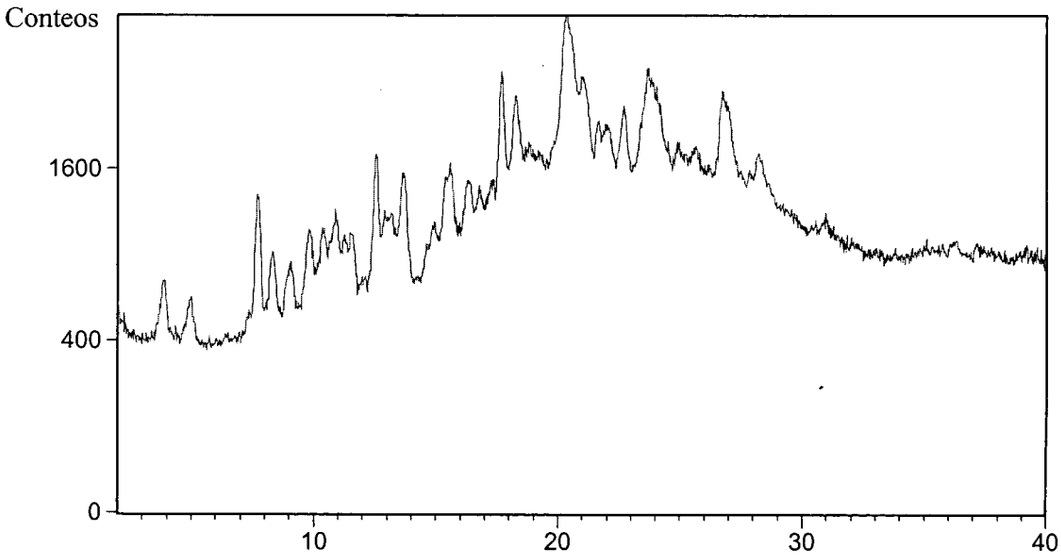


Figura 57

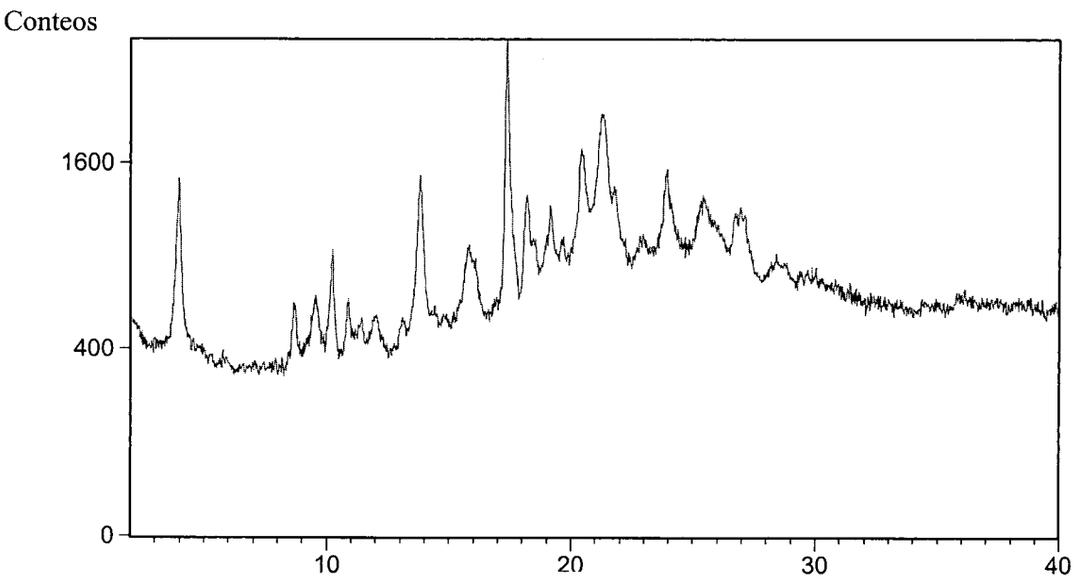


Figura 58

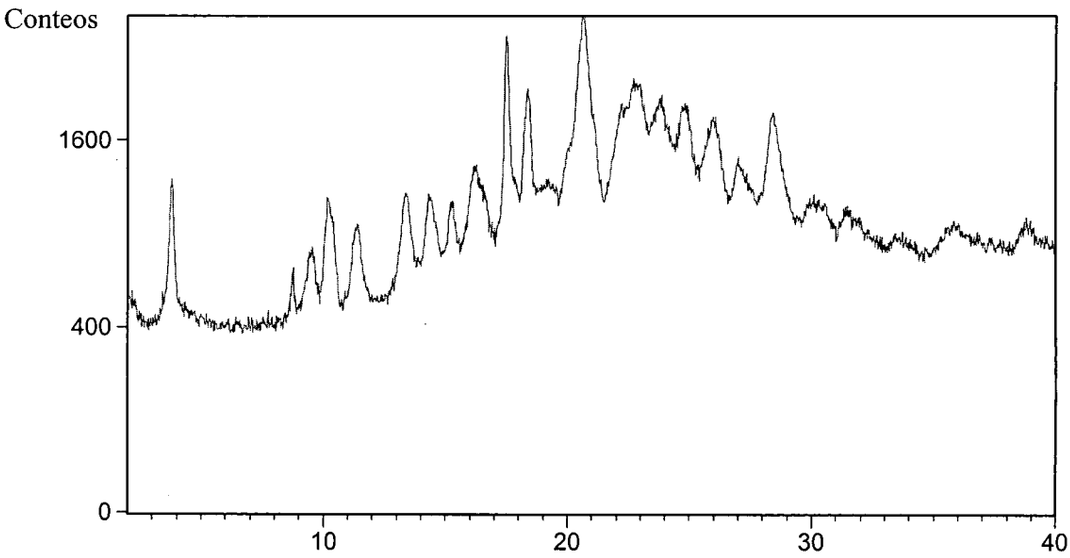


Figura 59

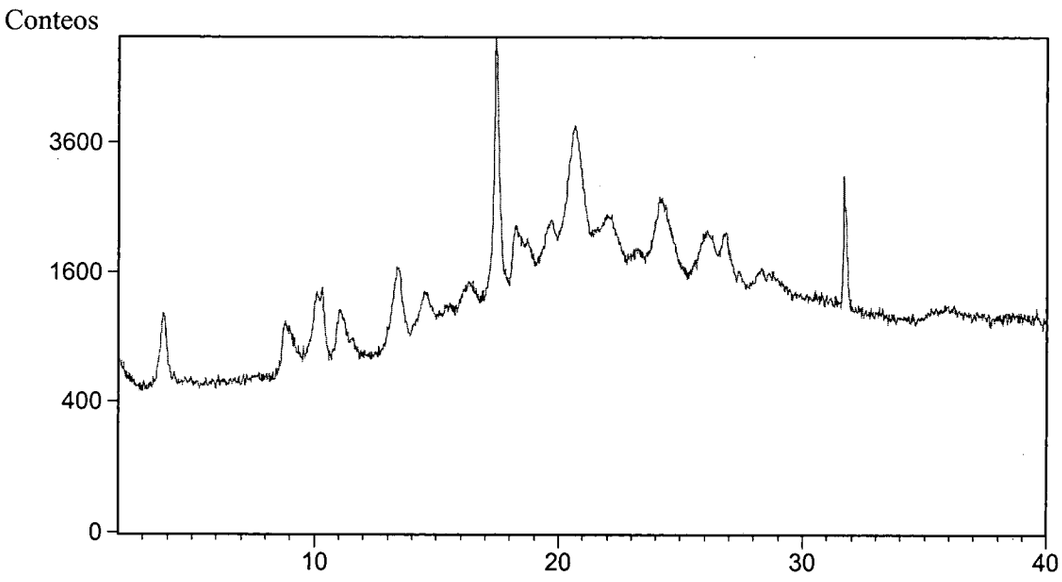


Figura 60

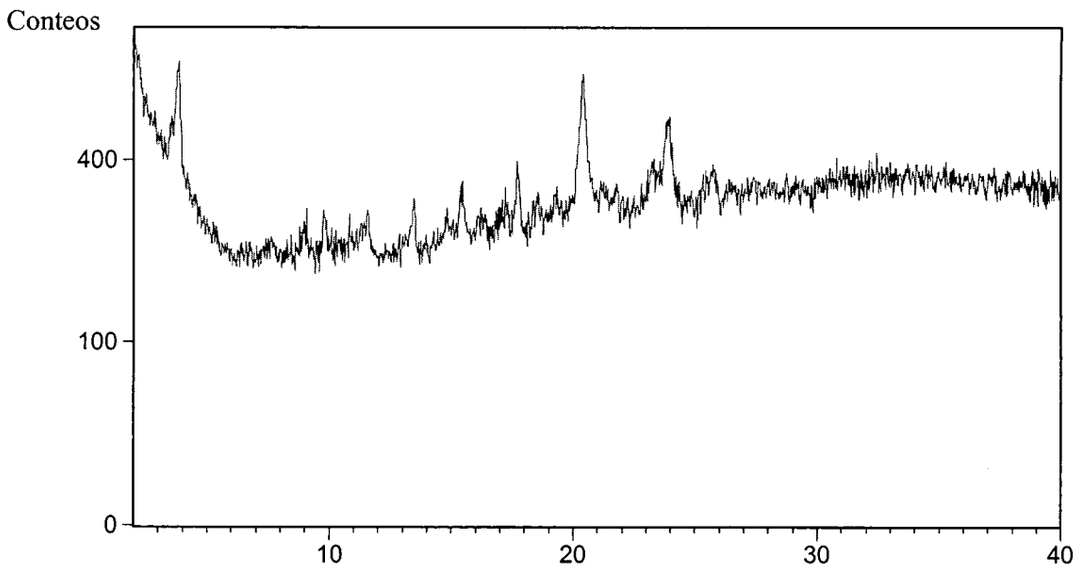


Figura 61

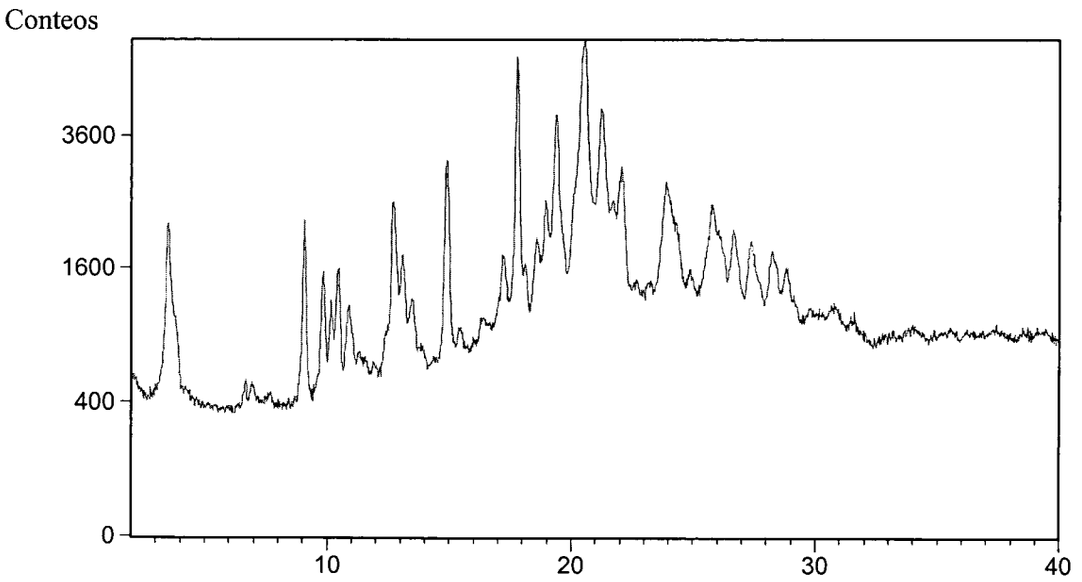


Figura 62

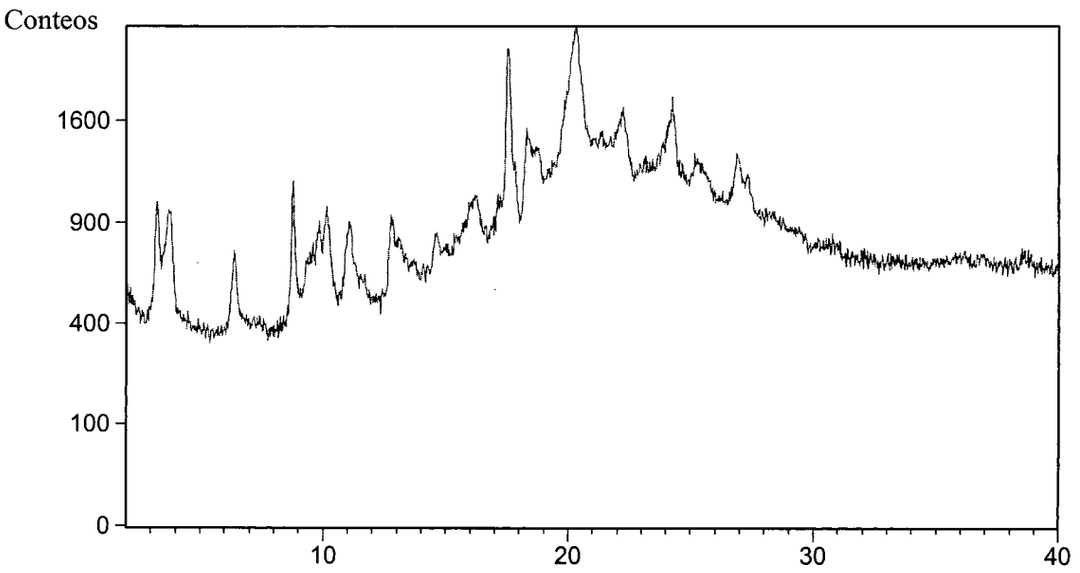


Figura 63

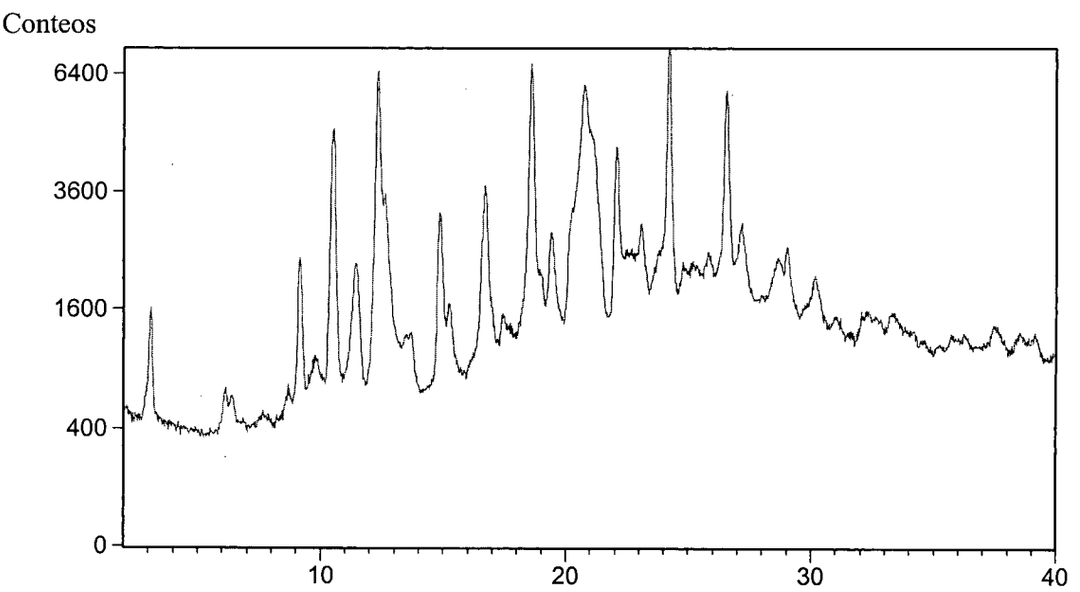


Figura 64

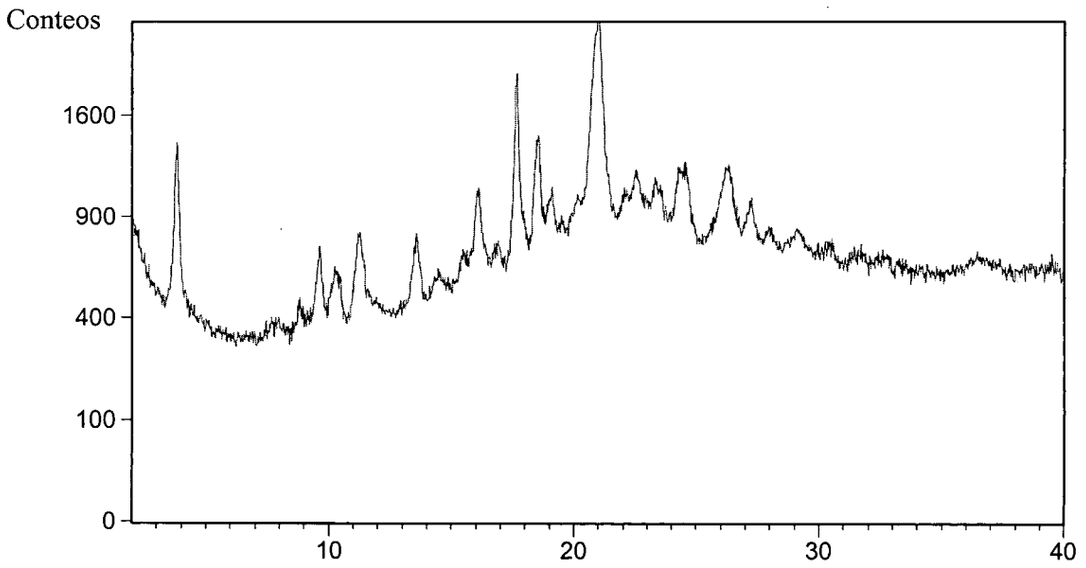


Figura 65

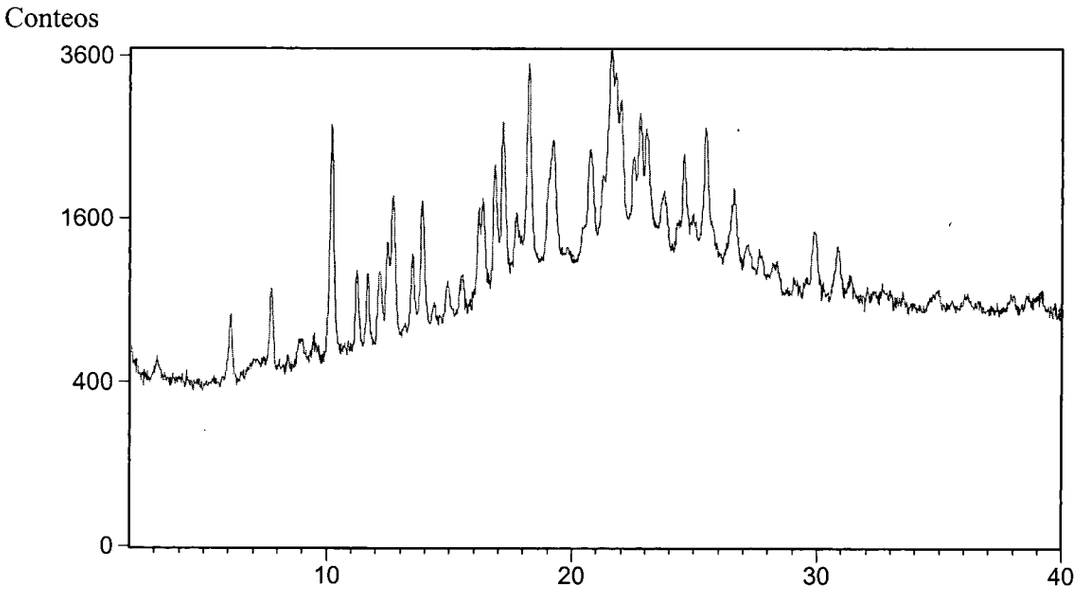


Figura 66

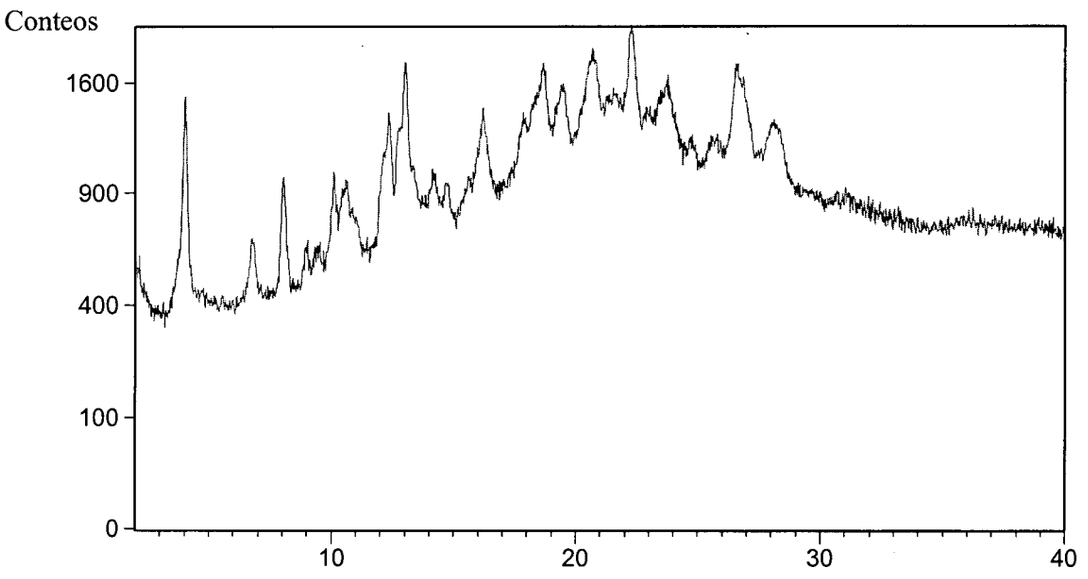


Figura 67

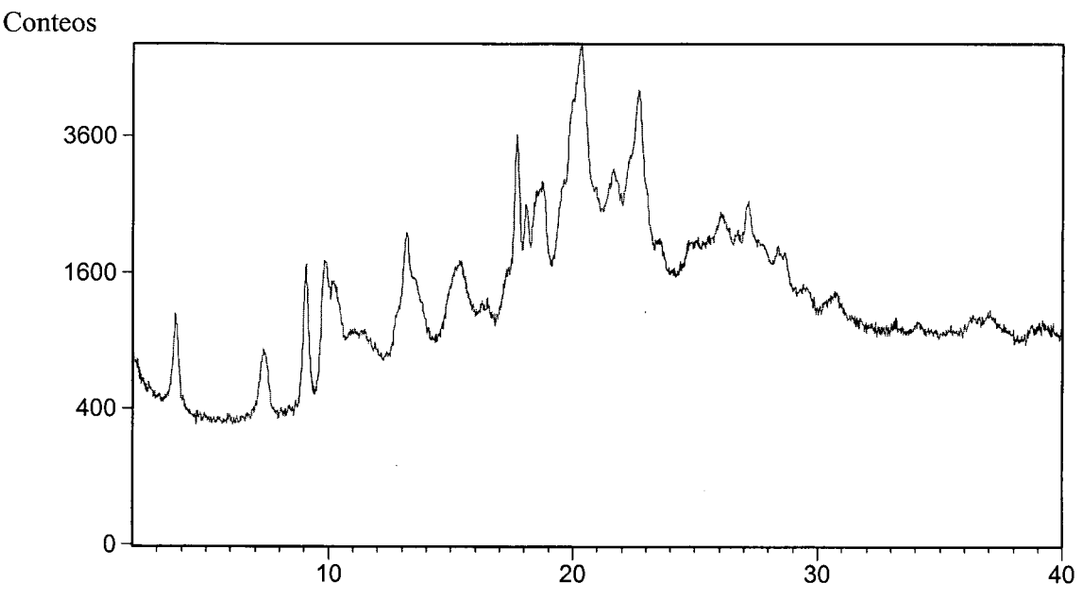


Figura 68

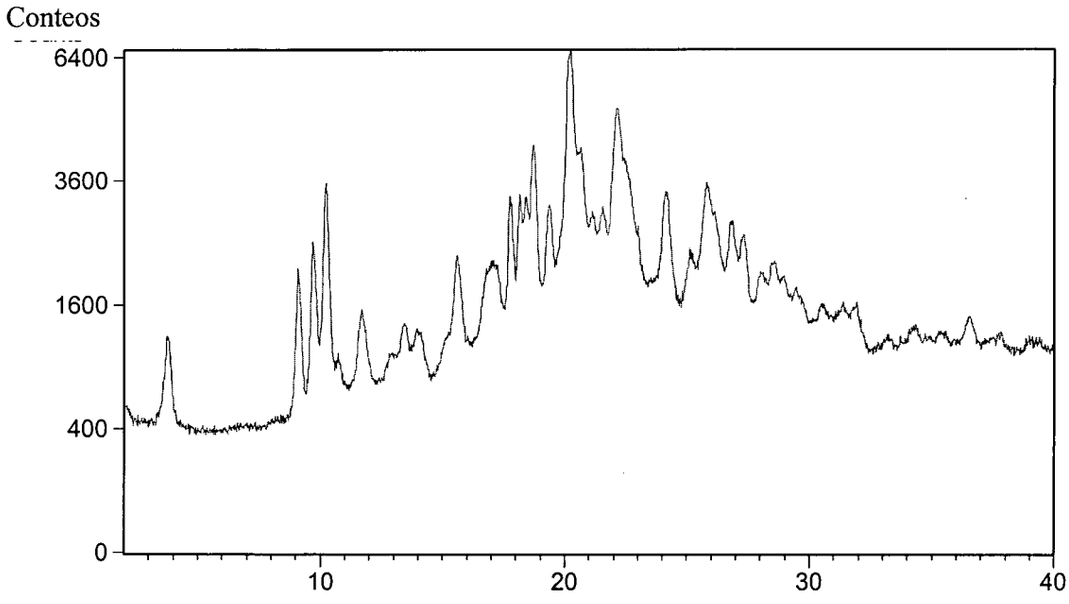


Figura 69

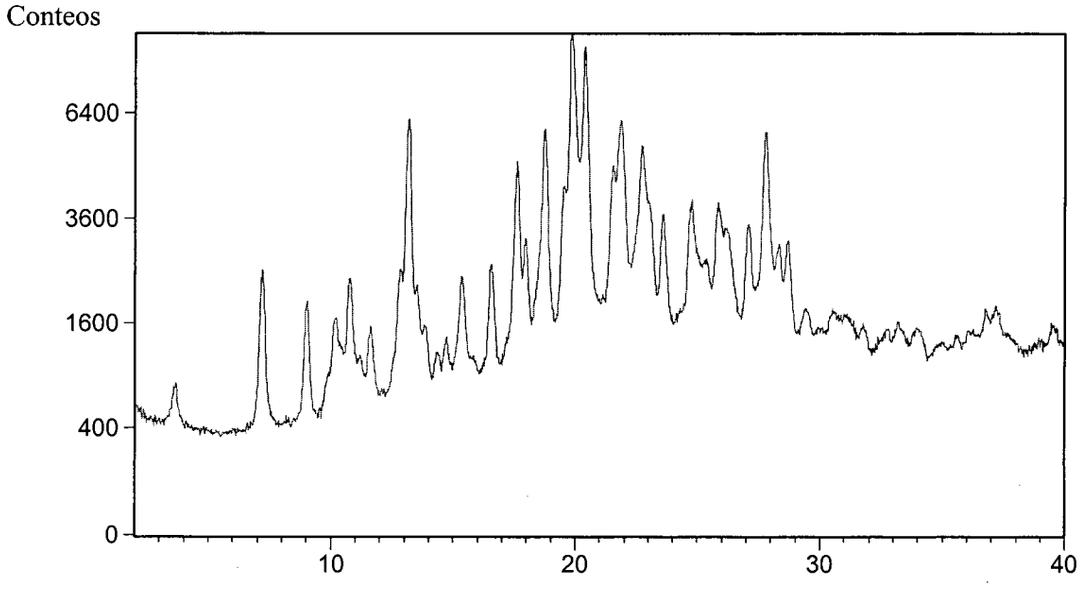


Figura 70

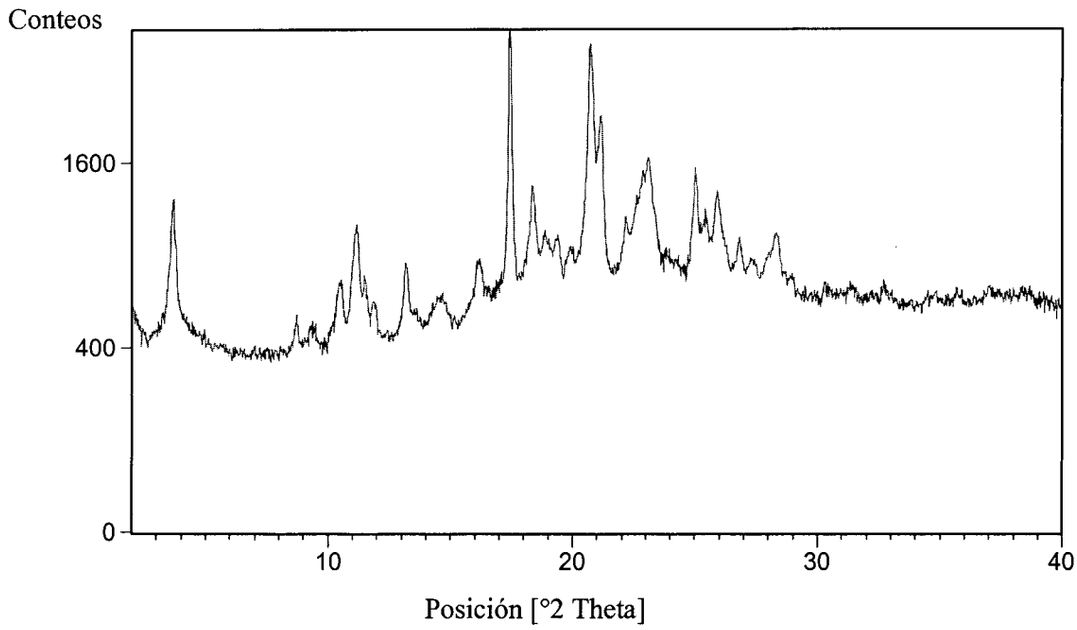


Figura 71

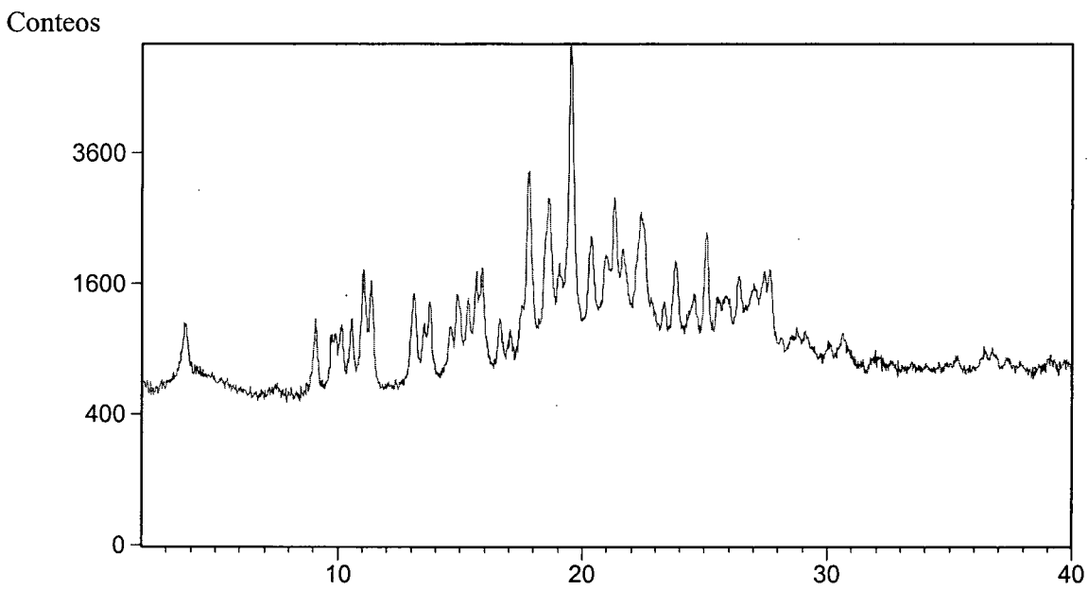


Figura 72

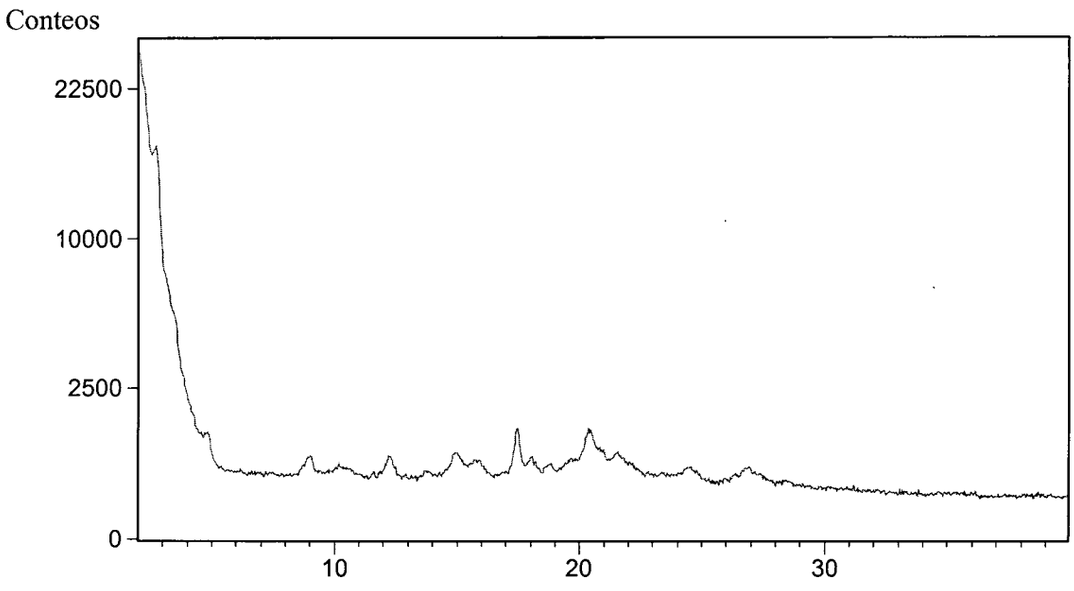


Figura 73

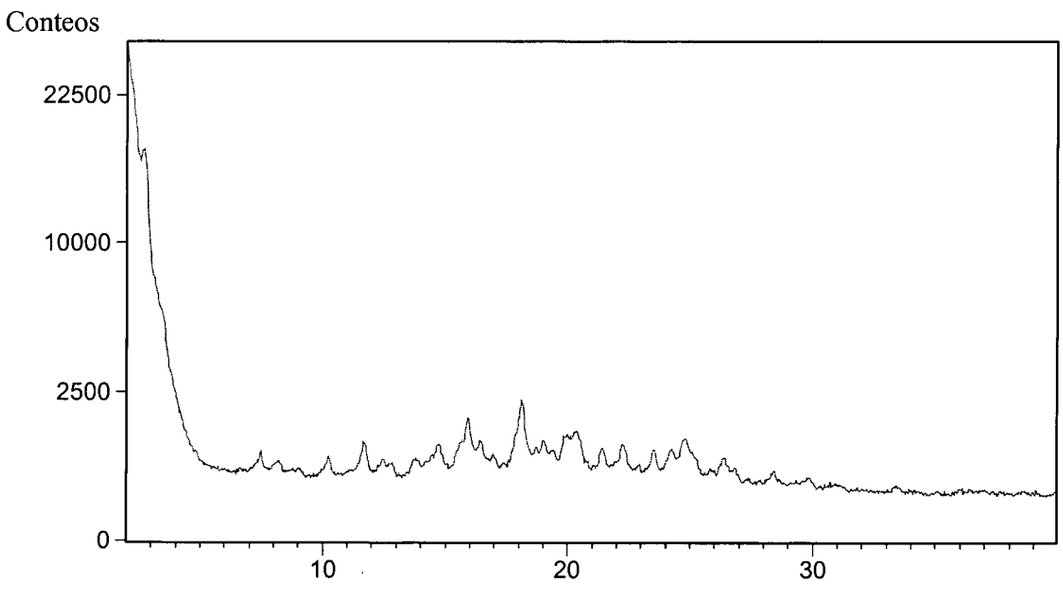


Figura 74

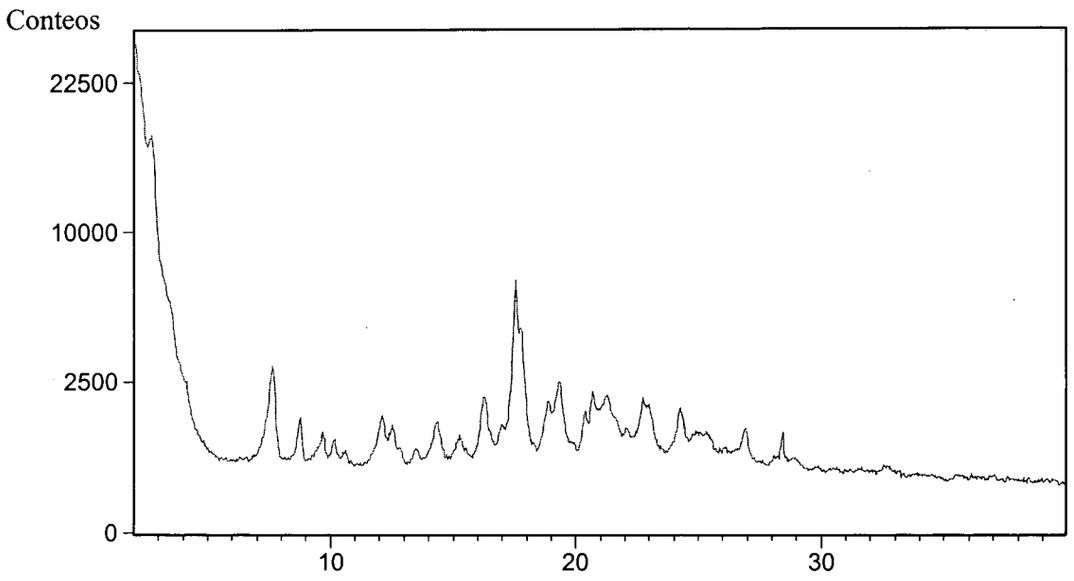
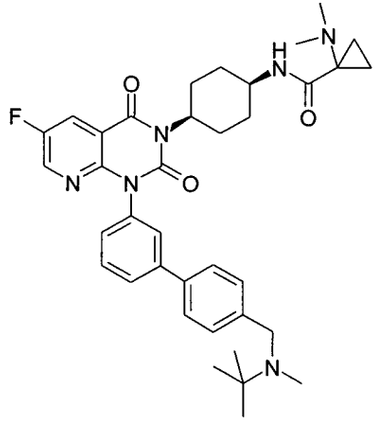
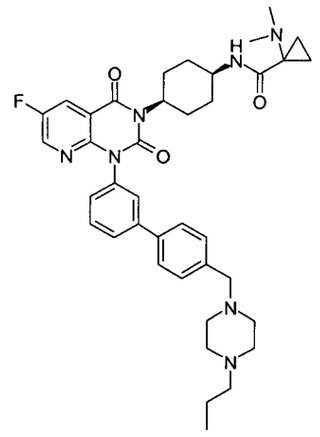
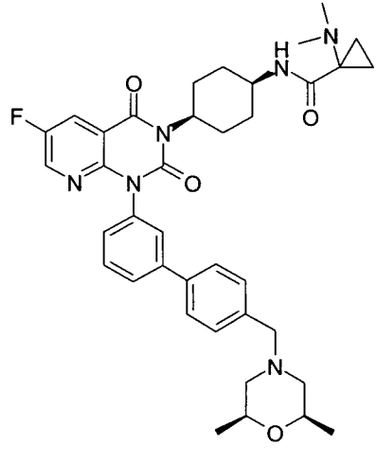


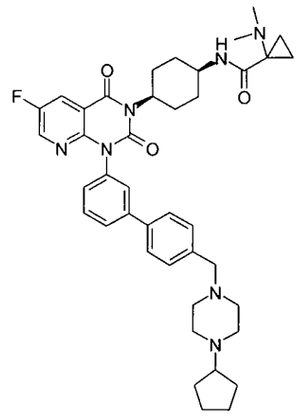
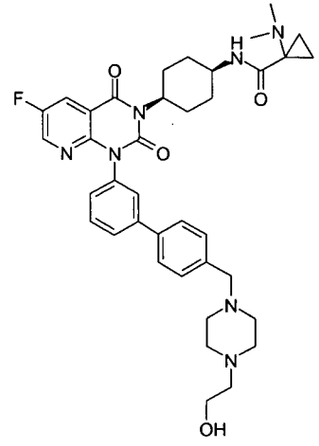
Figura 75

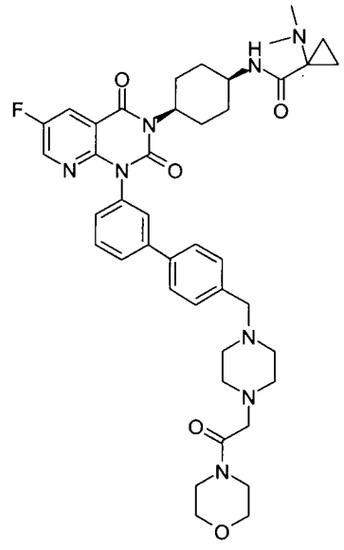
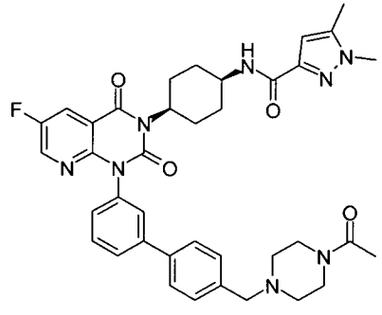
Los siguientes compuestos (Tabla 5) fueron preparados de una manera similar usando una metodología similar a la descrita anteriormente en el Ejemplo 51.

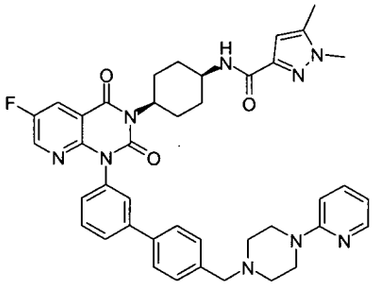
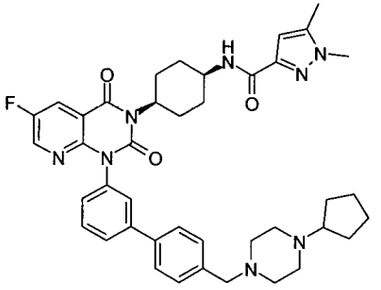
Tabla 5

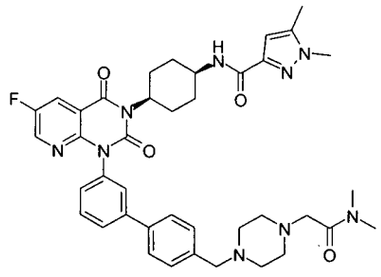
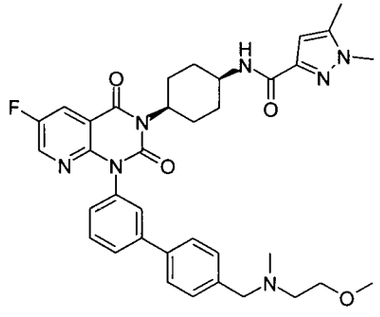
Número del Ejemplo	Química	Nombre	NMR	M+H
207		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[*tert*–butil(metil)amino]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1–(dimetilamino)ciclopropano carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.23 – 9.05 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 3.1, 7.4 Hz, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 4H), 7.68 – 7.61 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.24 – 3.65 (m, 10H), 2.60 – 2.53 (m, 4H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.63 – 1.50 (m, 3H), 1.48 – 1.42 (m, 9H), 1.42 – 1.29 (m, 4H). Otras resonancias oscurecidas por el pico de agua.	641

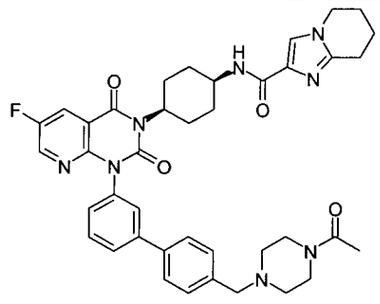
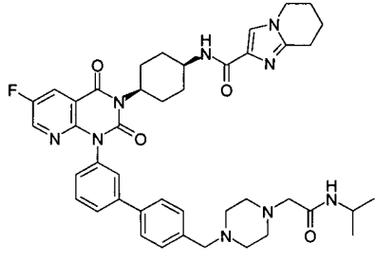
208		1–(dimetilamino)–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–{4'–[(4–propilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}ciclopropano carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.16 – 2.91 (m, 6H), 2.84 – 2.64 (m, 6H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.69 – 1.29 (m, 10H), 0.90 (t, J = 8.1 Hz, 4H). Otras resonancias oscurecidas por el pico de DMSO.	682
209		1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[(2*R*,6*S*)–2,6–dimetilmorfolin–4–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropano carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 – 8.57 (m, 1H), 8.35 – 8.29 (m, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 3H), 7.68 – 7.57 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.87 – 4.74 (m, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 1H), 3.90 – 3.74 (m, 2H), 3.43 – 3.24 (m, 10H), 2.80 – 2.54 (m, 4H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.64 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.17 (m, 2H), 1.18 – 0.98 (m, 10H). Resonancias parcialmente oscurecidas por el pico de DMSO	669

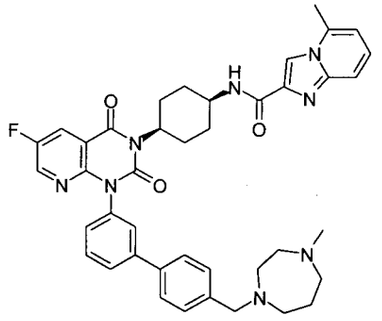
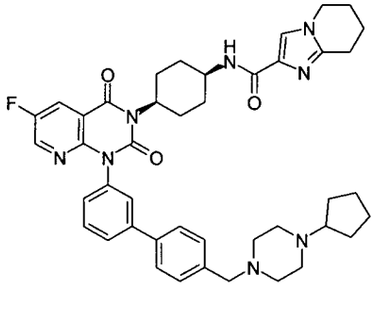
210		N–{cis–4–[1–{4'–[(4–ciclopentilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–1–(dimetilamino)ciclopropano carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 3.1, 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 3.20 – 2.95 (m, 4H), 2.83 – 2.64 (m, 4H), 2.05 – 1.88 (m, 4H), 1.75 – 1.29 (m, 15H). Otras resonancias oscurecidas por el pico de DMSO.	708
211		1–(dimetilamino)–N–{cis–4–[6–fluoro–1–(4'–{[4–(2–hidroxietil)piperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}ciclopropano carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.09 – 3.47 (m, 10H), 3.20 – 3.10 (m, 4H), 2.77 – 2.62 (m, 4H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.63 – 1.47 (m, 5H), 1.47 – 1.24 (m, 5H). Otras resonancias oscurecidas por el pico de DMSO.	684

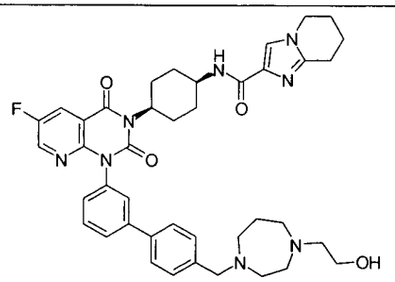
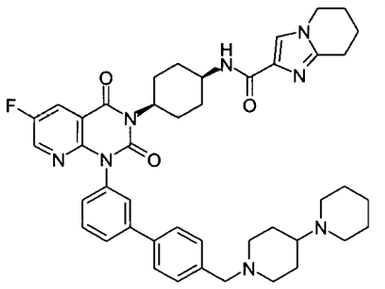
212		1–(dimetilamino)–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{[4–(2–morfolin–4–il–2–oxoetil)piperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropano carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 2H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 4H), 3.49 – 3.44 (m, 2H), 3.42 – 3.37 (m, 2H), 3.29 – 2.94 (m, 8H), 2.82 – 2.73 (m, 5H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.63 – 1.40 (m, 8H). Otras resonancias oscurecidas por el pico de DMSO.	767
213		N–{cis–4–[1–{4'–[(4–acetilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1H–pirazol–3–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 – 3.36 (m, 6H), 3.11 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.71 – 1.59	693

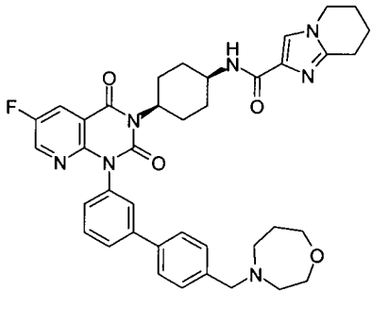
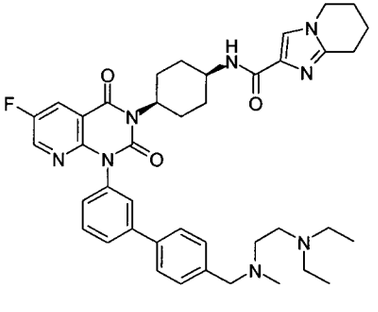
			(m, 4H).	
214		N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–{4'–[(4–piridin–2–ilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1H–pirazol–3–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 4H), 7.68 – 7.60 (m, 4H), 7.43 (dd, J = 8.3, 0.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.45 – 4.37 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 3.18 – 3.08 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 4H).	728
215		N–{cis–4–[1–{4'–[(4–ciclopentilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1H–pirazol–3–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.54 – 3.46 (m, 5H), 3.16 – 3.06 (m, 4H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 4H), 1.70 – 1.50 (m, 12H).	719

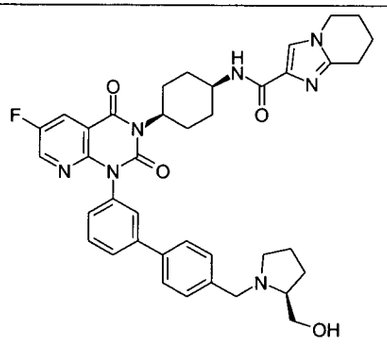
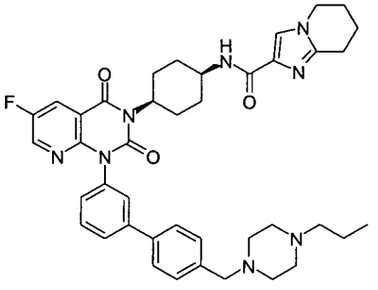
216		N–{cis–4–[1–[4'–({4–[2–(dimetilamino)–2–oxoetil]piperazin–1–il}metil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1H–pirazol–3–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.99 – 2.98 (m, 15H), 2.93 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 4H).	736
217		N–{cis–4–[6–fluoro–1–(4'–{[(2–metoxietil)(metil)amino]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1H–pirazol–3–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 4H), 7.65 – 7.59 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.92 – 4.82 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.23 – 3.19 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 4H).	654

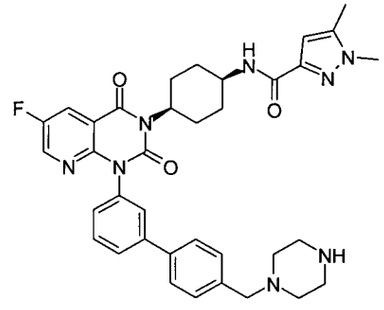
218		N–{cis–4–[1–{4'–[(4–acetilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 2H), 7.85 – 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 2.91 – 2.87 (m, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.08 – 2.03 (m, 5H), 1.96 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 4H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	719
219		N–{cis–4–[6–fluoro–1–[4'–({4–[2–(isopropilamino)–2–oxoetil]piperazin–1–il}metil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.72 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.11 – 4.08 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.11 – 2.88 (m, 6H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.57 (m, 4H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 6H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	776

220		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5–metilimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.45 – 8.40 (m, 1H), 8.36 – 8.33 (m, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 3H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 1H), 4.88 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 2.84 – 2.82 (m, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 5H), 2.14 – 2.01 (m, 4H), 1.77 – 1.65 (m, 4H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	715
221		N–{cis–4–[1–{4'–[(4–ciclopentilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 4.12 – 4.08 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.83 – 2.99 (m, 11H), 2.92 – 2.89 (m, 2H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.07 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.01 – 1.85 (m, 6H), 1.71 – 1.52 (m, 10H).	745

222		N–{cis–4–[6–fluoro–1–(4'–{[4–(2–hidroxietil)–1,4–diazepan–1–il]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.76 (m, 3H), 7.64 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.58 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 3H), 3.74 – 3.70 (m, 2H), 3.27 – 3.22 (m, 2H), 2.91 – 2.86 (m, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.16 – 2.12 (m, 2H), 2.06 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 4H), 1.70 – 1.58 (m, 4H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	735
223		N–{cis–4–[1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.72 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 2H), 7.84 – 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.04 – 4.01 (m, 1H), 3.04 – 2.88 (m, 8H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.25 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.97 – 1.81 (m, 6H), 1.72 – 1.57 (m, 6H), 1.45 – 1.37 (m, 2H). Los	759

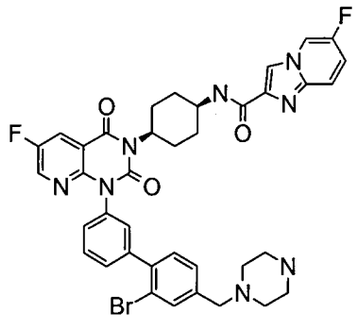
			protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	
224		N–{cis–4–[6–fluoro–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.85 – 7.77 (m, 4H), 7.66 – 7.62 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 – 4.00 (m, 3H), 3.90 – 3.84 (m, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 4H), 2.90 – 2.86 (m, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 4H), 1.95 – 1.84 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 4H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	692
225		N–{cis–4–[1–(4'–{[[2–(dietilamino)etil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 8.12 – 8.01 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 3H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 4.11 – 4.06 (m, 2H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.19 – 3.13 (m, 4H), 2.91 – 2.86 (m, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 4H), 2.09 – 2.02 (m,	721

			2H), 1.95 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 4H), 1.20 (t, J = 6.5 Hz, 6H). Las resonancias restantes oscurecidas por el solvente.	
226		N–{cis–4–[6–fluoro–1–(4'–{[(2S)–2–(hidroximetil)pirrolidin–1–il]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.09 – 8.00 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.77 (m, 3H), 7.66 – 7.62 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.33 – 4.29 (m, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 3H), 3.62 – 3.59 (m, 2H), 2.91 – 2.86 (m, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.16 – 1.58 (m, 14H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	692
227		N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–{4'–[(4–propilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 8.13 – 8.07 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 4.11 – 4.07 (m, 2H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.02 – 2.88 (m, 6H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.06 (d, J =	719

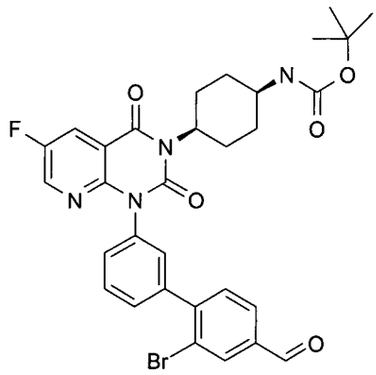
			14.1 Hz, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 4H), 1.71 – 1.57 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	
228		N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1H–pirazol–3–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.04 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (s, 4H), 3.33 (s, 4H), 2.73 – 2.61 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.79 – 1.68 (m, 4H).	651

Ejemplo 229

N–{*cis*–4–[1–[2'–Bromo–4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



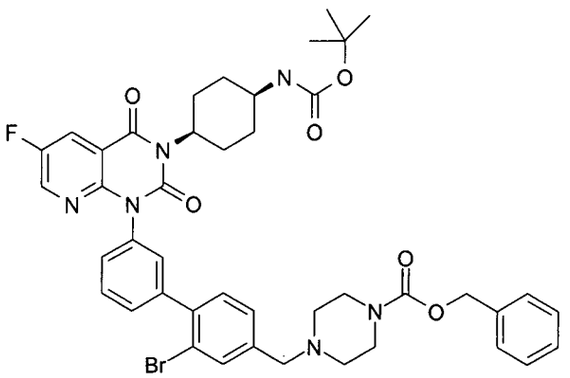
Paso (a) *tert*–Butil {*cis*–4–[1–(2'–bromo–4'–formilbifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



A una solución de acetato de paladio (0.035 g, 0.16 mmoles) disuelto en acetonitrilo (10 ml) fue añadido 2–diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxi–1,1'–bifenil (0.127 g, 0.31 mmoles), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente, durante un periodo de 10 min. bajo nitrógeno. A la solución resultante fue añadido carbonato de potasio (1.286 g, 9.30 mmoles) disuelto en agua (2 ml), seguido por 3,4–dibromobenzaldehído (0.818 g, 3.10 mmoles) y *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil} carbamato (1.8 g, 3.10 mmoles) y la mezcla resultante calentada a 70°C durante unas 2 h adicionales. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (15 mL), y lavada con salmuera saturada (10 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 30 a 50% etil acetato en isohexano para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla (0.60 g).

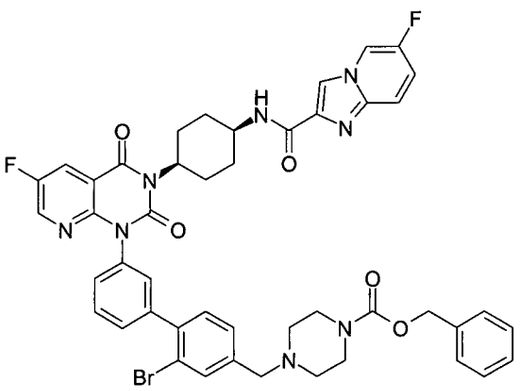
[M–Boc]+=537/539 (MultiModo+)

Paso (b) Bencil–4–({2–bromo–3'–[3–{*cis*–4–[(*tert*–butoxicarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)piperazina–1–carboxilato



tert–Butil{*cis*–4–[1–(2'–bromo–4'–formilbifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.6 g, 0.94 mmoles) y bencil 1–piperazina carboxilato (228 mg, 1.04 mmoles) fueron agitados en DCM (20 mL) durante 30 min. luego triacetoxiborohidruro de sodio (0.259 g, 1.22 mmoles) fue añadido y la mezcla agitada durante 4 h. Agua fue añadida y la mezcla agitada durante unas 15 h adicionales. Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída adicionalmente con DCM y las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 40 a 60% etil acetato en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma incolora (0.60 g).
[M–Boc]+=741/743 (MultiModo+)

Paso (c) Bencil–4–({2–bromo–3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)piperazina–1–carboxilato



Bencil–4–({2–bromo–3'–[3–{*cis*–4–[(*tert*–butoxicarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)piperazina–1–carboxilato (0.6 g, 0.71 mmoles) fue agitada en ácido fórmico (16.67 ml, 434.54 mmoles) durante 5 h. La solución fue diluida con metanol (20mL) y evaporada al vacío. El residuo fue tomado en solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraída con etil acetato. Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y evaporados para dar una goma incolora. (0.33 g). Esto fue disuelto en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente con ácido 6–fluoro–imidazol[1,2a]piridina–2–carboxílico (0.098 g, 0.54 mmoles) y trietilamina (0.412 mL, 2.96 mmoles). 2,4,6–Tripropil–1,3,5,2,4,6–trioxatrifosorinan–2,4,6–trióxido (1.57M en THF, 0.376 mL, 0.59 mmoles) fue añadido en forma de gotas durante 5 mins. La mezcla de reacción fue agitada durante 15 min. luego concentrada y se hizo una lechada con agua. El sólido fue filtrado y secado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 20 a 50% etil acetato en isohexano luego por HPLC de fase inversa Symmetry C8 (columna de 19mmx50mm) eluyendo con un gradiente isocrático orgánico TFA/MeOH 55% para dar el compuesto del subtítulo (130mg).

[M+H]+=903/905 (MultiModo+)

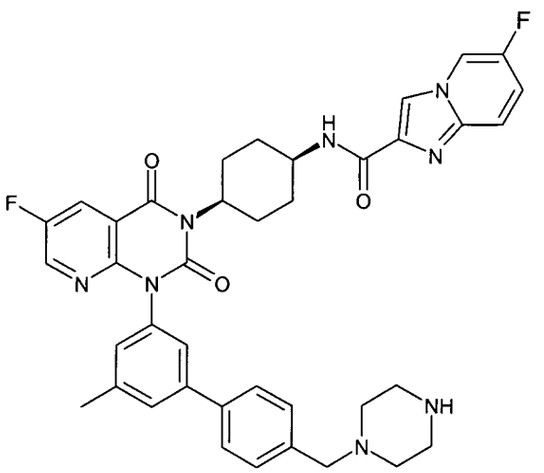
Paso (d) *N*–{*cis*–4–[1–[2'–Bromo–4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

Bencil–4–({2–bromo–3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)piperazina–1–carboxilato (80 mg, 0.09 mmoles) en ácido clorhídrico (5M, 5 ml, 25.00 mmoles) fue calentado a 80 °C durante 3 h. La solución fue enfriada y concentrada al vacío para dejar el compuesto del título como un sólido (70 mg).

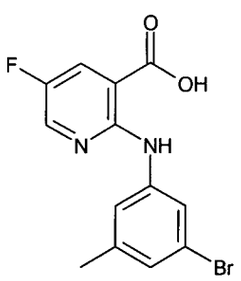
[M+H]+=769 (MultiModo+)

Ejemplo 230

6–Fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[5–metil–4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



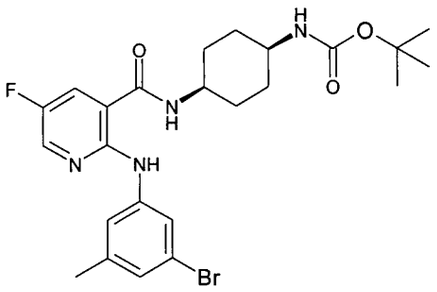
Paso (a) Ácido2–[(3–bromo–5–metilfenil)amino]–5–fluoronicotínico



El producto fue preparado a partir del ácido 2–Cloro–5–fluoronicotínico (8.65 g, 49.29 mmoles) y 3–bromo–5–metilanilina (9.17 g, 49.29 mmoles) por el método del ejemplo 246 paso (a) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón oscuro (10.50 g).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 8.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.30 (s, 3H).

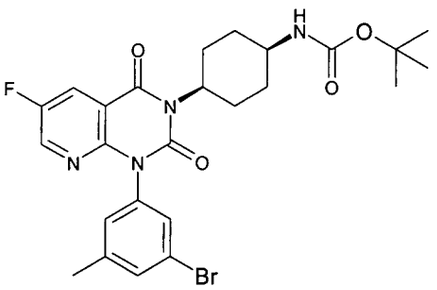
Paso (b) *tert*–Butil–{*cis*–4–[({2–[(3–bromo–5–metilfenil)amino]–5–fluoropiridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}carbamato



El producto fue preparado a partir de 2–[(3–bromo–5–metilfenil)amino]–5–fluoroácido nicotínico (5 g, 15.38 mmoles) y tert–butil (cis–4–aminociclohexil)carbamato (3.30 g, 15.38 mmoles) por el método del ejemplo 246 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo (6.40 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.90 – 1.59 (m, 8H), 1.46 (s, 9H).

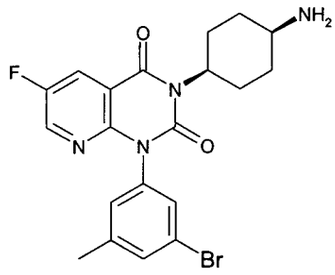
Paso (c) *tert*–Butil–{*cis*–4–[1–(3–bromo–5–metilfenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



El producto fue preparado a partir de *tert*–butil–{*cis*–4–[({2–[(3–bromo–5–metilfenil)amino]–5–fluoropiridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}carbamato (6.4 g, 12.27 mmoles) y 1,1'–carbonildiimidazol (3.98 g, 24.55 mmoles) por el método del ejemplo 246 paso (c), con calentamiento hasta 70°C durante 30 min., para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (5.00 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.73 (t, J = 18.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

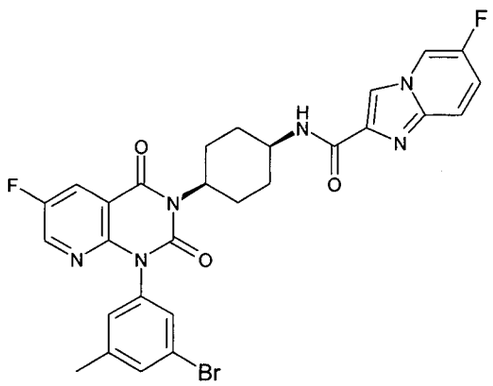
Paso (d) 3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–1–(3–bromo–5–metilfenil)–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Cloruro de hidrógeno (4M en dioxano, 10 mL, 40.00 mmoles) fue añadido a una solución de *tert*–butil–{*cis*–4–[1–(3–bromo–5–metilfenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido [2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (1.0 g, 1.83 mmoles) en dioxano (40 mL) y la mezcla de reacción fue agitada durante 12 horas. El solvente fue evaporado y el residuo secado para producir el compuesto del subtítulo sal de hidrocloruro como el solvato de dioxano (0.980 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.77 (t, J = 16.1 Hz, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.99 – 1.57 (m, 6H).

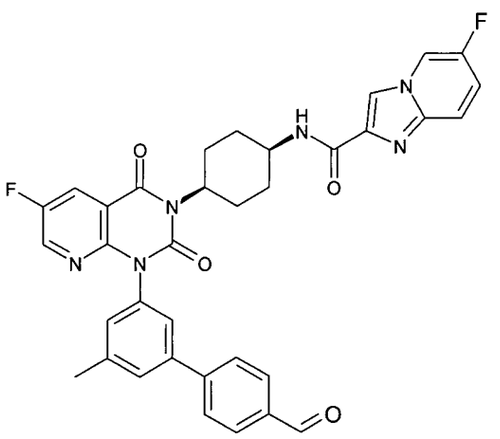
Paso (e) *N*–{*cis*–4–[1–(3–Bromo–5–metilfenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido [2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–(3–bromo–5–metilfenil)–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.98 g, 2.03 mmoles) y ácido 6–fluoro–imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.438 g, 2.43 mmoles) por el método del ejemplo 246 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso (0.97 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.80 (dd, J = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.85 (t, J = 17.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.78 – 1.59 (m, 4H).

Paso (f) 6–Fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formil–5–metilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



El producto fue preparado a partir de *N*–{*cis*–4–[1–(3–bromo–5–metilfenil)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.897 g, 1.47 mmoles) y ácido 4–formilbencenoborónico (0.331 g, 2.21 mmoles) por el método del ejemplo 71 paso (b) pero con calentamiento a 80°C toda la noche para dar el compuesto del subtítulo como un sólido beige (1.0 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 8.79 (dd, *J* = 4.2, 2.5 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.78 – 7.63 (m, 4H), 7.44 (dd, *J* = 18.3, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.95 – 4.79 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.80 – 1.56 (m, 4H).

Paso (g) 6–Fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[5–metil–4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

6–Fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formil–5–metilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.79 mmoles) y tert–butil 1–piperazinacarboxilato (0.176 g, 0.95 mmoles) fueron

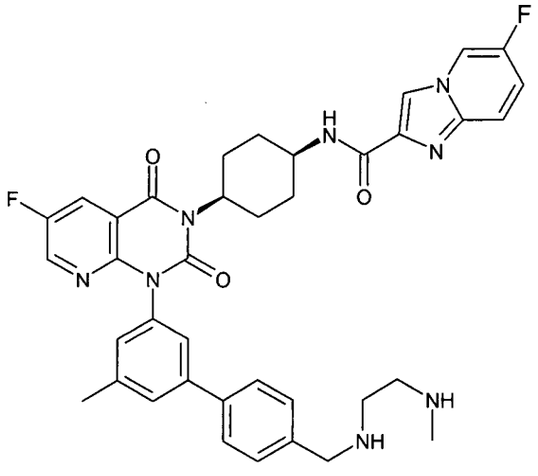
agitados juntos en DCM (15 mL) y ácido acético (0.047 g, 0.79 mmoles) durante 1 hora. A esto fue añadido triacetoxiborohidruro de sodio (0.250 g, 1.18 mmoles) y la reacción fue agitada durante 16 h y luego vertida en agua y extraída con DCM (2 x 20 ml). Los extractos fueron combinados y evaporados hasta secarse. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 3 a 6% metanol en DCM. Este producto fue disuelto en dioxano (10 mL) y cloruro de hidrógeno (4M en dioxano, 5 mL, 20.00 mmoles) añadido. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h, el solvente evaporado y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Sunfire usando un gradiente 75–50% de ácido triifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título sal del ácido trifluoroacético como un sólido blanco (80 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.80 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 4.94 – 4.81 (m, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 3.94 – 3.72 (m, 4H), 3.25 – 3.11 (m, 4H), 2.95 – 2.76 (m, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.81 – 1.59 (m, 4H).

[M+H]+=705 (MultiModo+)

Ejemplo 231

6–Fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[5–metil–4'–({[2–(metilamino)etil]amino}metil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida

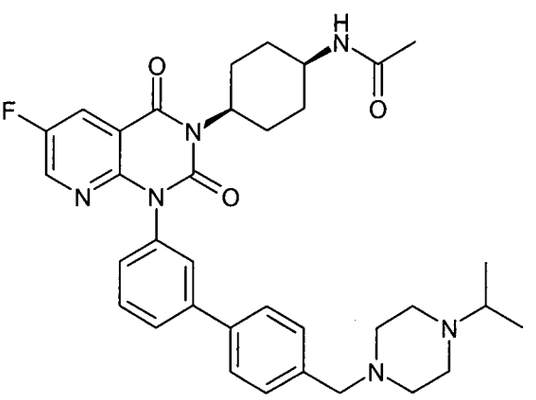


El producto fue preparado a partir de 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formil–5–metilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.5 g, 0.79 mmoles) y Boc–N–metiletilenodiamina (0.165 g, 0.95 mmoles) por el método del ejemplo 230 paso (g) para dar el compuesto del título sal del ácido trifluoroacético como un sólido blanco (0.220 g).

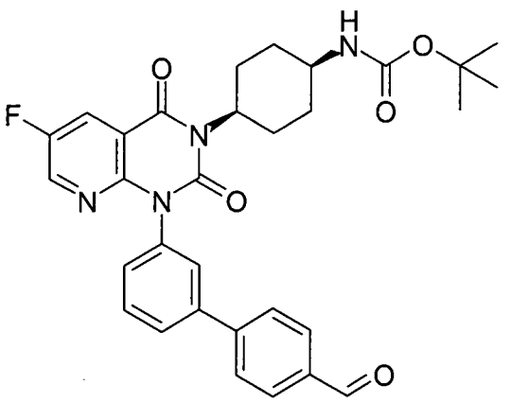
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.33 (s, 2H), 9.10 – 8.80 (m, 2H), 8.86 – 8.81 (m, 1H), 8.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 – 8.31 (m, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 4H), 7.68 – 7.55 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 18.3, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.95 – 4.85 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.22 – 3.96 (m, 2H), 3.37 – 3.24 (m, 3H), 2.72 – 2.56 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.11 – 1.95 (m, 2H), 1.82 – 1.62 (m, 4H).
[M+H]+=693 (MultiModo+)

Ejemplo 232

N–{*cis*–4–[6–Fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}acetamida



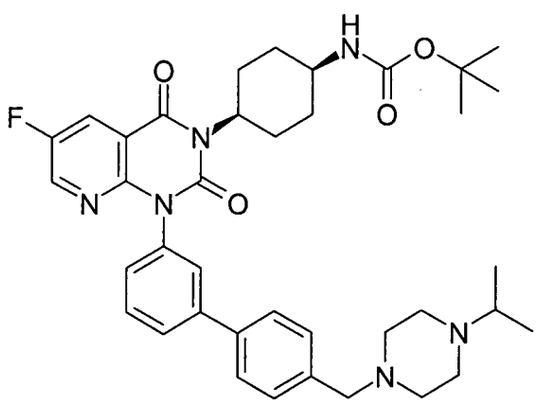
Paso (a) *tert*–Butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



El producto fue preparado a partir de *tert*–butil {cis–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}carbamato (10.00 g, 17.23 mmoles) y ácido 4–formilbencenoborónico (3.88 g, 25.84 mmoles) por el método del ejemplo 71 paso (b) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo muy pálido (8.44 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 2H), 7.94 – 7.85 (m, 4H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 6.53 – 6.49 (m, 1H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 1H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 1.91 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.55 – 1.46 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

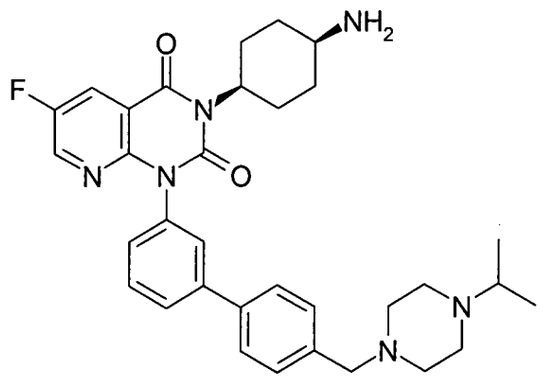
Paso (b) *tert*–Butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



El producto fue preparado a partir de *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (2.60 g, 4.66 mmoles) y 1–isopropilpiperazina (1 mL, 6.99 mmoles) por el método del ejemplo 51 para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma (2.55 g).

[M+H]+ = 671 (MultiModo+)

Paso (c) 3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



El producto fue preparado a partir de *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (2.55 g, 3.80 mmoles) por el método del ejemplo 230 paso (d) para proporcionar el compuesto del subtítulo tri–sal de hidrocloruro como un sólido blanco (2.5 g).

[M+H]+=571 (MultiModo+)

Paso (d) *N*–{*cis*–4–[6–Fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}acetamida

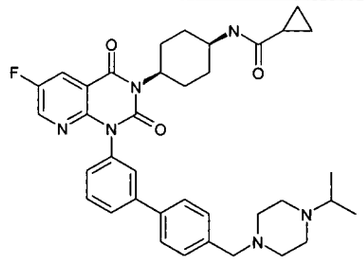
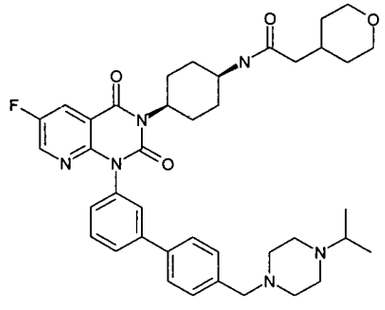
A una solución de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.29 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) fueron añadidos ácido acético (0.017 mL, 0.29 mmoles) y trietilamina (298 mg, 2.94 mmoles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. antes que anhídrido del ácido propano fosfónico (1.57 M en THF, 0.2 mL, 0.29 mmoles) fuera añadido y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla fue vertida en bicarbonato de sodio saturado y los productos orgánicos extraídos en etil acetato (x 3). Los extractos de etil acetato fueron combinados y evaporados para dar un residuo el cual fue purificado por HPLC de fase inversa (eluente TFA(ac.)/MeCN). Las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas y trituradas con éter para dar el compuesto del título sal de trifluoroacetato como un sólido blanco (132 mg).

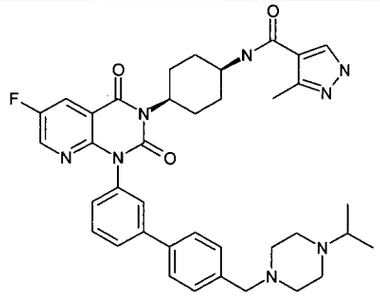
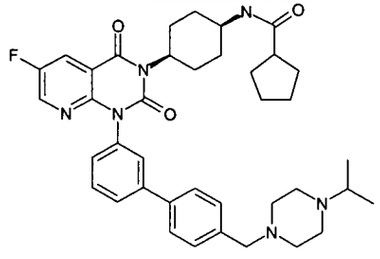
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.79 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.73 (s,

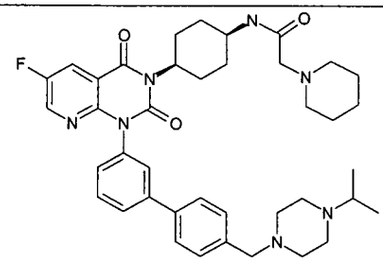
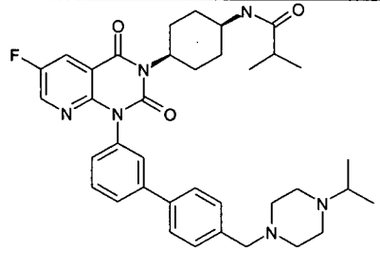
2H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.20 – 3.07 (m, 5H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 1.90 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.59 – 1.48 (m, 5H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H). [M+H]+=613 (MultiModo+)

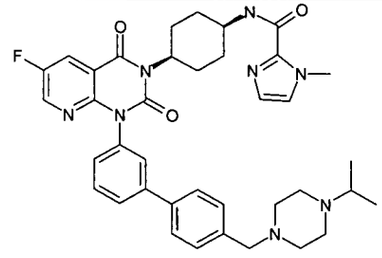
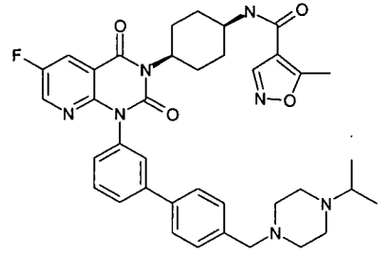
Los siguientes compuestos (Tabla 6) fueron preparados de una manera similar que los sólidos a partir del ácido carboxílico apropiado usando el método descrito anteriormente en el ejemplo 232 paso (d).

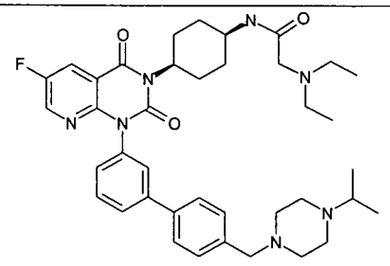
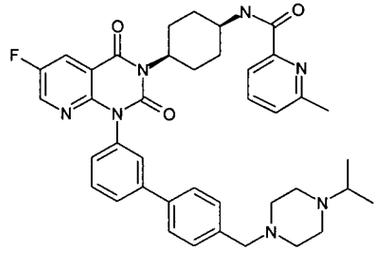
Tabla 6

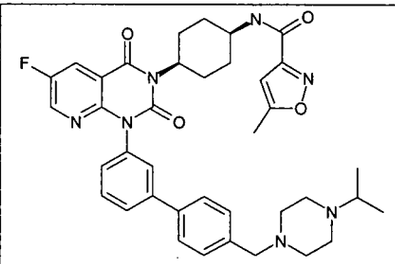
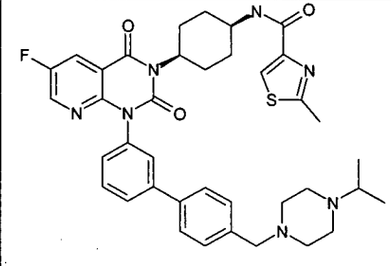
233		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropano carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (td, J = 5.2, 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 3H), 7.60 (td, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 3H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.88 – 3.70 (m, 9H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 2.71 – 2.59 (m, 2H), 1.93 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.72 (dd, J = 5.3, 2.7 Hz, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 4H), 1.25 (dd, J = 6.5, 2.4 Hz, 6H), 0.70 – 0.65 (m, 2H), 0.61 – 0.57 (m, 2H).	639
234		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–2–(tetrahidro–2H–piran–4–il)acetamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 3H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 6H), 3.48 – 3.37 (m, 2H), 3.24 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 4H), 1.56 – 1.49 (m, 7H), 1.26 – 1.13 (m, 11H).	697

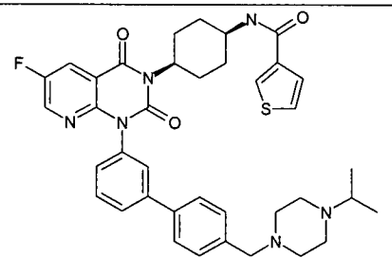
235		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–3–metil–1H–pirazol–4–carboxamida	^{1}H NMR (4006 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 4.03 – 3.75 (m, 8H), 3.50 – 3.36 (m, 2H), 3.16 – 3.02 (m, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	679
236		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}ciclopentano carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, 90°C, MeOH) δ 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.44 (septeto, J = 6.5 Hz, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 6H), 2.86 (s, 4H), 2.75 – 2.58 (m, 3H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.78 – 1.54 (m, 9H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	667

237		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–2–piperidin–1–ilacetamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (dtd, J = 7.9, 1.3, 0.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 3H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 4H), 3.95 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.25 – 3.06 (m, 6H), 2.89 – 2.71 (m, 2H), 2.67 – 2.56 (m, 2H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 4H), 1.69 – 1.51 (m, 6H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	696
238		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–2–metilpropanamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (dtd, J = 7.7, 1.2, 0.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.84 – 4.75 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 2H), 1.92 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.60 – 1.51 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H). Los protones restantes	641

			oscurecidos por el solvente.	
239		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–1–metil–1H–imidazol–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 5H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.92 – 4.83 (m, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.19 (s, 4H), 2.83 (s, 4H), 2.66 – 2.54 (m, 2H), 1.96 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	679
240		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5–metilisoxazol–4–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 4.90 – 4.81 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 3.16 (s, 4H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.08 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	680

241		N^2,N^2–dietil–N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}glicinamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.51 – 7.47 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 8.3, 0.4 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.53 – 3.44 (m, 9H), 3.36 – 3.28 (m, 4H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 2.00 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 4H), 1.39 – 1.31 (m, 12H).	684
242		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–6–metilpiridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 5H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 – 5.04 (m, 1H), 4.44 – 4.39 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.52 – 3.38 (m, 9H), 2.85 – 2.74 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.08 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.83 – 1.71 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	690

243		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5–metilisoxazol–3–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 4H), 7.52 – 7.48 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.07 – 4.99 (m, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 9H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	680
244		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–2–metil–1,3–tiazol–4–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 – 7.72 (m, 2H), 7.69 – 7.65 (m, 3H), 7.53 – 7.48 (m, 3H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 5.09 – 5.00 (m, 1H), 4.40 – 4.35 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 9H), 2.79 – 2.68 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.09 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	696

245		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}tiofeno–3–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 3H), 7.54 – 7.47 (m, 4H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 1H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71 – 3.45 (m, 9H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.02 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	681

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 19-06-09

(51) Clasificación Internacional : C07D 213/80

(71)Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) BONNERT, Roger, Victor; BURKAMP, Frank; COX, Rhona, Jane; DE SOUSA, Simon; DICKINSON, Mark; HUNT, Simon, Fraser; MEGHANI, Premji; PIMM, Austen; SANGANEE, Hitesh, Jayantilal

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/884,454	**11-01-07**	**US**
	60/941,749	**04-06-07**	**US**
	60/952,047	**26-07-07**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 11-08-09

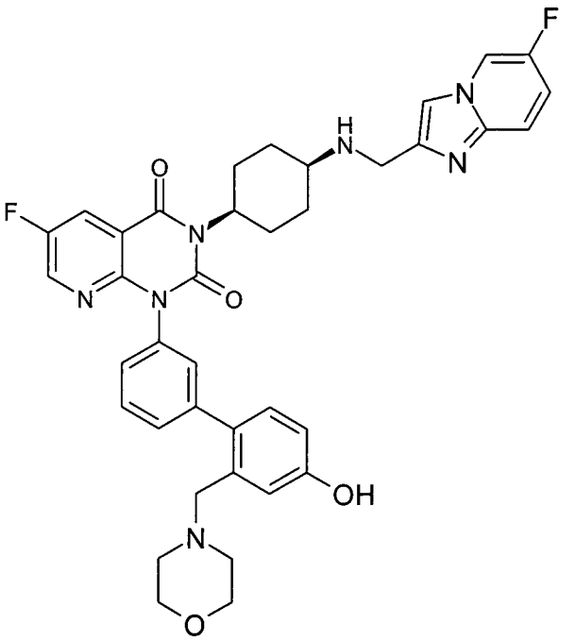
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **10-01-08**
No. de solicitud ***PCT/GB2008/000061***

(87) Publicación internacional
Fecha: **17-07-08**
N° publicación: ***WO 2008/084223 A3***

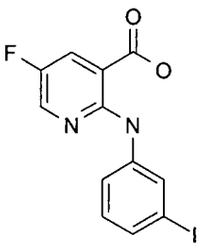
(54) Titulo: **"COMPUESTOS QUÍMICOS 637: PIRIDOPIRIMIDINDIONAS COMO INHIBIDORES DE PDE4"**

Ejemplo 246

6–Fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



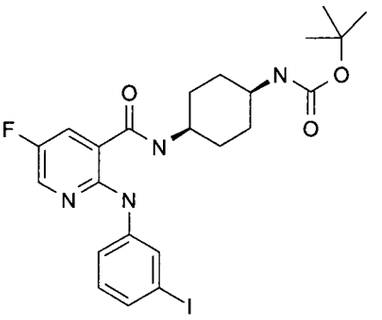
Paso (a) ácido 5–fluoro–2–[(3–yodofenil)amino]nicotínico



A un recipiente de 5 L fueron cargado ácido 2–Cloro–5–fluoronicotínico (130 g, 740.55 mmoles) y 3–yodoanilina (0.089 L, 740.55 mmoles) en tolueno (2.5 L) para dar una suspensión marrón. La reacción fue calentada hasta un reflujo suave, con lo cual una solución fue obtenida. Ácido tósico (113 g, 592.44 mmoles) fue luego añadido en porciones durante 6 h. La reacción fue luego refluida durante 54 h. La reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y una cantidad adicional de ácido tósico (21 g) y una cantidad adicional de tolueno (1 L) fueron añadidos y el producto calentado a 105 °C toda la noche. La suspensión resultante fue filtrada. Agua (7.3L) fue añadida y se hizo una lechada durante 16 horas. Esto fue filtrado y lavado con agua. El sólido fue luego secado al vacío para dar el compuesto del subtítulo (192 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.11 (q, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.11 (t, 2H).

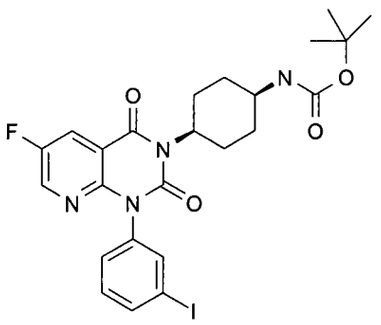
Paso (b) *tert*–Butil {cis–4–[({5–fluoro–2–[(3–yodofenil)amino]piridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}carbamato



Ácido 5–fluoro–2–[(3–yodofenil)amino]nicotínico (187 g, 522.19 mmoles), tert–butil (cis–4–aminociclohexil)carbamato (140 g, 652.74 mmoles) y trietilamina (0.524 L, 3759.77 mmoles) fueron disueltos en DMF (1.5 L) y la solución enfriada hasta 5 °C. Anhídrido del ácido propano fosfónico 50% en THF (0.416 L, 652.74 mmoles) fue añadido en forma de gotas, durante un periodo de 1h, bajo nitrógeno. Una solución adicional de anhídrido del ácido propano fosfónico 50% en THF (40 mL) fue añadida y trietilamina (30 mL). Después de una hora adicional a 10 °C, la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 18 h. La solución fue vertida en una mezcla 3% dietiléter/agua (7.5L) y agitada toda la noche. El precipitado resultante fue filtrado y lavado con agua y secado al vacío. Esto dio el compuesto del subtítulo (250 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO–d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.15 (q, 1H), 7.51 (d , 1H), 7.30 (dt, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 1.78 – 1.72 (m, 4H), 1.62 – 1.50 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

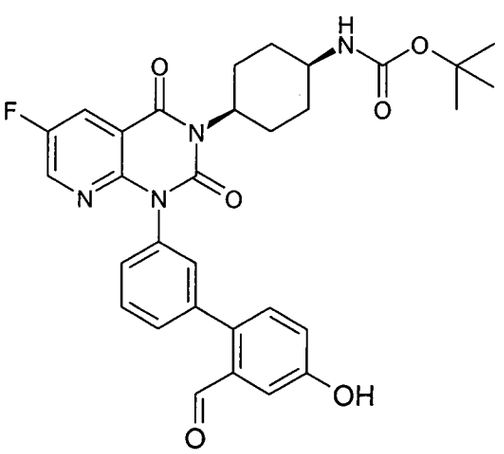
Paso (c) *tert*–Butil {cis–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}carbamato



En un recipiente de 10 L fue cargado tert–butil {cis–4–[({5–fluoro–2–[(3–yodofenil)amino]piridin–3–il}carbonil)amino]ciclohexil}carbamato (250 g, 450.94 mmoles) en NMP (2.3 L) para dar una solución marrón. 1,1'–Carbonildiimidazol (146 g, 901.88 mmoles) fue añadido y la solución enfriada hasta 5 °C. Hidruro de sodio (36.1 g, 901.88 mmoles) fue añadido en porciones durante 2 h, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C todo el tiempo. Agitada durante 1 hora a 15°C luego vertida en agua (4L). La mezcla fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. El sólido fue luego filtrado y la torta del filtro lavada con agua (0.5L) y 2:1 t–BME/iso–hexano (1L). El producto sólido fue luego secado al vacío para dar el compuesto del subtítulo (254 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d , 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.84 – 7.81 (m, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 7.33 (t , 1H), 6.51 (s, 1H), 4.73 (t , 1H), 3.55 (s, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 1.92 – 1.88 (m, 2H), 1.48 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

Paso (d) *tert*–Butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato

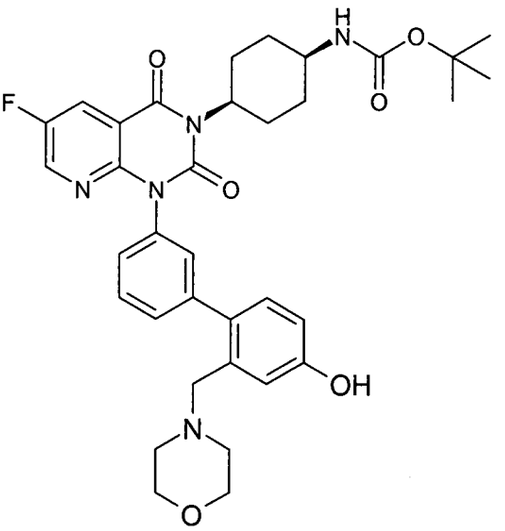


tert–Butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato fue preparado a partir de

tert–butil {cis–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}carbamato (13.90 g, 23.94 mmoles) y 5–hidroxi–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzaldehído (9 g, 23.94 mmoles) por el método del ejemplo 229 paso (a), para dar el compuesto del subtítulo (5 g).

[M–Boc]+=475 (MultiModo+)

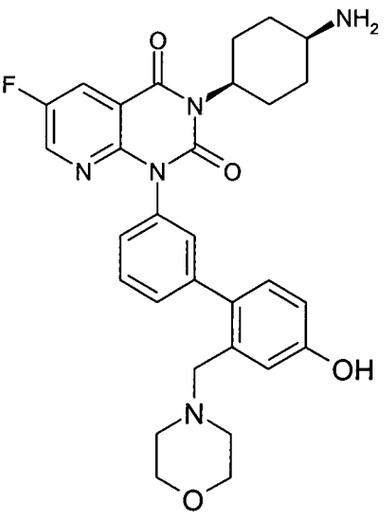
Paso (e) *tert*–Butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



tert–Butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (8 g, 13.92 mmoles) y morfolina (1.457 mL, 16.71 mmoles) fueron disueltos en DCM (100 mL) a 25 °C y la solución se dejó agitar durante 1 hora. Triacetoxiborohidruro de sodio (4.43 g, 20.88 mmoles) fue luego añadido durante un periodo de 10 min. bajo aire. La suspensión resultante fue agitada durante 2 h luego esta fue apagada mediante la adición de agua (200 mL) y la capa orgánica separada, diluida con una pequeña cantidad de metanol (20 mL), secada (sulfato de sodio) y concentrada para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón (8.6 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 5.52 – 5.34 (m, 1H), 5.06 – 4.91 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.58 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.58 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.93 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.75 – 1.51 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

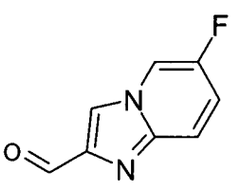
Paso (f) 3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Una solución de *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (1.5 g, 2.32 mmoles) en ácido fórmico (8.33 ml, 217.27 mmoles) fue agitada a temperatura ambiente durante 5 h. La solución fue diluida con metanol (20 mL) y evaporada al vacío. El residuo fue tomado en solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y extraída con etil acetato. Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y evaporados para dar el compuesto del subtítulo como una goma incolora (0.81 g).

[M+H]+=546 (MultiModo+)

Paso (g) 6–Fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carbaldehído



Óxido de manganeso(IV) (1.990 ml, 115.03 mmoles) fue añadido en forma de porciones a (6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metanol (1.79 g, 10.77 mmoles) en DCM (108 ml) a 25 °C durante un periodo de 5 min. bajo nitrógeno. La suspensión resultante fue agitada a 40 °C durante 30 min. El agente de oxidación sólido fue luego filtrado y el filtrado concentrado y triturado con éter, aislado y lavado con dietil éter frío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido pálido (0.605 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.86 – 8.81 (m, 1H), 8.62 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 7.51 (dddd, J = 0.1, 10.3, 8.2, 2.2 Hz, 1H).

Paso (h) 6–Fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

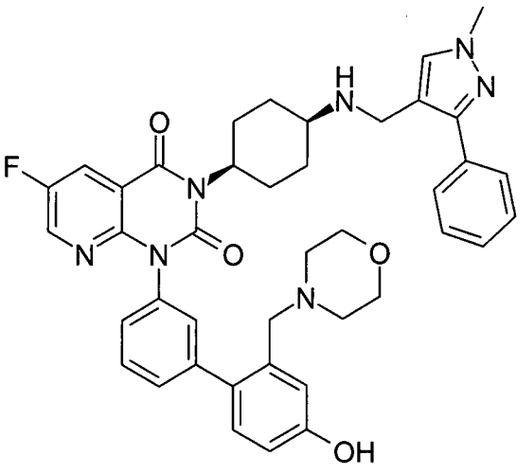
3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (1.75 g, 3.21 mmoles) y 6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carbaldehído (0.684 g, 4.17 mmoles) fueron agitados en DCM (20 mL) durante 30 min. y triacetoxiborohidruro de sodio (0.884 g, 4.17 mmoles) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 1 hora luego apagada con agua. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas (Na_2SO_4) y concentradas. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 95–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido color canela (1.3 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (dd, J = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.26 (s, 4H), 1.89 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.56 – 1.35 (m, 4H).

[M+H]+=694 (MultiModo+)

Ejemplo 247

6–Fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–(*cis*–4–{[(1–metil–3–fenil–1*H*–pirazol–4–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



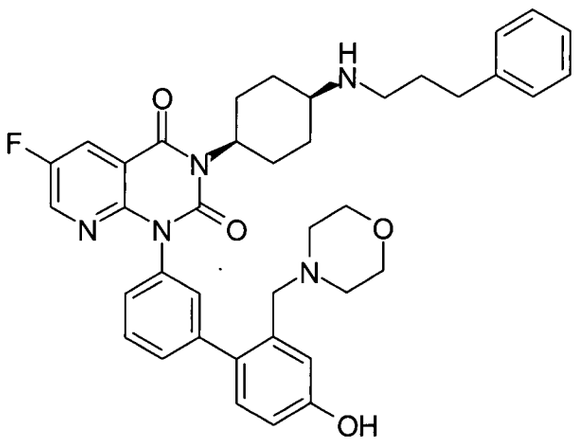
3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.37 mmoles) y 1–metil–3–fenil–1H–pirazol–4–carbaldehído (61.4 mg, 0.33 mmoles) fueron disueltos en 1,2–dicloroetano (4 mL) a 25 °C y la solución se dejó agitar durante 10 min. NMP (1 mL) fue añadido a la mezcla de reacción y la solución agitada durante unos 40 min. adicionales. Triacetoxiborohidruro de sodio (117 mg, 0.55 mmoles) fue luego añadido durante un periodo de 10 min. bajo aire. La suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 16 h. Una porción adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (117 mg, 0.55 mmoles) fue luego añadida y la solución fue agitada durante unos 4 h adicionales, antes de disolver en metanol (30 mL) y cargar en una columna SCX de 10 g. Las impurezas fueron eluidas usando metanol (50 mL) y el producto aislado lavando con metanol amoniacal 3.5N (75 mL). Los solventes fueron eliminados al vacío y el producto crudo resultante fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (77 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 7.92 – 7.50 (m, 5H), 7.45 – 7.08 (m, 5H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 – 3.48 (m, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.78 – 2.74 (m, 3H), 2.25 (s, 4H), 2.02 – 1.81 (m, 2H), 1.71 – 1.24 (m, 4H).

[M+H]+=716 (MultiModo+)

Ejemplo 248

6–Fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–{*cis*–4–[(3–fenilpropil)amino]ciclohexil}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



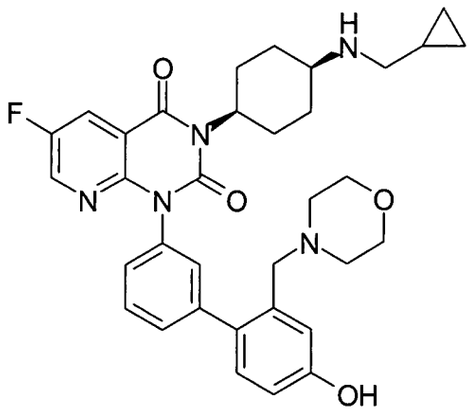
El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.37 mmoles) y 3–fenilpropionaldehído (0.044 mL, 0.33 mmoles) por el método del ejemplo 247 pero purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 95–50% de ácido triifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente para dar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un sólido incoloro (113 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.07 – 9.95 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.36 – 8.22 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 4H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.62 – 3.39 (m, 8H), 3.26 – 3.13 (m, 2H), 3.04 – 2.91 (m, 2H), 2.65 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 1.79 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 11.0 Hz, 2H).

[M+H]+=664 (MultiModo+)

Ejemplo 249

3–{*cis*–4–[(Ciclopropilmetil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



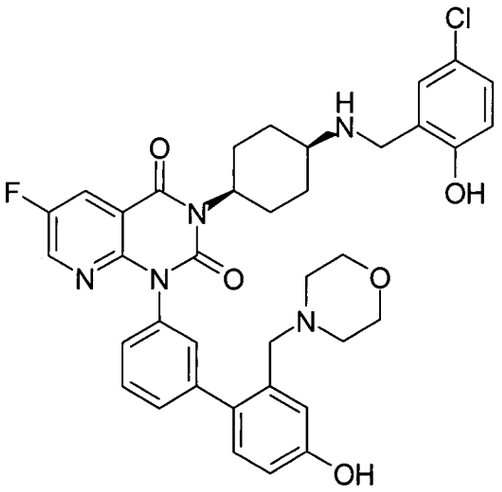
El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.37 mmoles) y ciclopropanocarbaldehído (0.027 mL, 0.37 mmoles) por el método del ejemplo 248 para dar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un sólido incoloro (29 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.60 – 3.39 (m, 8H), 2.89 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.65 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.13 – 1.03 (m, 1H), 0.65 – 0.55 (m, 2H), 0.40 – 0.34 (m, 2H).

[M+H]+=600 (MultiModo+)

Ejemplo 250

3–{*cis*–4–[(5–Cloro–2–hidroxibencil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



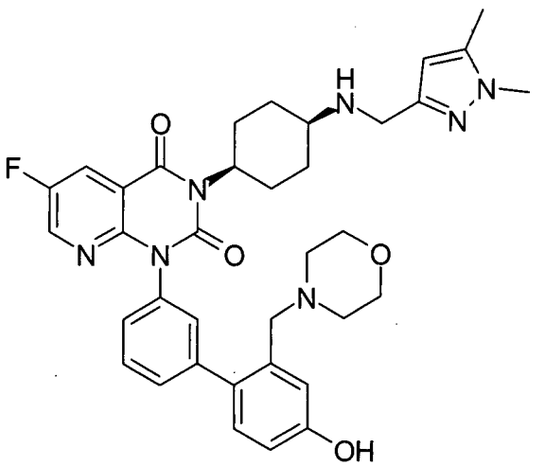
El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.37 mmoles) y 5–cloro–2–hidroxibenzaldehído (57.4 mg, 0.37 mmoles) por el método del ejemplo 248 para dar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un sólido incoloro (0.226 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 8.63 – 8.39 (m, 3H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.81 – 3.46 (m, 8H), 3.33 (s, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.14 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.80 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 10.8 Hz, 2H).

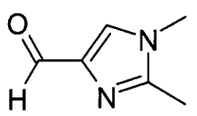
[M+H]+=686 (MultiModo+)

Ejemplo 251

3–(*cis*–4–{[(1,5–Dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil]amino}ciclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Paso (a) 1,2–Dimetil–1*H*–imidazol–4–carbaldehído



Óxido de manganeso(IV) (3.446 g, 39.64 mmoles) fue añadido en forma de porciones a (1,2–dimetil–1H–imidazol–4–il)metanol (500 mg, 3.96 mmoles) en DCM (39.600 mL) a 25 °C durante un periodo de 5 min. bajo nitrógeno. La suspensión resultante fue agitada a 40 °C durante 30 min. El agente de oxidación sólido fue luego filtrado usando una almohadilla de fibra de vidrio y el filtrado concentrado para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido el cual se solidificó hasta agujas incoloras en reposo (0.480 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.89 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.32 (d, J = 0.5 Hz, 3H).

Paso (b) 3–(*cis*–4–{[(1,5–Dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil]amino}ciclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

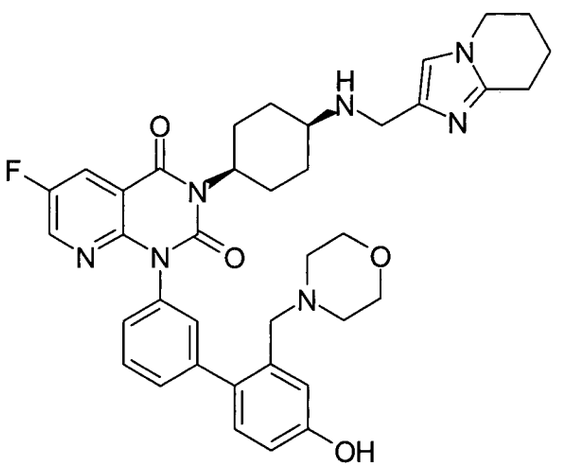
El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.37 mmoles) y 1,2–dimetil–1*H*–imidazol–4–carbaldehído (45.5 mg, 0.37 mmoles) por el método del ejemplo 247 para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.117 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.2

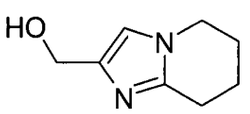
Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.68 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.84 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.54 – 1.32 (m, 4H).
[M+H]+=654 (MultiModo+)

Ejemplo 252

6–Fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–{*cis*–4–[(5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–ilmetil)amino]ciclohexil}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

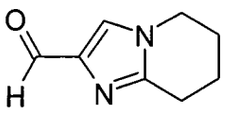


Paso (a) 5,6,7,8–Tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–ilmetanol



Ácido 5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (230 mg, 1.38 mmoles) fue suspendido en THF (2.287 mL) y complejo de borano–tetrahidrofurano (6.92 mL, 6.92 mmoles) fue añadido. La mezcla fue calentada a reflujo durante 3 h luego enfriada hasta la temperatura ambiente durante un periodo de dos días, luego calentada hasta el reflujo durante unas 16 h adicionales. Metanol (10 mL) fue luego añadido en forma de gotas y la reacción agitada durante una hora luego concentrada al vacío. El producto crudo fue disuelto en metanol (5 mL) y pasado a través de una columna SCX lavando con metanol (100 mL) y eluyendo con metanol amoniacal 3.5N (75 mL). La capa orgánica básica fue concentrada para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (134 mg).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.72 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.91 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.01 – 1.87 (m, 4H).

Paso (b) 5,6,7,8–Tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carbaldehído



Dióxido de manganeso (765 mg, 8.80 mmoles) fue añadido en forma de porciones a 5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–ilmetanol (134 mg, 0.88 mmoles) en DCM (5 mL) a 25 °C durante un periodo de 5 min. bajo nitrógeno. La suspensión resultante fue agitada a 40 °C durante 30 min. El agente de oxidación sólido fue luego filtrado usando una almohadilla de fibra de vidrio y el filtrado concentrado para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro el cual cristalizó en reposo (75 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.83 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.09 – 1.93 (m, 4H).

Paso (c) 6–Fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–{*cis*–4–[(5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–ilmetil)amino]ciclohexil}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

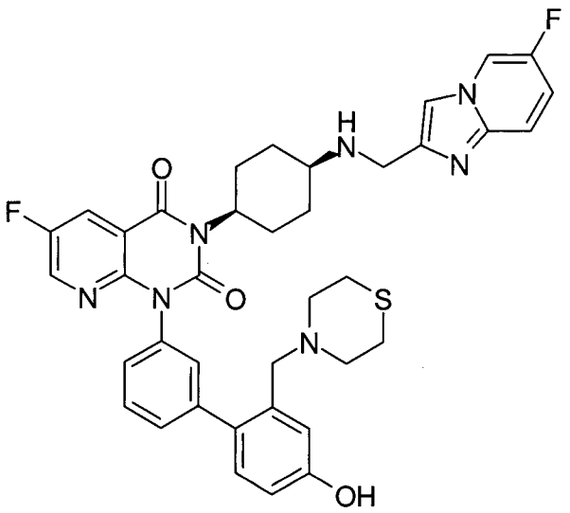
El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (215 mg, 0.39 mmoles) y 5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carbaldehído (53 mg, 0.35 mmoles) por el método del ejemplo 247 para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (34 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 – 6.72 (m, 2H), 4.76 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 3.51 – 3.38 (m, 7H), 3.29 – 3.25 (m, 4H), 2.75 – 2.60 (m, 4H), 2.35 – 2.19 (m, 4H), 1.90 – 1.74 (m, 5H), 1.52 – 1.32 (m, 4H).

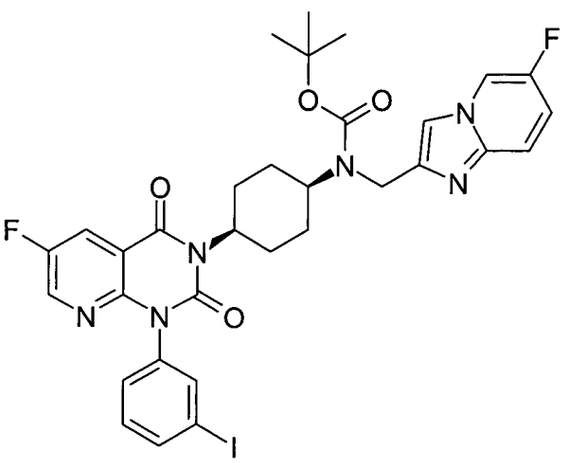
[M+H]+=680 (MultiModo+)

Ejemplo 253

6–Fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–hidroxi–2'–(tiomorfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



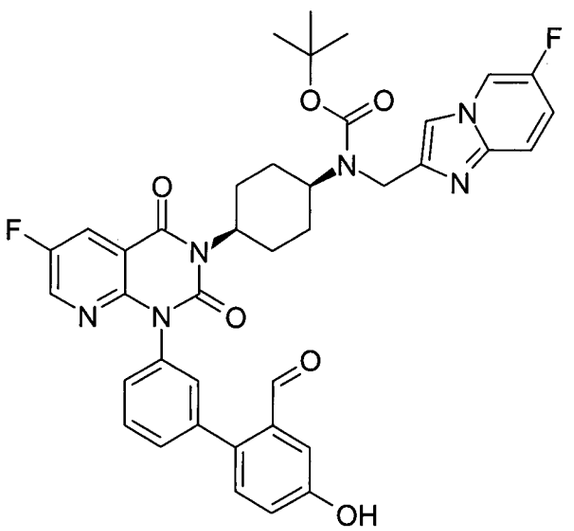
Paso (a) *tert*–Butil [(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



Una suspensión de 2–(clorometil)–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina (2 g, 10.83 mmoles), *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (5.20 g, 10.83 mmoles) y Base de Hünig (7.57 mL, 43.34 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) fue calentada a 80 °C durante 48 h. La reacción fue enfriada, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en DCM (50 ml) y di–*tert*–butil carbonato (2.52 mL, 10.83 mmoles) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 24 h luego concentrada al vacío y purificada por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 50% etil acetato en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma color canela (2.62 g). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.3, 3.1 Hz, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.84 (dt, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 9.8, 5.2

Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 5.09 – 4.96 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.21 – 4.08 (m, 1H), 2.69 – 2.48 (m, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 1.79 – 1.62 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

Paso (b) *tert*–Butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]carbamato



El producto fue preparado a partir de *tert*–butil [(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]{*cis*–4–[6–fluoro–1–(3–yodofenil)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.75 g, 1.03 mmoles) y 5–hidroxi–2–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)benzaldehído (0.255 g, 1.03 mmoles) por el método del ejemplo 229 paso (a) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido color canela (0.625 g).

[M+H]+=723

Paso (c) 6–Fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–hidroxi–2'–(tiomorfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

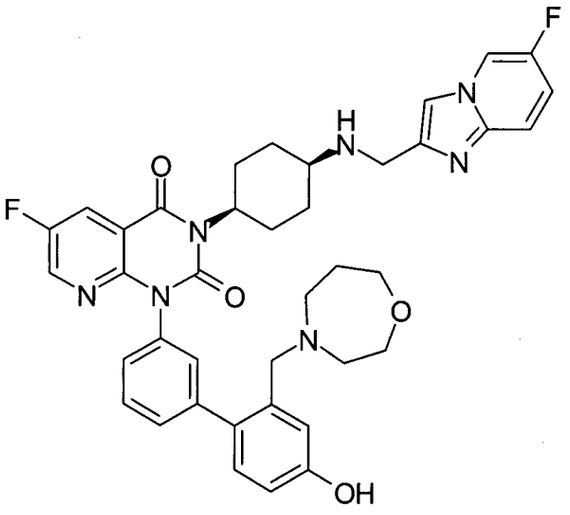
tert–Butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]carbamato (150 mg, 0.21 mmoles) y tiomorfolina (28 mg, 0.27 mmoles) fueron agitados en DCM (20 mL) durante 30 min. y luego triacetoxiborohidruro de sodio (57 mg, 0.27 mmoles) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 1 h y luego ácido trifluoroacético

(1 ml) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 2 h y luego apagada con agua. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron combinadas, secadas (Na_2SO_4) y concentradas. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 95–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente para dar el compuesto del título como un sólido (25 mg).

^{1}H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 18.2, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.55 – 2.39 (m, 4H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.55 – 1.39 (m, 5H).
[M+H]+=710 (MultiModo+)

Ejemplo 254

6–Fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–hidroxi–2'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



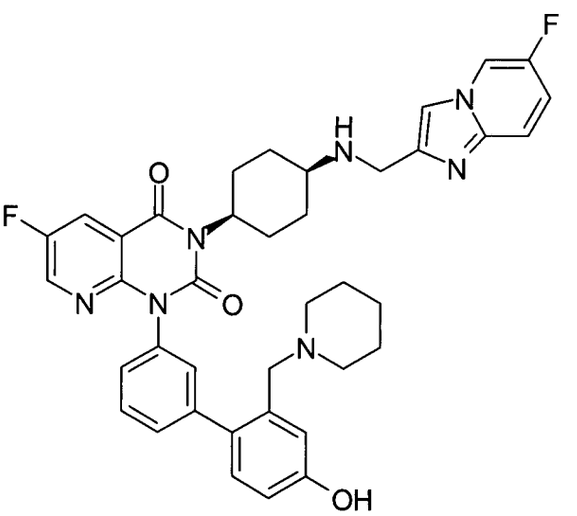
El producto fue preparado a partir de *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]carbamato (150 mg, 0.21

mmoles) y homomorfolina hidrocloruro (29 mg, 0.21 mmoles) por el método del ejemplo 253 paso (c) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (18 mg).

^{1}H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.83 – 4.73 (m, 1H), 3.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.54 – 1.37 (m, 5H).
[M+H]+=708 (MultiModo+)

Ejemplo 255

6–Fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–hidroxi–2'–(piperidin–1–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



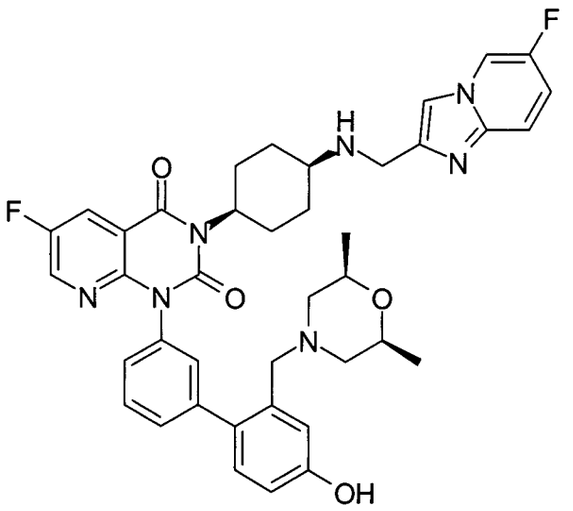
El producto fue preparado a partir de *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]carbamato (150 mg, 0.21 mmoles) y piperidina (0.021 mL, 0.21 mmoles) por el método del ejemplo 253 paso (c) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (16 mg).
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.85 – 4.69 (m, 1H), 3.80 (s, 2H),

3.19 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.80 – 2.66 (m, 2H), 2.28 – 2.15 (m, 5H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.55 – 1.37 (m, 3H), 1.36 – 1.20 (m, 5H).

[M+H]+=692 (MultiModo+)

Ejemplo 256

1–(2'–{[(2*R*,6*S*)–2,6–Dimetilmorfolin–4–il]metil}–4'–hidroxibifenil–3–il)–6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



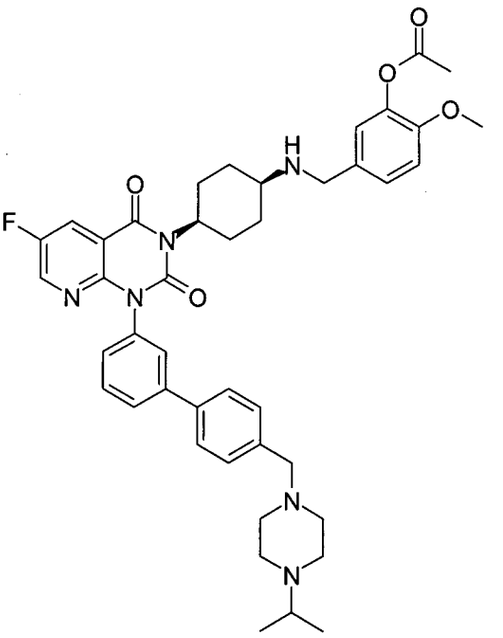
El producto fue preparado a partir de *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil} [(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]carbamato (150 mg, 0.21 mmoles) y cis–2,6–dimetilmorfolina (23.90 mg, 0.21 mmoles) por el método del ejemplo 253 paso (c) para proporcionar el compuesto del título como un sólido color canela (38 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.5, 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.25 (ddd, J = 9.9, 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.82 – 4.72 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.43 – 3.18 (m, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 1.89 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.58 – 1.37 (m, 6H), 0.91 (d, J = 38.2 Hz, 6H).

[M+H]+=722 (MultiModo+)

Ejemplo 257

5–[({*cis*–4–[6–Fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}amino)metil]–2–metoxifenil acetato



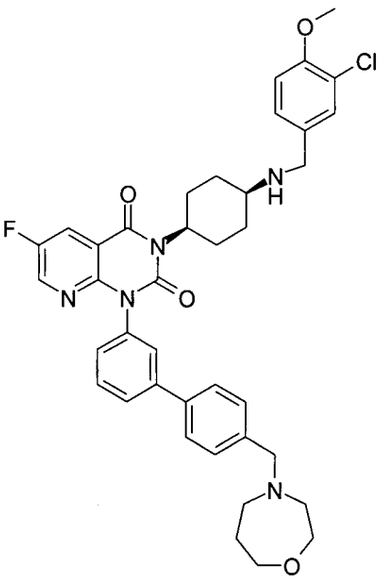
3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.35 mmoles) en 1,2–dicloroetano (2 mL) fue añadida a 5–formil–2–metoxifenil acetato (102 mg, 0.53 mmoles) y agitada durante 15 min. a temperatura ambiente. Triacetoxiborohidruro de sodio (149 mg, 0.70 mmoles) fue añadido y la reacción se dejó a temperatura ambiente toda la noche. Agua (2ml), solución de bicarbonato de sodio saturado (3 mL) y DCM (2 mL) fueron añadidos y la mezcla fue agitada 15 min. y luego separada. La solución orgánica fue evaporada y el residuo purificado por HPLC de fase inversa (ACE 5C8, gradiente 0.2% ac. TFA–MeCN 95%–5%). La evaporación de las fracciones que contenían el producto, la trituración con éter y el secado minucioso al vacío proporcionaron el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un polvo blanco (70mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.79 – 8.64 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 – 8.25 (m, 1H), 7.82 – 7.56 (m, 4H), 7.54 – 7.25 (m, 5H), 7.23 – 7.12 (m, 1H), 4.89 – 4.74 (m, 1H), 4.48 – 3.83 (m, 11H), 3.79 (s, 3H), 3.54 – 2.94 (m, 8H), 2.26 (s, 3H), 2.15 – 1.98 (m, 2H), 1.88 – 1.55 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 6H). Las resonancias restantes parcialmente oscurecidas por los picos del solvente.

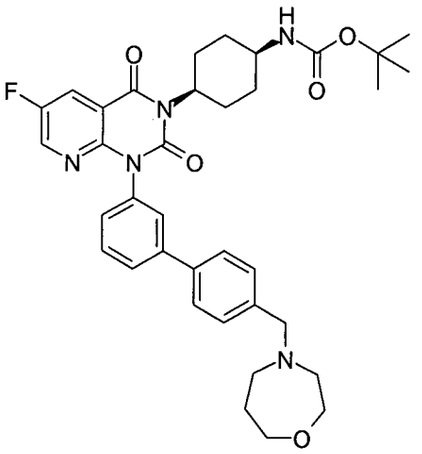
[M+H]+=749 (MultiModo+)

Ejemplo 258

3–{*cis*–4–[(3–Cloro–4–metoxibencil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Paso (a) *tert*–Butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato

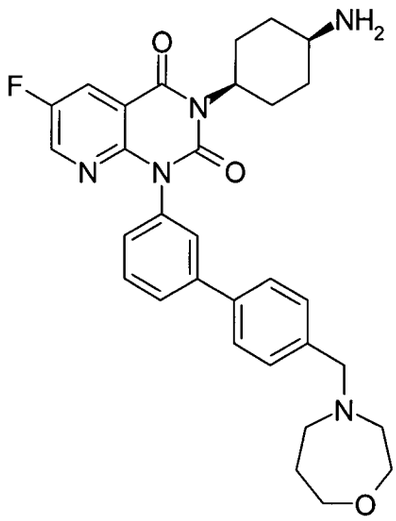


tert–Butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (2.234 g, 4 mmoles) en 1,2–dicloroetano (30 mL) fue tratado con 1,4–oxazepano hidrocloruro (0.826 g, 6.00 mmoles) a temperatura ambiente durante 15 min. y luego triacetoxiborohidruro de sodio (3.39 g, 16.00 mmoles)

fue añadido y la reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción fue lavada con solución de bicarbonato de sodio saturado, secada y evaporada, luego el residuo fue redisuelto en DCM y lavada con HCl acuoso diluido. La evaporación de la solución de DCM proporcionó el compuesto del subtítulo como una espuma blanca (2.3 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.66 – 12.55 (m, 1H), 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.55 – 7.51 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 5.09 – 4.91 (m, 2H), 4.40 – 4.12 (m, 2H), 3.96 – 3.72 (m, 3H), 3.61 – 3.48 (m, 1H), 3.23 – 2.77 (m, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 6H), 2.09 – 1.87 (m, 2H), 1.74 – 1.59 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

Paso (b) 3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



tert–Butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (2.300 g, 3.57 mmoles) en DCM (20 mL) fue tratado con ácido trifluoroacético (3 mL, 38.94 mmoles) y agitado a temperatura ambiente toda la noche. Todos los materiales volátiles fueron evaporados al vacío y el residuo fue redisuelto en DCM y lavado minuciosamente con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. El secado con Na_2SO_4 y la evaporación proporcionaron el compuesto del subtítulo como una espuma blanca (2.0 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.66 (s,

2H), 3.63 – 3.58 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.75 – 2.57 (m, 6H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 2H). Las resonancias restantes parcialmente oscurecidas por los picos del solvente.

Paso (c) 3–{*cis*–4–[(3–Cloro–4–metoxibencil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

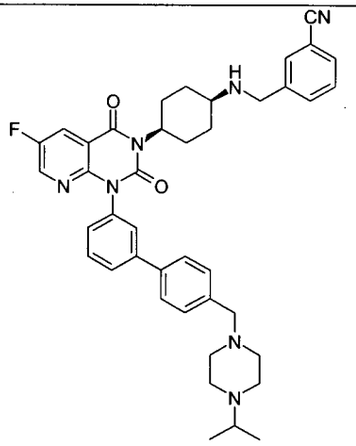
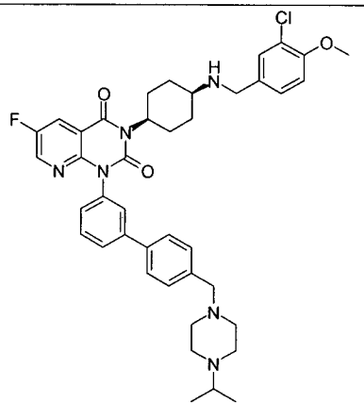
El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.37 mmoles) y 3–cloro–4–metoxibenzaldehído (94 mg, 0.55 mmoles) por el método del ejemplo 257 para dar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un polvo blanco (69 mg).

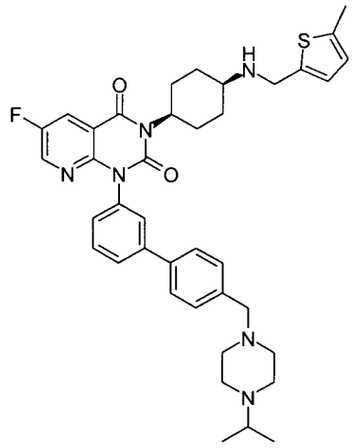
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.29 – 10.15 (m, 1H), 8.82 – 8.66 (m, 2H), 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.57 – 3.16 (m, 2H), 2.68 – 2.54 (m, 2H), 2.22 – 1.98 (m, 4H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H). Otras resonancias oscurecidas por los picos de DMSO y agua.

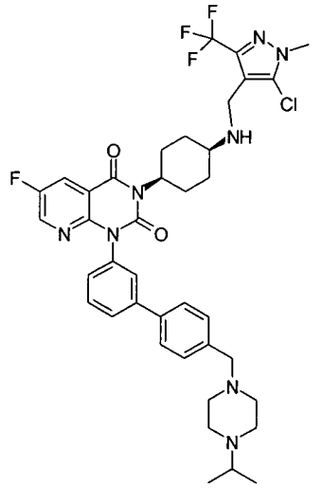
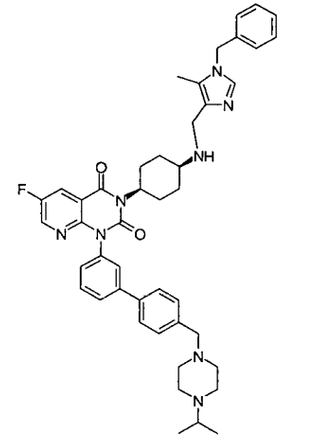
[M+H]+=698 (MultiModo+)

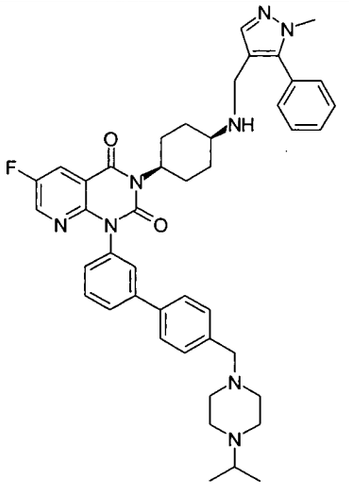
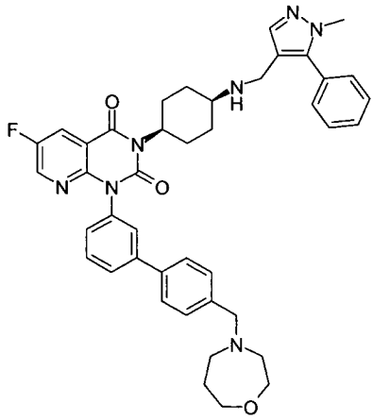
Los siguientes compuestos (Tabla 7) fueron preparados de una manera similar que los sólidos a partir del aldehído y la amina apropiados y usando el método descrito anteriormente en el Ejemplo 257.

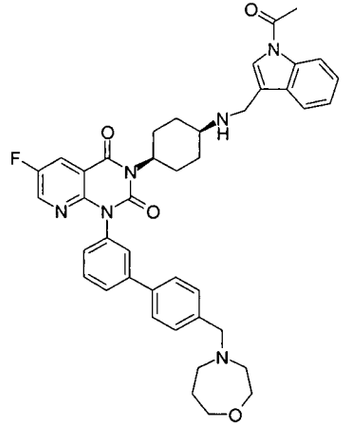
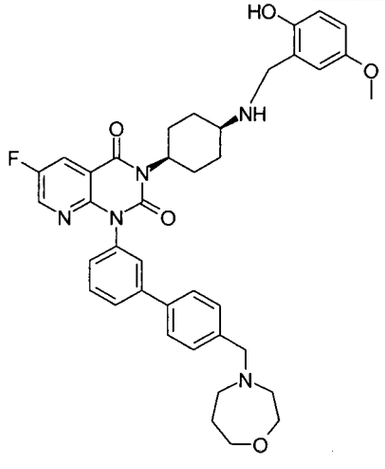
Tabla 7

259		3–[({cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}amino)metil] benzonitrilo	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 – 8.76 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 2.8, 7.7 Hz, 1H), 8.07 – 8.05 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 – 7.59 (m, 5H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.89 – 4.77 (m, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 3.58 – 3.40 (m, 2H), 3.42 – 3.31 (m, 2H), 2.66 – 2.54 (m, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 2H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H). Otras resonancias oscurecidas por los picos de DMSO y agua.	686
260		3–{cis–4–[(3–cloro–4–metoxibencil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.76 – 7.66 (m, 4H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.88 – 4.76 (m, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.54 – 3.41 (m, 2H), 3.34 – 3.03 (m, 4H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.09 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H). Otras resonancias oscurecidas por los	725

			picos de DMSO y agua.	
261		6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–3–(cis–4–{[(5–metil–2–thienil)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (s, 2H), 8.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 2.6, 7.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 1H), 4.41 – 4.32 (m, 2H), 3.52 – 3.29 (m, 5H), 3.23 – 3.00 (m, 4H), 2.72 – 2.54 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.16 – 2.04 (m, 3H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H). Otras resonancias oscurecidas por los picos de DMSO y agua.	681

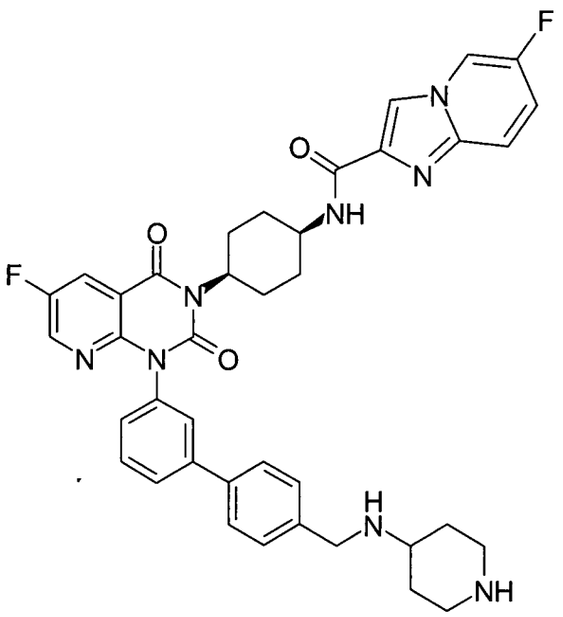
262		3–[cis–4–({[5–cloro–1–metil–3–(trifluorometil)–1H–pirazol–4–il]metil}amino)ciclohexil]–6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 – 8.65 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.52 – 3.32 (m, 4H), 3.22 – 2.99 (m, 3H), 2.69 – 2.52 (m, 4H), 2.20 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H). Otras resonancias oscurecidas por los picos de DMSO y agua.	767
263		3–(cis–4–{[(1–bencil–5–metil–1H–imidazol–4–il)metil]amino}ciclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.32 (s, 4H), 4.92 – 4.78 (m, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 4H), 3.52 – 3.39 (m, 3H), 3.24 – 3.01 (m, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.68 – 1.54 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H). Algunas resonancias oscurecidas por DMSO y agua.	755

264		6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–3–(cis–4–{[(1–metil–5–fenil–1H–pirazol–4–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 – 8.63 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 6H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 – 3.44 (m, 4H), 3.30 – 3.02 (m, 6H), 2.83 – 2.66 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H). Algunas resonancias oscurecidas por picos de DMSO y agua.	741
265		6–fluoro–3–(cis–4–{[(1–metil–5–fenil–1H–pirazol–4–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.29 – 10.08 (m, 1H), 8.75 – 8.62 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 4H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.60 – 7.46 (m, 6H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.45 – 3.10 (m, 7H), 2.21 – 1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.47 (m, 4H). Otras resonancias oscurecidas por los picos de DMSO y agua.	714

266		3–(cis–4–{[(1–acetil–1H–indol–3–il)metil]amino}ciclohexil)–6–fluoro–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 – 10.16 (m, 1H), 8.93 – 8.74 (m, 2H), 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 – 8.28 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 – 7.74 (m, 3H), 7.69 – 7.61 (m, 3H), 7.46 – 7.32 (m, 3H), 4.92 – 4.77 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.71 – 2.55 (m, 5H), 2.26 – 1.95 (m, 4H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H). Otras resonancias oscurecidas por los picos de DMSO y agua.	715
267		6–fluoro–3–{cis–4–[(2–hidroxi–5–metoxibencil)amino]ciclohexil}–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.16 – 10.04 (m, 1H), 9.91 – 9.82 (m, 1H), 8.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.51 – 8.42 (m, 2H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 3H), 7.67 – 7.61 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.83 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.92 – 3.70 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 2H), 2.18 – 2.01 (m, 4H), 1.79 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 2H). Algunas resonancias parcialmente oscurecidas por DMSO y agua.	680

Ejemplo 268

6-Fluoro-*N*-{*cis*-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-{4'-[(piperidin-4-ilamino)metil]bifenil-3-il}-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida



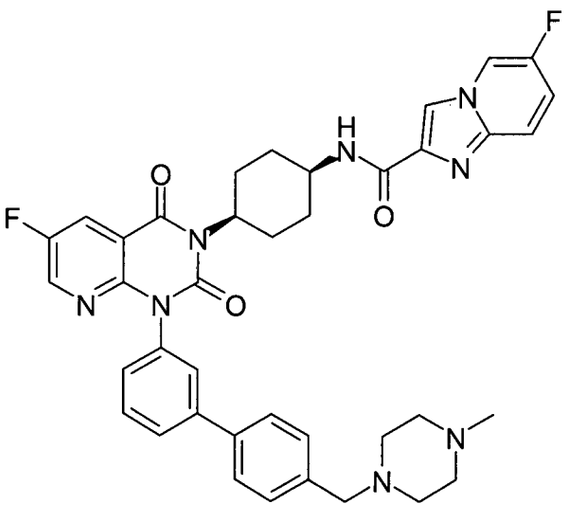
Una solución de 6-fluoro-*N*-{*cis*-4-[6-fluoro-1-(4'-formilbifenil-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (0.8 g, 1.29 mmol) y *tert*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato (0.310 g, 1.55 mmol) en DCM (30 mL) fue agitada durante 30 mins luego triacetoxiborohidruro de sodio (0.328 g, 1.55 mmol) fue añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h. TFA (1 ml) fue añadido a la reacción, la cual fue agitada durante 2 h y luego apagada con agua y metanol (0.5 ml) y concentrada al vacío. Agua fue añadida luego agitada durante 5 h y filtrada para dejar un sólido marrón. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 0 a 4% metanol en etil acetato. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (0.230 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 - 8.33 (m, 2H), 7.85 - 7.72 (m, 5H), 7.70 - 7.58 (m, 4H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 4.95 - 4.79 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.03 - 2.85 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 4H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.80 - 1.61 (m, 6H).

[M+H]+=705 (MultiMode+)

Ejemplo 269

6-Fluoro-*N*-{*cis*-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]bifenil-3-il}-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida



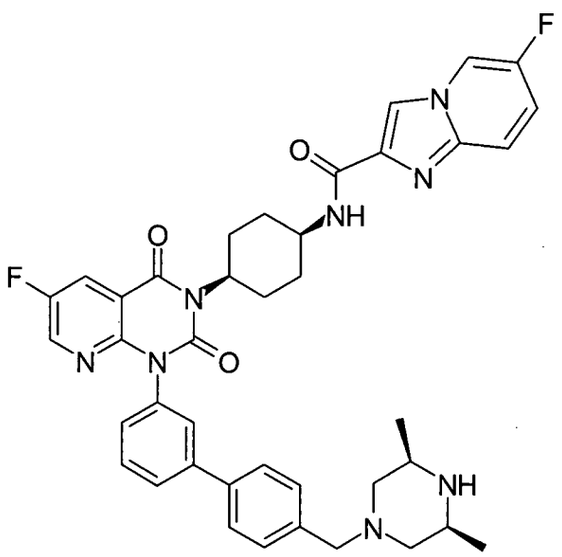
El producto fue preparado a partir de 6-fluoro-*N*-{*cis*-4-[6-fluoro-1-(4'-formilbifenil-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (250 mg, 0.40 mmol) y 1-metilpiperazina (44.7 µl, 0.40 mmol) por el método del ejemplo 56 para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.191 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (dd, J = 4.0, 2.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 6H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 4H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.49 - 3.06 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.61 (dd, J = 35.5, 11.9 Hz, 6H), 2.02 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 4H).

[M+H]+=705 (MultiMode+)

Ejemplo 270

N-{*cis*-4-[1-(4'-{[(3*R*,5*S*)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]metil}bifenil-3-il)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida



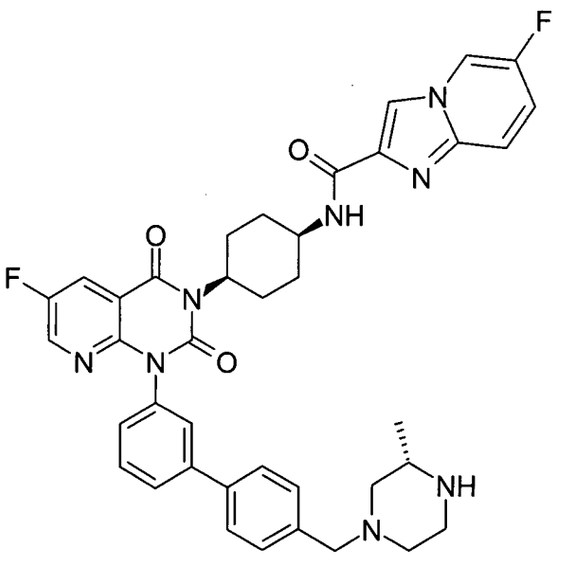
El producto fue preparado a partir de 6-fluoro-*N*-{*cis*-4-[6-fluoro-1-(4'-formilbifenil-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (0.5 g, 0.81 mmol) y cis 2,6-dimetilpiperazina (0.092 g, 0.81 mmol) por el método del ejemplo 56 para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.379 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (br s, 1H), 8.83 (dd, J = 4.1, 2.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 6H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 12.1, 8.2 Hz, 3H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 4.88 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.26 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.72 - 2.38 (m, 4H), 2.02 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.79 - 1.59 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[M+H]+=719 (MultiMode+)

Ejemplo 271

6-Fluoro-*N*-{*cis*-4-[6-fluoro-1-(4'-{[(3*S*)-3-metilpiperazin-1-il]metil}bifenil-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida



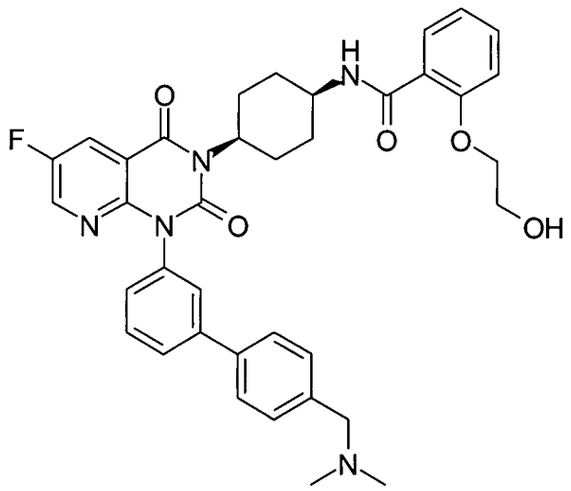
El producto fue preparado a partir de 6-fluoro-*N*-{*cis*-4-[6-fluoro-1-(4'-formilbifenil-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (0.5 g, 0.81 mmol) y *tert*-butil (2*S*)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (0.161 g, 0.81 mmol) por el método del ejemplo 56 para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.490 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (br s, 1H), 8.96 - 8.76 (m, 2H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.37 (m, 10H), 4.88 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 37.7 Hz, 3H), 3.51 - 3.06 (m, 5H), 2.86 - 2.55 (m, 4H), 2.02 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.78 - 1.57 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

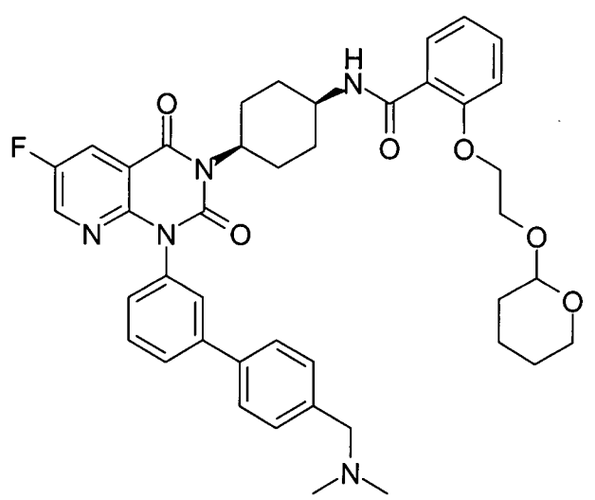
[M+H]+=705 (MultiMode+)

Ejemplo 272

N-{*cis*-4-[1-{4'-[(Dimetilamino)metil]bifenil-3-il}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}-2-(2-hidroxietoxi)benzamida



Paso (a) *N*-{*cis*-4-[1-{4'-[(Dimetilamino)metil]bifenil-3-il}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}-2-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etoxi]benzamida



A una solución agitada de 3-(*cis*-4-aminociclohexil)-1-{4'-[(dimetilamino)metil]bifenil-3-il}-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona dihidrocloruro (0.2 g, 0.36 mmol) en DMF (4 mL) fueron añadidos ácido 2-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etoxi]benzoico (0.114 g, 0.43 mmol), Base de Hünig (0.187 mL, 1.07 mmol) y finalmente HATU (0.163 g, 0.43 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (20 mL) y lavada con agua (2 x 30 mL). La capa acuosa fue extraída nuevamente con etil acetato (30 mL) y los productos orgánicos combinados lavados con salmuera saturada (30 mL), secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y evaporados para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (0.296 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.82 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.91 - 4.79 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.96 - 3.76 (m, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.65 - 2.60 (m, 6H), 1.73 - 1.59 (m, 4H), 1.46 - 1.33 (m, 4H).

Paso (b) *N*-{*cis*-4-[1-{4'-[(Dimetilamino)metil]bifenil-3-il}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}-2-(2-hidroxietoxi)benzamida

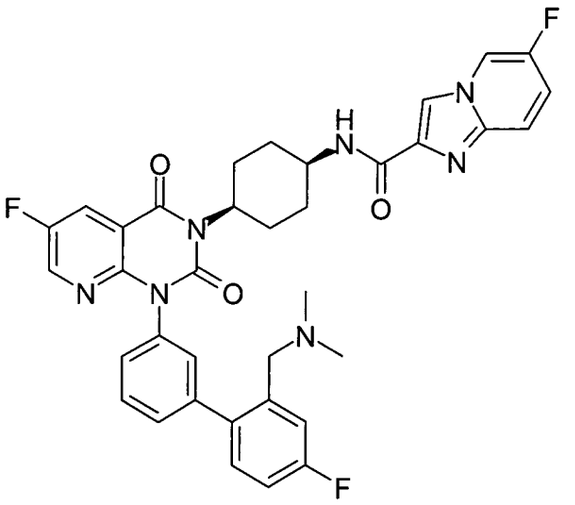
A una mezcla de *N*-{*cis*-4-[1-{4'-[(dimetilamino)metil]bifenil-3-il}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}-2-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etoxi]benzamida (0.29 g, 0.39 mmol) en THF (2 mL) y agua (1 ml) fue añadido ácido acético (4.5 ml, 78.61 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a 80 °C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y fue vertida en solución de bicarbonato de sodio saturado (50mL). El producto fue extraído con DCM (150mL). El DCM fue evaporado y el residuo disuelto en metanol. Los solventes fueron eliminados mediante evaporación al vacío y el residuo fue agitado en éter toda la noche. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 65-45 % de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (q, J = 7.9 Hz, 3H), 7.47 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.76 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 4H).

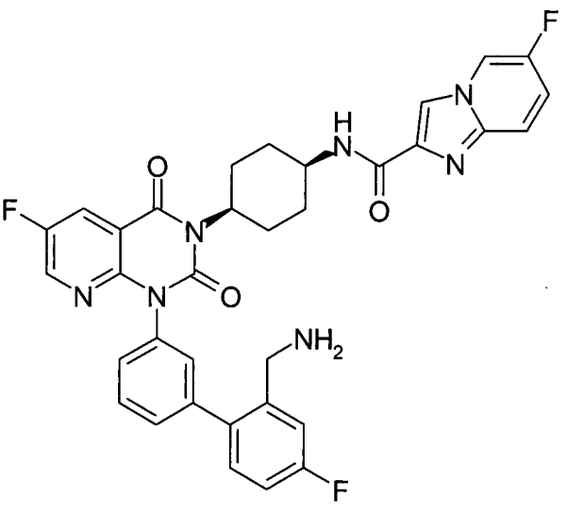
[M+H]+=652 (MultiMode+)

Ejemplo 273

N-{*cis*-4-[1-{2'-[(Dimetilamino)metil]-4'-fluorobifenil-3-il}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida



Paso (a) *N*-{*cis*-4-[1-[2'-(Aminometil)-4'-fluorobifenil-3-il]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida



Acetonitrilo (4 mL) fue añadido a acetato de paladio (II) (10.48 mg, 0.05 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (0.038 g, 0.09 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. Carbonato de potasio (0.194 g, 1.40 mmol) en agua (2 mL), 6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-yodofenil)-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-3(2H)-il]ciclohexil}imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0.3 g, 0.47 mmol), y

ácido (2-{[(tert-butoxicarbonil)amino]metil}-4-fluorofenil)borónico (0.126 g, 0.47 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue calentada a 80 °C toda la noche. La mezcla de reacción fue directamente cargada en un cartucho Chemelut y el producto eluido con DCM. El solvente fue evaporado y el residuo disuelto en 1,4-dioxano (5 mL). Cloruro de hidrógeno en dioxano (4M) (5 ml, 20.00 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 h. Los solventes fueron eliminados al vacío y el residuo triturado en éter toda la noche. El sólido fue eliminado por filtración para dar el compuesto del subtítulo como un sólido beige (0.363 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.70 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.54 - 8.47 (m, 3H), 8.33 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.87 (t, J = 14.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.03 (d, J = 29.8 Hz, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 4H).

Paso (b) *N*-{*cis*-4-[1-{2'-[(Dimetilamino)metil]-4'-fluorobifenil-3-il}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

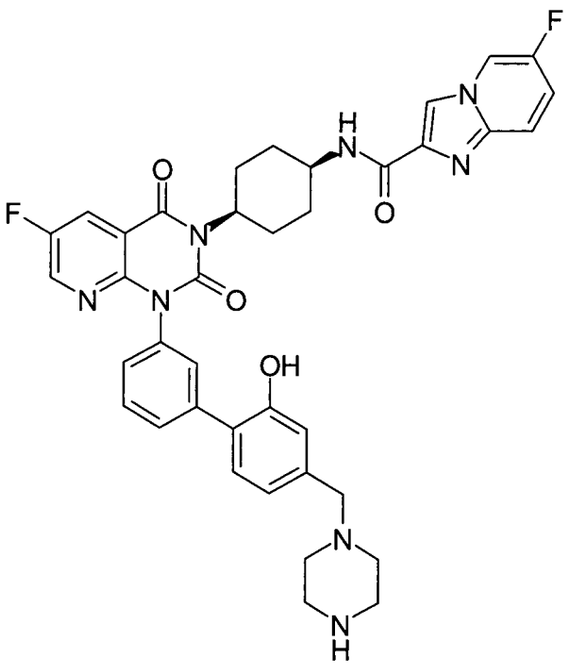
Una mezcla de *N*-{*cis*-4-[1-[2'-(aminometil)-4'-fluorobifenil-3-il]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (0.363 g, 0.57 mmol) y formaldehído (37 p% en agua, 0.2 mL, 2.69 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 10 min. A esto fue añadido triacetoxiborohidruro de sodio (0.241 g, 1.14 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (5 mL), y cargado en un cartucho SCX de 10g. Las impurezas fueron lavadas minuciosamente con metanol (70 mL) y desechadas. El producto fue eluido con amoniaco metanólico 1N (100 mL) y evaporado al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 55-35% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente luego por cromatografía flash en sílice, eluyendo con 5% metanol en DCM. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (ddt, J = 4.1, 2.6, 0.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.18 (td, J = 11.1, 5.0

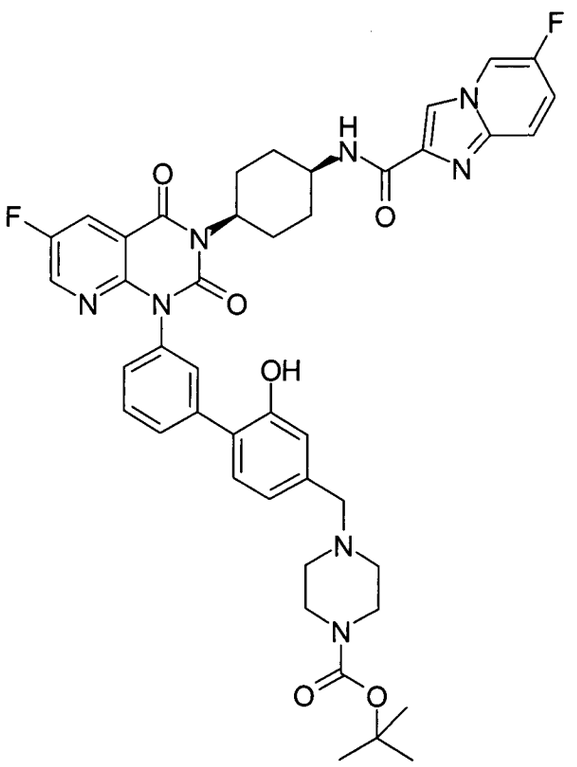
Hz, 1H), 4.88 (t, J = 16.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 8H), 1.76 - 1.61 (m, 4H). Otras resonancias oscurecidas por el pico de agua.
[M+H]+=668 (MultiMode+)

Ejemplo 274

6-Fluoro-*N*-{*cis*-4-[6-fluoro-1-[2'-hidroxi-4'-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-il]-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida



Paso (a) *tert*-Butil 4-({3'-[6-fluoro-3-(*cis*-4-{[(6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)-2,4-dioxo-3,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-1(2*H*)-il]-2-hidroxibifenil-4-il}metil)piperazina-1-carboxilato



A una solución de 6-fluoro-*N*-{*cis*-4-[6-fluoro-1-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (0.25 g, 0.39 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) fueron añadidos tert-butil 1-piperazinacarboxilato (0.110 g, 0.59 mmol) y ácido acético (0.045 mL, 0.79 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 10 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0.125 g, 0.59 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche luego concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (5 mL), y cargado en un cartucho SCX de 10g. Las impurezas fueron lavadas minuciosamente con metanol (70 mL) y desechadas. El producto fue eluido con amoniaco metanólico 1N (100 mL) y evaporado al vacío. El residuo se dejó en alto vacío toda la noche para dar el compuesto del subtítulo (0.156 g).

[M+H]+=807

Paso (b) 6-Fluoro-*N*-{*cis*-4-[6-fluoro-1-[2'-hidroxi-4'-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-il]-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

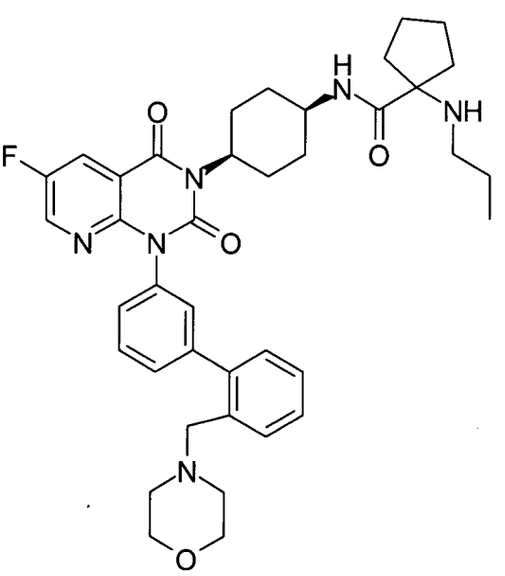
Cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M) (1 mL, 4.00 mmol) fue añadido a una solución de *tert*-butil-4-({3'-[6-fluoro-3-(*cis*-4-{[(6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)-2,4-dioxo-3,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-1(2*H*)-il]-2-hidroxibifenil-4-il}metil)piperazina-1-carboxilato (0.15 g, 0.19 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. Los solventes fueron evaporados y el residuo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Sunfire usando un gradiente 90-70% de ácido triifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (27 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 3H), 7.55 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 22.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 4H), 2.90 - 2.71 (m, 4H), 2.04 - 1.90 (m, 4H), 1.75 - 1.57 (m, 4H).

[M+H]+=707 (MultiMode+)

Ejemplo 275

N-{*cis*-4-[6-Fluoro-1-[2'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3-il]-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}-1-(propilamino)ciclopentanocarboxamida



1-Amino-*N*-{*cis*-4-[6-fluoro-1-[2'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3-il]-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}ciclopentanocarboxamida (0.54 g, 0.84 mmol) y aldehído propiónico (0.049 g, 0.84 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) fueron

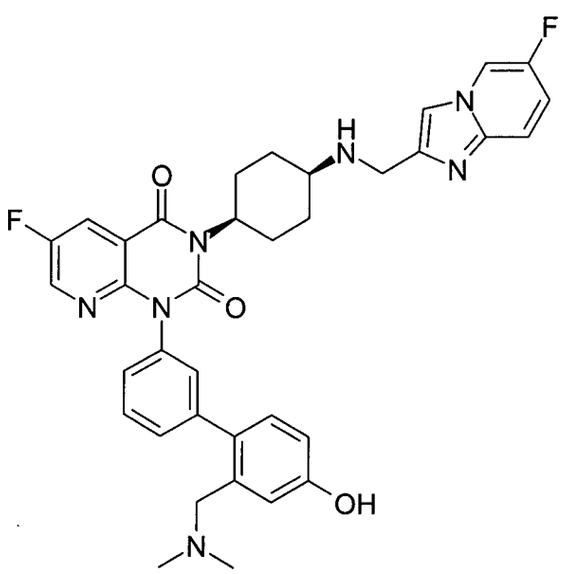
tratados con triacetoxiborohidruro de sodio (0.214 g, 1.01 mmol) y la mezcla resultante fue agitada toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Terra usando un gradiente 95-50% de ácido triifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.372 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 3H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 4.81 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.79 - 3.53 (m, 4H), 3.27 - 3.06 (m, 2H), 2.81 - 2.55 (m, 6H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.85 - 1.69 (m, 5H), 1.68 - 1.51 (m, 7H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

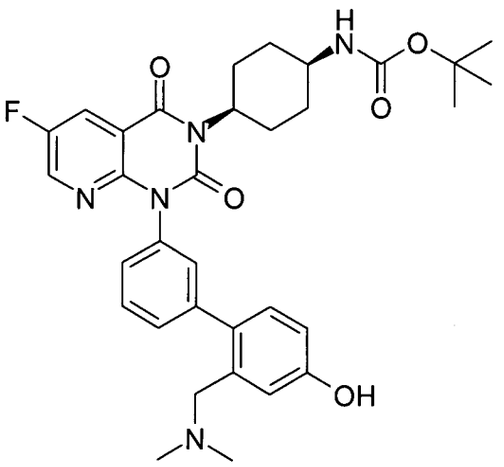
[M+H]+=683 (MultiMode+)

Ejemplo 277

1-{2'-[(dimetilamino)metil]-4'-hidroxibifenil-3-il}-6-fluoro-3-(*cis*-4-{[(6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



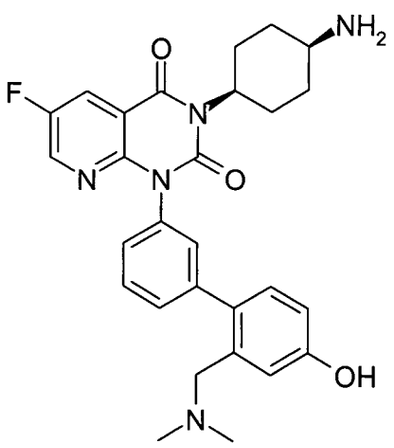
Paso (a) *tert*-Butil {*cis*-4-[1-{2'-[(dimetilamino)metil]-4'-hidroxibifenil-3-il}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}carbamato



El producto fue preparado a partir de *tert*-butil-{*cis*-4-[6-fluoro-1-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}carbamato (0.5 g, 0.87 mmol) y dimetilamina (1.305 ml, 2.61 mmol) por el método del ejemplo 274 paso (a) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0.50 g).

[M+H]+=604

Paso (b) 3-(*cis*-4-Aminociclohexil)-1-{2'-[(dimetilamino)metil]-4'-hidroxibifenil-3-il}-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



El producto fue preparado a partir de *tert*-butil {*cis*-4-[1-{2'-[(dimetilamino)metil]-4'-hidroxibifenil-3-il}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-3(2*H*)-il]ciclohexil}carbamato (0.5 g, 0.83 mmol) por el método del ejemplo 230 paso (d) para dar el compuesto del subtítulo (0.410 g).

[M+H]+=604

Paso (c) 1-{2'-[(dimetilamino)metil]-4'-hidroxibifenil-3-il}-6-fluoro-3-(*cis*-4-{[(6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona

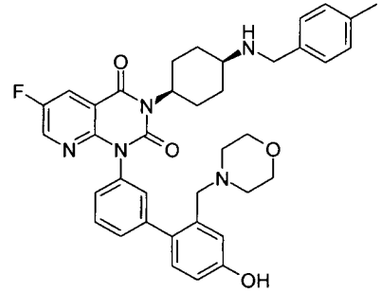
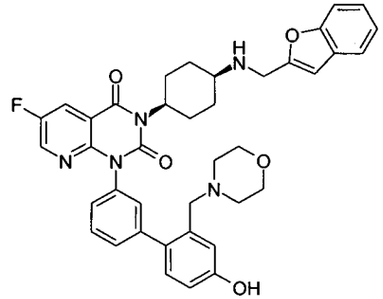
A una solución de 6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carbaldehído (0.082 g, 0.50 mmol) en 1,2-dicloroetano fueron añadidos 3-(*cis*-4-aminociclohexil)-1-{2'-[(dimetilamino)metil]-4'-hidroxibifenil-3-il}-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (0.263 g, 0.52 mmol) y ácido acético (0.038 g, 0.63 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 25 °C durante 10 mins. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.111 g, 0.52 mmol) fue añadido y la reacción agitada durante 14 horas. El material crudo fue disuelto en metanol (5 mL), y cargado en un cartucho SCX de 20g. Las impurezas fueron lavadas minuciosamente con metanol (250 mL) y desechadas. El producto fue eluido con amoniaco metanólico 1N (250 mL) y evaporado. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Terra usando un gradiente 95-50% de ácido triifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente luego purificado adicionalmente por HPLC preparativa en una columna Waters X-Terra usando un gradiente 95-5% de acetato de amonio acuoso 0.1% en metanol como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (0.104 g).

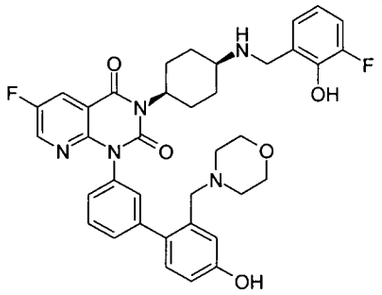
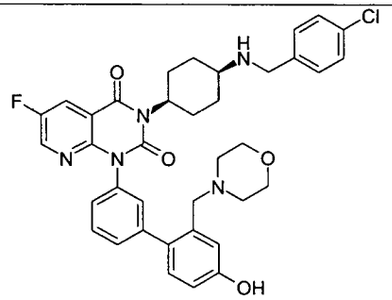
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 - 8.70 (m, 1H), 8.59 - 8.58 (m, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.06 (s, 3H) 1.90 - 1.87 (m, 7H), 1.51 - 1.40 (m, 4H).

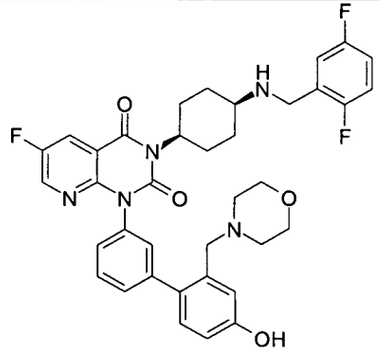
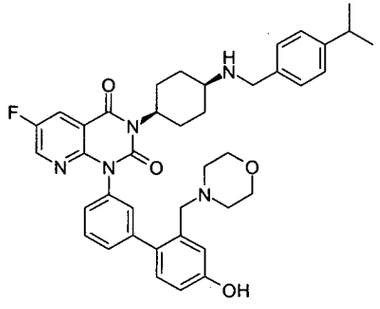
[M+H]+=652 (MultiMode+)

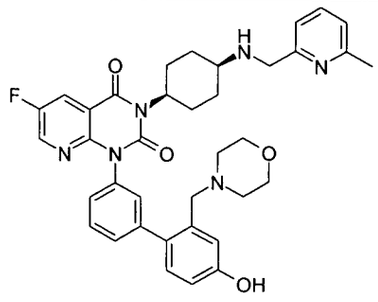
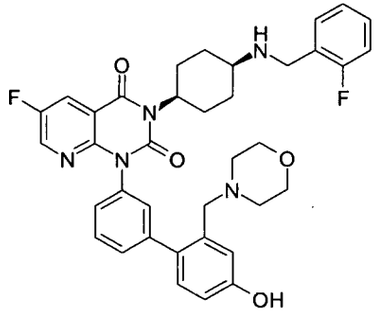
Los siguientes compuestos (Tabla 8) fueron prepared como los sólidos a partir de 3-(*cis*-4-aminociclohexil)-6-fluoro-1-[4'-hidroxi-2'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona y el aldehído apropiado usando el método descrito anteriormente en el Ejemplo 247.

Tabla 8

Número del Ejemplo	Química	Nombre	NMR	M+H
278		6-fluoro-1-[4'-hidroxi-2'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3-il]-3-{*cis*-4-[(4-metilbencil)amino]ciclohexil}pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 11.1, 8.1 Hz, 3H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 2.79 - 2.64 (m, 4H), 2.27 (s, 4H), 1.85 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.50 - 1.35 (m, 4H).	650
279		3-{*cis*-4-[(1-benzofurano-2-ilmetil)amino]ciclohexil}-6-fluoro-1-[4'-hidroxi-2'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.09 (m, 3H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 4.77 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.29 (d, J =	676

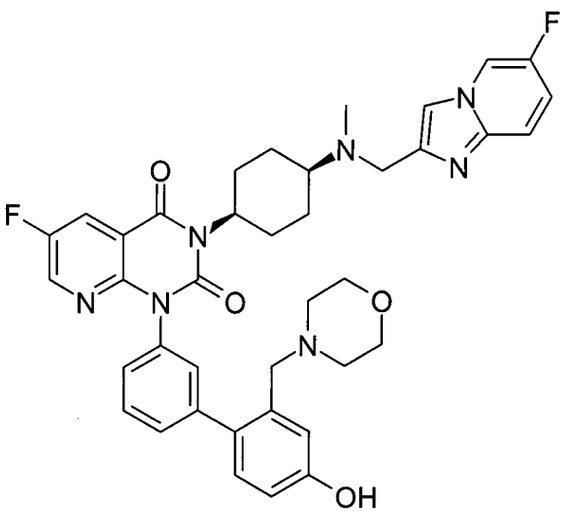
			6.7 Hz, 2H), 2.85 - 2.65 (m, 3H), 2.27 (s, 4H), 1.98 - 1.83 (m, 3H), 1.53 - 1.37 (m, 4H).	
280		6-fluoro-3-{*cis*-4-[(3-fluoro-2-hidroxibencil)amino]ciclohexil}-1-[4'-hidroxi-2'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.78 - 6.65 (m, 2H), 4.79 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.43 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.27 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 2H), 2.28 (s, 4H), 1.92 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.62 - 1.44 (m, 4H).	670
281		3-{*cis*-4-[(4-clorobencil)amino]ciclohexil}-6-fluoro-1-[4'-hidroxi-2'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 6H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.82 - 2.64 (m, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 4H), 1.87 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.56 -	670

			1.38 (m, 4H).	
282		3-{*cis*-4-[(2,5-difluorobencil)amino]ciclohexil}-6-fluoro-1-[4'-hidroxi-2'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.45 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 3.29 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.27 (s, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.43 (s, 4H).	672
283		6-fluoro-1-[4'-hidroxi-2'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3-il]-3-{*cis*-4-[(4-isopropilbencil)amino]ciclohexil}pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.43 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.90 - 2.66 (m, 4H), 2.27 (s, 4H), 1.87 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	678

284		6-fluoro-1-[4'-hidroxi-2'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3-il]-3-(*cis*-4-{[(6-metilpiridin-2-il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 20.1, 7.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 4H), 1.99 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.54 - 1.36 (m, 4H).	651
285		6-fluoro-3-{*cis*-4-[(2-fluorobencil)amino]ciclohexil}-1-[4'-hidroxi-2'-(morfolin-4-ilmetil)bifenil-3-il]pirido[2,3-*d*]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 - 9.41 (m, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.73 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 2.27 (s, 4H), 1.86 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.54 - 1.35 (m, 4H).	654

Ejemplo 286

6–fluoro–3–{*cis*–4–[[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil](metil)amino]ciclohexil}–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



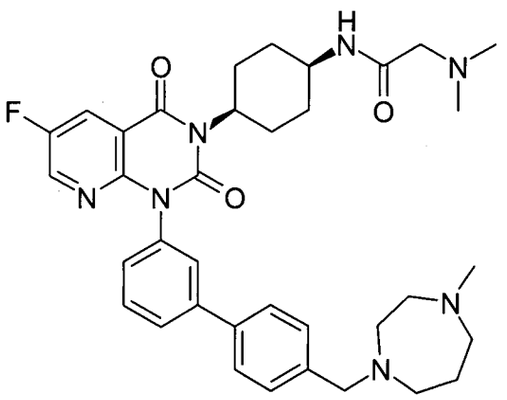
3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (184 mg, 0.34 mmoles) y 6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído (55.4 mg, 0.34 mmoles) fueron disueltos en 1,2–dicloroetano (4 mL) y N–metil–2–pirrolidinona (1 mL) a 25 °C y la solución se dejó agitar durante 1 h. Triacetoxiborohidruro de sodio (117 mg, 0.55 mmoles) fue luego añadido durante un periodo de 10 min. bajo aire. La suspensión resultante fue agitada a 25 °C durante 16 h, luego formaldehído (41 mg, 0.51 mmoles) fue añadido y la suspensión agitada a 16 h adicionales. La suspensión cruda fue luego cargada en una columna SCX de 10g, lavada con metanol (100 mL) y eluida con metanol amoniacal 3.5N (75 mL). El compuesto crudo fue obtenido después de la concentración al vacío y purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.134 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.66 – 8.56 (m, 2H), 8.34 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H),

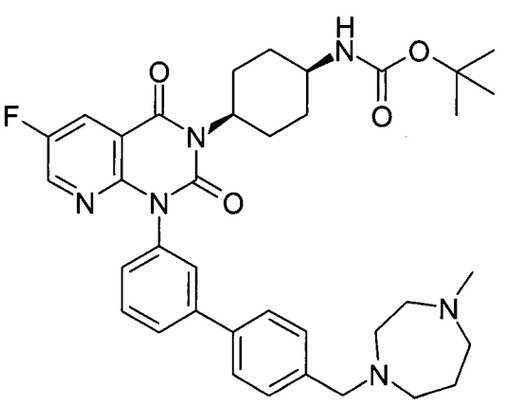
4.91 – 4.81 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.43 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.80 (dd, J = 24.9, 11.5 Hz, 2H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.31 – 2.15 (m, 9H), 1.42 (s, 4H).
[M+H]+=708 (Multimodo+)

Ejemplo 287

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–N^2,N^2–dimetilglicinamida



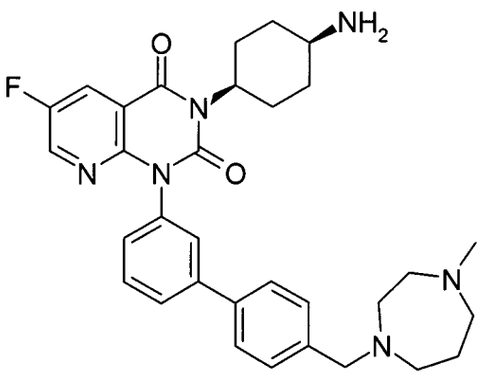
Paso (a) *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



1–Metil–1,4–diazepano (0.7 mL, 5.63 mmoles) fue añadido a una solución de *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (2.009 g, 3.60 mmoles) en DCM (40 mL). Sulfato de sodio anhidro (~0.5 g) fue añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 50 min. antes que

triacetoxiborohidruro de sodio (1.143 g, 5.39 mmoles) fue añadido y la mezcla agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con DCM, lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado, agua y salmuera saturada, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El material crudo fue disuelto en metanol y cargado un cartucho SCX precargado. Las impurezas neutrales fueron eliminadas lavando con metanol, luego el producto fue eluido con 10–20% amoniaco 7N en metanol para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma amarillo pálido (1.66 g).
[M+H]+ = 657

Paso (b) 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



tert–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (1.661 g, 2.53 mmoles) fue disuelto en 1,4–dioxano (10 ml) y enfriada en hielo. Cloruro de hidrógeno (~4M en 1,4–dioxano) (12.64 ml, 50.58 mmoles) fue añadido y la mezcla de reacción agitada a ~5°C durante 1 h luego a temperatura ambiente durante 4 h antes de ser concentrada al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo sal de trihidrocloruro como un sólido blanco (1.985 g).
[M+H]+=557 (Multimodo+)

Paso (c) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–N^2,N^2–dimetilglicinamida

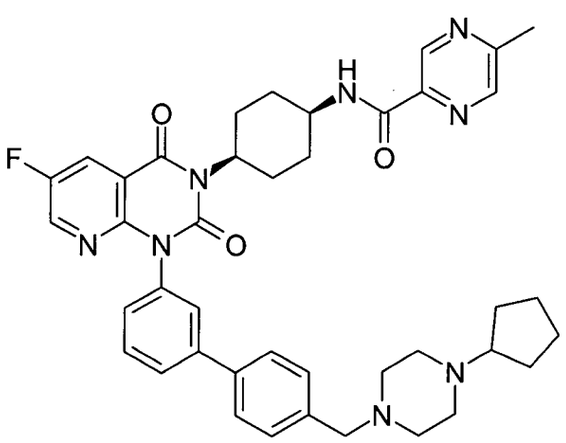
Una solución de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.243 g, 0.36 mmoles), *N*,*N*–dimetilglicina (0.040 g, 0.38 mmoles) y trietilamina (0.55 ml, 3.96 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) fue agitada durante 30 min. y luego anhídrido del ácido 1–propanofosfónico cíclico (T3P, 1.57M en THF) (0.25 ml, 0.39 mmoles) fue añadido en forma de gotas. La mezcla de reacción fue agitada toda la noche luego vertida en hidrógeno carbonato de sodio saturado (10ml) y extraída con etil acetato (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, concentrados y purificados por HPLC preparativa en una columna Waters X–Bridge usando un gradiente 95–5% de ácido trifluoroacético acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título ditrifluoroacetato como una espuma blanca (0.212 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 4H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.34 – 4.28 (m, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 2.67 – 2.58 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 2H), 1.90 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 4H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

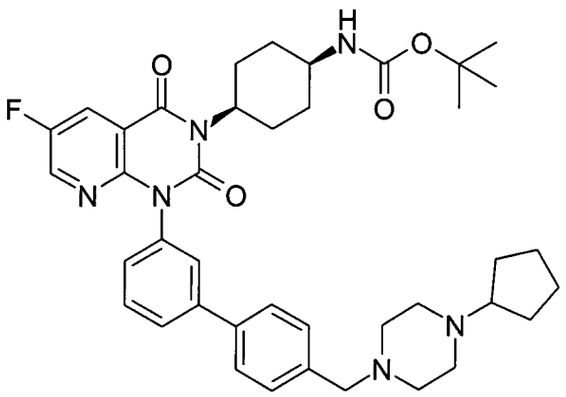
[M+H]+=642 (Multimodo+)

Ejemplo 288

N–{*cis*–4–[1–{4'–[(4–ciclopentilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5–metilpirazina–2–carboxamida

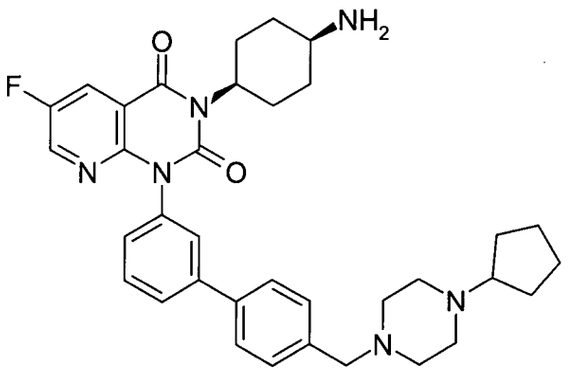


Paso (a) *tert*–butil {*cis*–4–[1–{4'–[(4–ciclopentilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



El producto fue preparado a partir de *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (2.074 g, 3.71 mmoles) y 1–ciclopentilpiperazina (0.859 g, 5.57 mmoles) por el método del ejemplo 287 paso (a) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma amarillo pálido (2.393 g).
[M+H]+=697

Paso (b) 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–{4'–[(4–ciclopentilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



El producto fue preparado a partir de *tert*–butil {*cis*–4–[1–{4'–[(4–ciclopentilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (2.393 g, 3.43 mmoles) por el método del ejemplo 287 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo sal de trihidrocloruro como un sólido amarillo pálido (2.998 g).
[M+H]+=597

Paso (c) *N*–{*cis*–4–[1–{4'–[(4–ciclopentilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5–metilpirazina–2–carboxamida

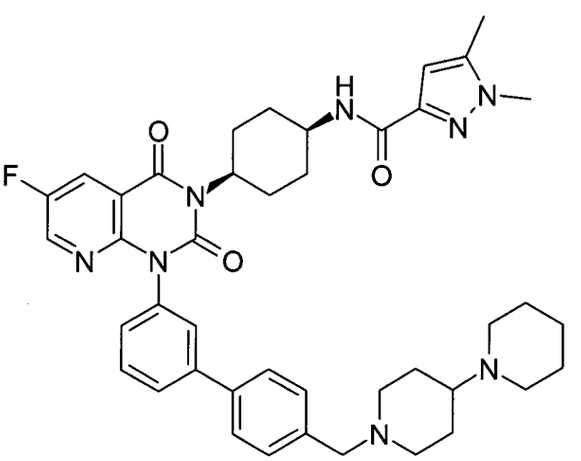
El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–{4'–[(4–ciclopentilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.296 g, 0.42 mmoles) y ácido 5–metilpirazina–2–carboxílico (0.069 g, 0.50 mmoles) por el método del ejemplo 287 paso (c) para dar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como una espuma blanca (95 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 8.64 – 8.59 (m, 2H), 8.33 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 3H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 2H), 3.30 – 3.08 (m, 4H), 2.67 – 2.54 (m, 5H), 2.04 – 1.97 (m, 4H), 1.77 – 1.54 (m, 10H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

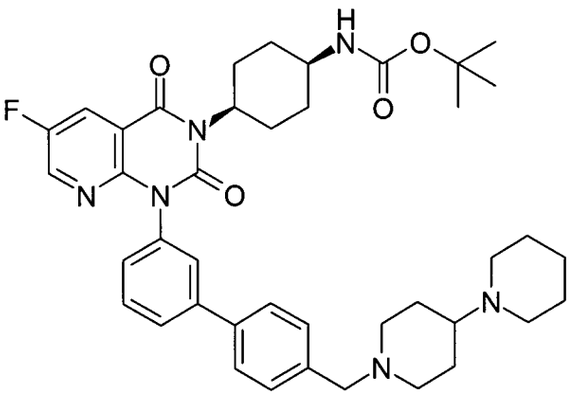
[M+H]+=717 (Multimodo+)

Ejemplo 289

N–{*cis*–4–[1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida

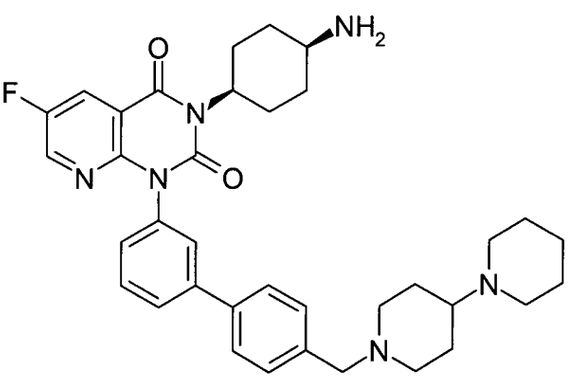


Paso (a) *tert*–butil {*cis*–4–[1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



El producto fue preparado a partir de *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (1.500 g, 2.69 mmoles) y 1,4'–bipiperidina (0.565 g, 3.36 mmoles) por el método del ejemplo 287 paso (a) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma amarillo pálido (1.585 g).
[M+H]+=711

Paso (b) 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



El producto fue preparado a partir de *tert*–butil {*cis*–4–[1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (1.585 g, 2.23 mmoles) por el método del ejemplo 287 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo sal de trihidrocloruro como un sólido color crema (1.944 g).
[M+H]+=611

Paso (c) *N*–{*cis*–4–[1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida

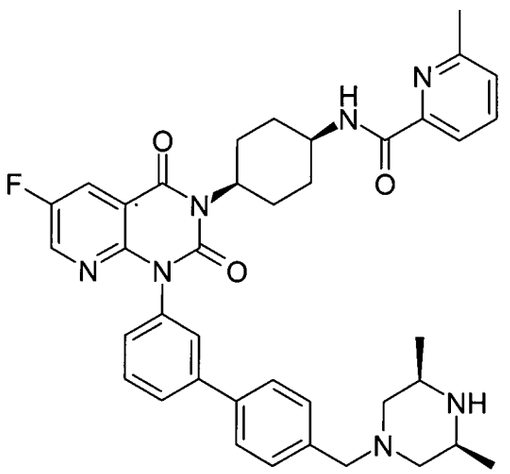
El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.221 g, 0.31 mmoles) y ácido 1,5–dimetil–1H–pirazol–3–carboxílico (0.052 g, 0.37 mmoles) por el método del ejemplo 287 paso (c) para dar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como una espuma blanca (0.164 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.88 – 4.81 (m, 1H), 4.37 – 4.32 (m, 2H), 4.10 – 4.07 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.02 – 2.88 (m, 4H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.25 – 2.21 (m, 5H), 1.98 – 1.83 (m, 6H), 1.72 – 1.60 (m, 6H), 1.44 – 1.27 (m, 2H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

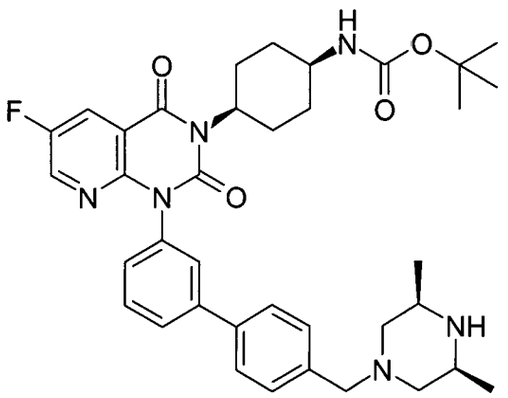
[M+H]+=733 (Multimodo+)

Ejemplo 290

N–{*cis*–4–[1–(4'–{[(3*R*,5*S*)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–metilpiridina–2–carboxamida



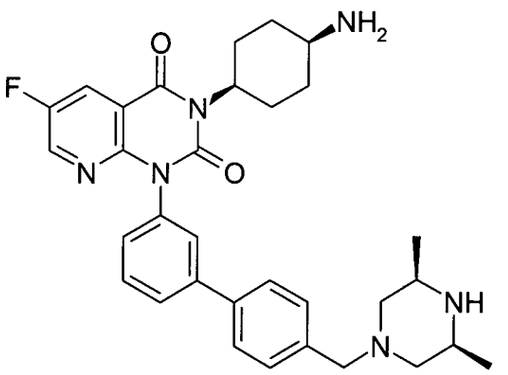
Paso (a) *tert*–butil {*cis*–4–[1–(4'–{[(3*R*,5*S*)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



El producto fue preparado a partir de *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (2.000 g, 3.58 mmoles) y cis–2,6–dimetilpiperazina (0.409 g, 3.58 mmoles) por el método del ejemplo 287 paso (a) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma (1.92 g).

[M+H]+=657 (Multimodo+)

Paso (b) 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–(4'–{[(3*R*,5*S*)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



El producto fue preparado a partir de *tert*–butil {*cis*–4–[1–(4'–{[(3*R*,5*S*)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (1.88 g, 2.86 mmoles) por el método del ejemplo 287 paso (b) para dar el compuesto del subtítulo sal de trihidrocloruro como un sólido blanco (2.05 g).

[M+H]+=557

Paso (c) *N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[(3*R*,5*S*)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–metilpiridina–2–carboxamida

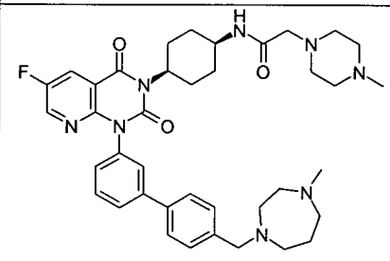
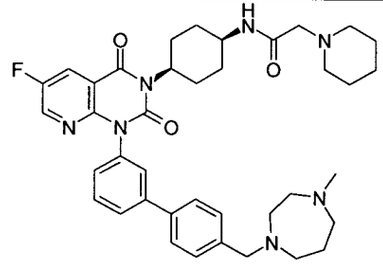
El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–(4'–{[(3*R*,5*S*)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.200 g, 0.34 mmoles) y ácido 6–metilpicolínico (46 mg, 0.34 mmoles) por el método del ejemplo 287 paso (c) para dar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un sólido blanco (98 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 – 7.63 (m, 5H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (ddt, J = 7.8, 0.2, 1.3 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 5.13 – 5.03 (m, 1H), 4.43 – 4.39 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 2H), 3.24 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.84 – 2.74 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.07 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[M+H]+=676 (Multimodo+)

Los siguientes compuestos (Tabla 9) fueron preparados de una manera similar que los sólidos a partir del ácido y la amina apropiados usando el método descrito anteriormente en el ejemplo 287 paso (c).

Tabla 9

Número del Ejemplo	Química	Nombre	NMR	M+H
291		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–2–(4–metilpiperazin–1–il)acetamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 5H), 7.67 – 7.60 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 3.37 – 2.98 (m, 8H), 2.84 (s, 3H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 2.17 – 2.11 (m, 2H), 1.86 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 4H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	697
292		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–2–piperidin–1–ilacetamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 4H), 7.66 – 7.59 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 4.35 – 4.30 (m, 2H), 3.94 – 3.89 (m, 4H), 3.30 – 2.92 (m, 6H), 2.84 (s, 3H),	682

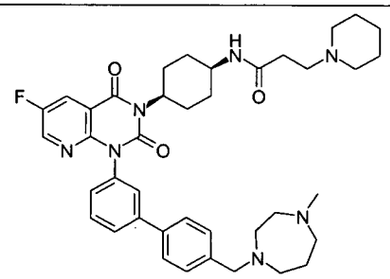
OR
EGF

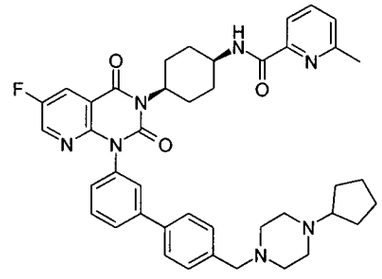
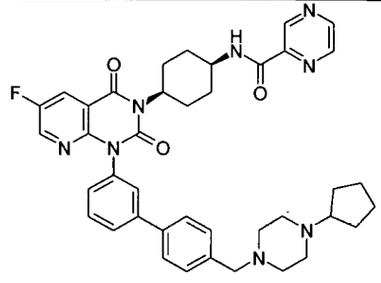
Organizacion y
Digitalizacion

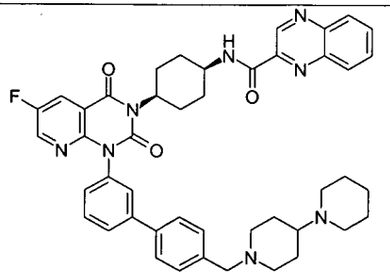
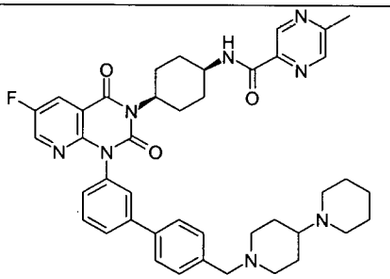
PATENTE DE INVENCIÓN

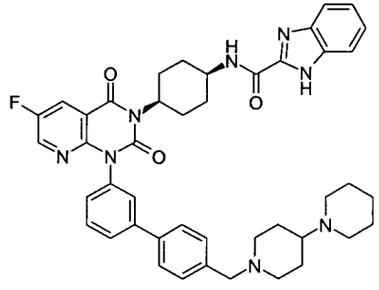
09-6A186

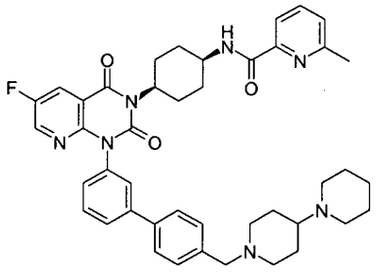
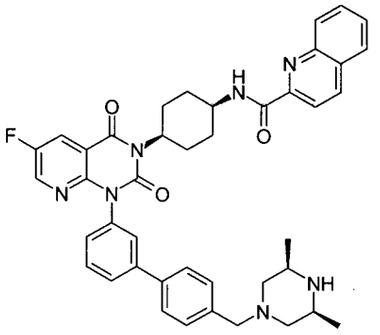
3/3

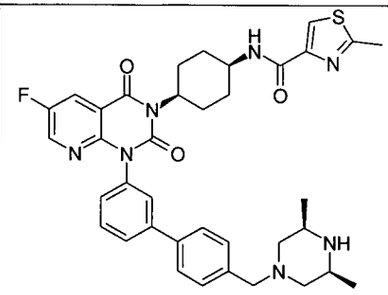
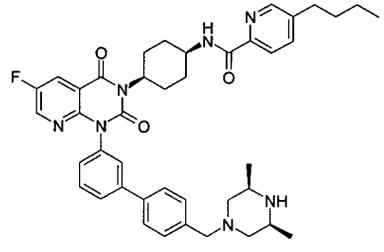
			2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 1.90 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.77 – 1.34 (m, 10H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	
293		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–3–piperidin–1–ilpropanamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.78 – 7.75 (m, 3H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 4.34 – 4.28 (m, 1H), 3.85 – 3.81 (m, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 5H), 2.67 – 2.58 (m, 4H), 2.14 – 2.09 (m, 2H), 1.92 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 8H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	696

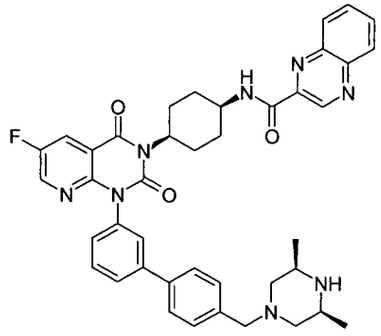
294		*N*–{*cis*–4–[1–{4'–[(4–ciclopentilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–metilpiridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 – 8.59 (m, 2H), 8.32 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.89 – 7.70 (m, 6H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 4.93 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 4.23 – 4.19 (m, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 2H), 3.19 – 3.04 (m, 4H), 2.68 – 2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 4H), 1.76 – 1.53 (m, 10H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	716
295		*N*–{*cis*–4–[1–{4'–[(4–ciclopentilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}pirazina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.77 – 8.76 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.45 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.21 – 4.19 (m, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 4H), 2.67 – 2.56 (m, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 4H), 1.78 – 1.52 (m, 10H). Los protones	703

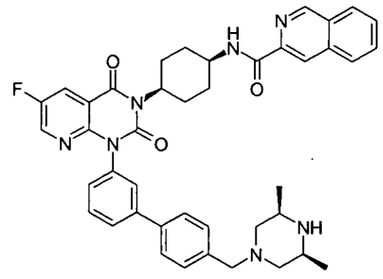
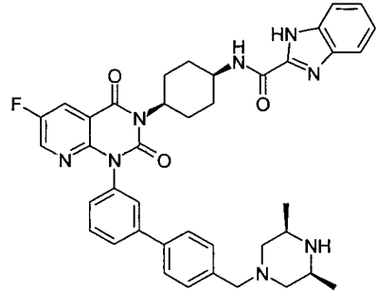
			restantes oscurecidos por los picos del solvente.	
296		*N*–{*cis*–4–[1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}quinoxalina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 – 7.81 (m, 7H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 2H), 3.01 – 2.87 (m, 4H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 2.03 – 2.00 (m, 2H), 1.90 – 1.64 (m, 12H), 1.45 – 1.24 (m, 2H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	767
297		*N*–{*cis*–4–[1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5–metilpirazina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.93 – 4.83 (m, 1H), 4.37 – 4.31 (m, 2H), 4.21 – 4.17 (m,	731

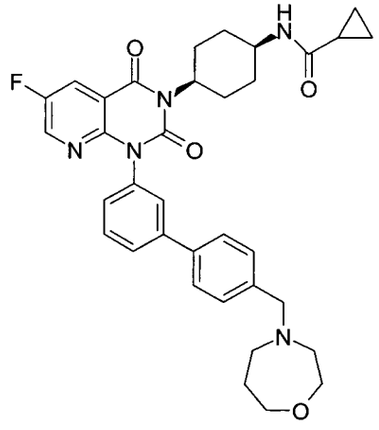
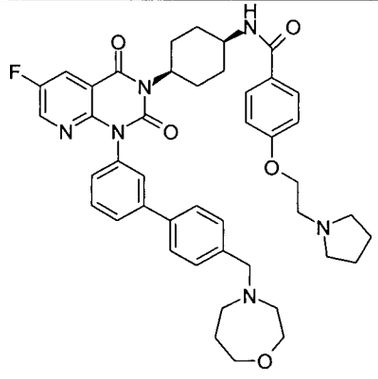
			1H), 3.02 – 2.86 (m, 4H), 2.67 – 2.55 (m, 5H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 2.03 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.64 (m, 12H), 1.48 – 1.24 (m, 2H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	
298		*N*–{*cis*–4–[1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1*H*–benzimidazol–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 4H), 7.68 – 7.58 (m, 5H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 4.92 – 4.86 (m, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 4.22 – 4.18 (m, 1H), 3.01 – 2.87 (m, 4H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.25 – 2.18 (m, 2H), 2.07 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.90 – 1.60 (m, 12H), 1.46 – 1.35 (m, 2H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	755

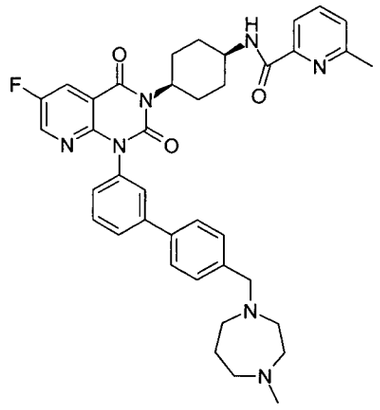
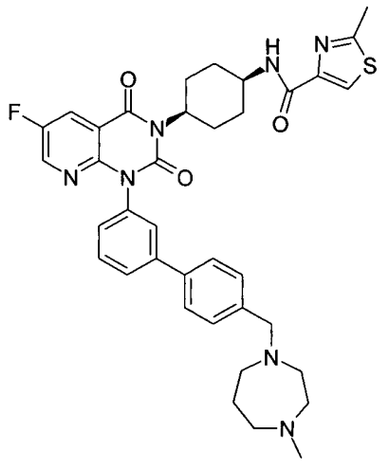
299		*N*–{*cis*–4–[1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–metilpiridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 – 7.71 (m, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 1H), 3.50 – 3.46 (m, 2H), 2.90 – 2.83 (m, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 4H), 2.44 – 2.40 (m, 3H), 1.94 – 1.88 (m, 4H), 1.77 – 1.66 (m, 6H), 1.52 – 1.35 (m, 6H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	730
300		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[(3*R*,5*S*)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}quinolina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.30 – 8.24 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 6H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 4.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.22 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.93 – 2.83	712

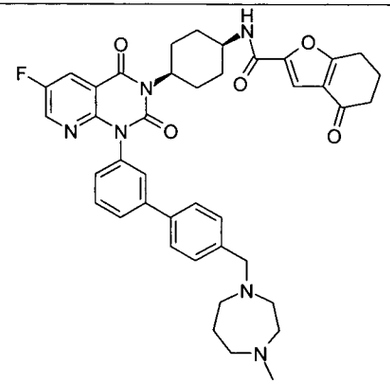
			(m, 2H), 2.12 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	
301		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[(3*R*,5*S*)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–2–metil–1,3–tiazol–4–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 3H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 3.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.09 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	682
302		5–butil–*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[(3*R*,5*S*)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 4H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 4.41 – 4.37 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.68 –	718

			3.60 (m, 2H), 3.21 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.01 – 2.93 (m, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 4H), 1.61 (quinteto, J = 7.6 Hz, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 8H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	
303		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[(3*R*,5*S*)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}quinoxalina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.65 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 – 7.65 (m, 6H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 4.53 – 4.49 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.71 – 3.64 (m, 2H), 3.22 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 2.13 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	713

304		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[(3*R*,5*S*)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}isoquinolina–3–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 5H), 7.54 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 3.26 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.81 (dd, J = 23.1, 12.6 Hz, 2H), 2.16 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	712
305		*N*–{*cis*–4–[1–(4'–{[(3*R*,5*S*)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1*H*–benzimidazol–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 5H), 7.55 – 7.52 (m, 3H), 7.38 – 7.33 (m, 4H), 5.08 – 4.99 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.41 – 3.19 (m, 4H), 2.90 – 2.78 (m, 2H), 2.20 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.88 – 1.73 (m, 4H), 1.36 (d, J =	701

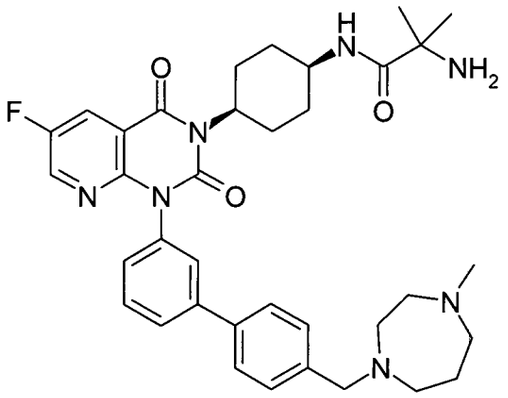
			6.4 Hz, 6H).	
306		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}ciclopropano carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 3H), 7.55 – 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.34 – 4.30 (m, 2H), 4.30 – 4.24 (m, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 3.89 – 3.63 (m, 6H), 3.87 – 3.81 (m, 2H), 2.70 – 2.54 (m, 2H), 1.93 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 1.76 – 1.61 (m, 4H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 1.01 – 0.94 (m, 2H), 0.79 – 0.70 (m, 2H).	612
307		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–4–(2–pirrolidin–1–iletoxi)benzamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 3H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.19 – 5.04 (m, 1H), 4.51 – 4.06 (m, 11H), 4.00 – 3.77 (m, 6H), 3.63 – 3.49 (m, 3H), 3.08 – 2.95 (m, 3H), 2.74 – 2.59 (m, 2H),	761

			2.22 – 1.98 (m, 6H), 1.83 – 1.69 (m, 4H).	
308		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–metilpiridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.39 – 8.37 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 5H), 7.57 – 7.52 (m, 3H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 5.14 – 5.04 (m, 1H), 4.46 – 4.39 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.00 – 3.31 (m, 8H), 2.90 (s, 3H), 2.87 – 2.72 (m, 2H), 2.50 (s, 5H), 2.13 – 2.01 (m, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 4H).	676
309		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–2–metil–1,3–tiazol–4–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 3H), 7.56 – 7.52 (m, 3H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 5.04 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.97 – 3.33 (m, 8H), 2.89 (s, 3H), 2.80 – 2.65 (m, 6H), 2.52 – 2.45 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.85 – 1.67 (m, 4H).	682

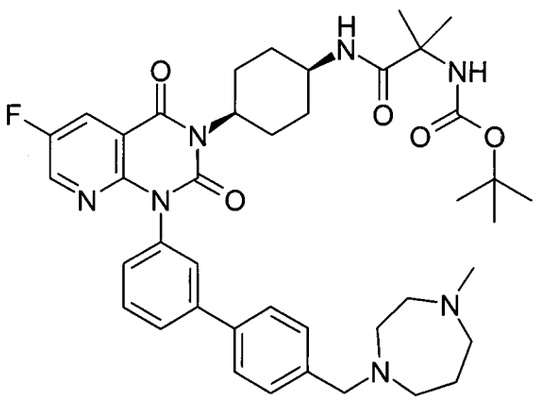
310		*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–4–oxo–4,5,6,7–tetrahidro–1–benzofurano–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 5H), 7.56 – 7.49 (m, 4H), 7.34 (dq, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 3H), 3.91 – 3.37 (m, 6H), 2.97 – 2.82 (m, 8H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.56 – 2.44 (m, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 4H), 1.83 – 1.68 (m, 4H).	719

Ejemplo 311

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–2–metilalaninamida



Paso (a) *tert*–butil [2–({*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}amino)–1,1–dimetil–2–oxoetil]carbamato



El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.245 g, 0.37 mmoles) y ácido 2–(tert–butoxicarbonilamino)–2–metilpropanoico (0.078 g, 0.39 mmoles) por el método del ejemplo 287 paso (c) sin purificación HPLC para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca (0.226 g).

[M+H]+=742

Paso (b) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–2–metilalaninamida

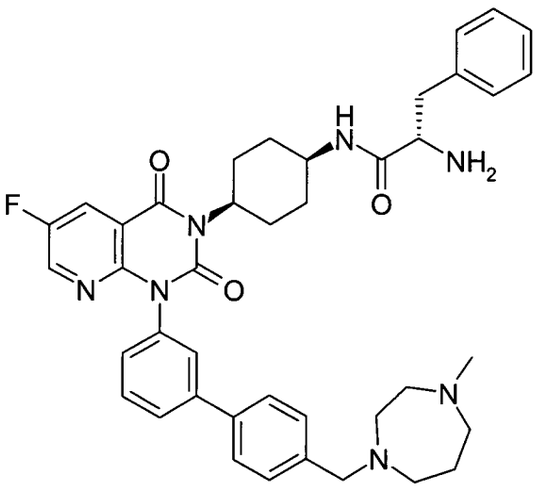
Cloruro de hidrógeno (4M en 1,4–dioxano) (1.5 mL, 6.00 mmoles) fue añadido en forma de gotas a una solución agitada de *tert*–butil [2–({*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}amino)–1,1–dimetil–2–oxoetil]carbamato (0.226 g, 0.30 mmoles) en 1,4–dioxano (3 mL). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 6 h luego concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Bridge usando un gradiente 85–15% de ácido trifluoroacético acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como una espuma blanca (60 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.14 – 8.09 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 3H), 7.69 – 7.58 (m, 5H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 3.83 – 3.79 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.14 – 2.01 (m, 4H), 1.64 – 1.53 (m, 10H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

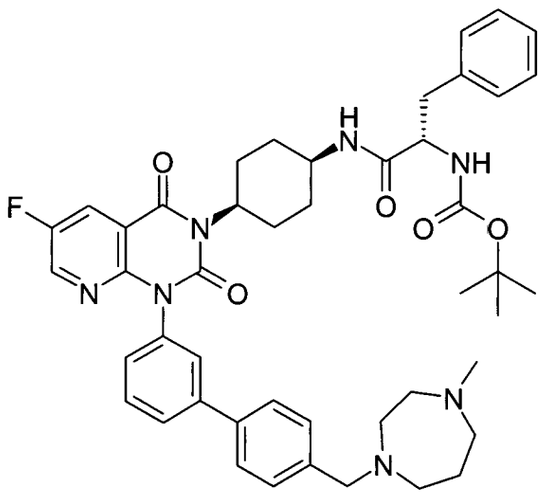
[M+H]+=642 (Multimodo+)

Ejemplo 312

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–L–fenilalaninamida



Paso (a) *tert*–butil [(1*S*)–1–bencil–2–({*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}amino)–2–oxoetil]carbamato



El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.244 g, 0.37 mmoles) y ácido (S)–2–(tert–butoxicarbonilamino)–3–fenilpropanoico (0.097 g, 0.37 mmoles) usando el método del ejemplo 311 paso (a) para dar el compuesto del subtítulo como un vidrio incoloro (0.249 g).

[M–Boc]+=704

Paso (b) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–L–fenilalaninamida

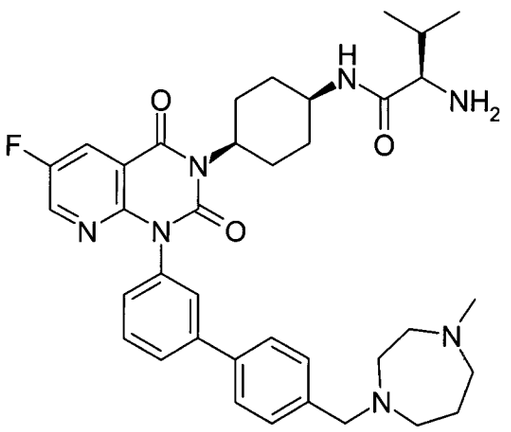
El producto fue preparado a partir de *tert*–butil [(1*S*)–1–bencil–2–({*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}amino)–2–oxoetil]carbamato (0.249 g, 0.31 mmoles) usando el método del ejemplo 311 paso (b) para dar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como una espuma blanca (0.192 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 8.21 – 8.11 (m, 4H), 7.83 – 7.73 (m, 4H), 7.66 – 7.54 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 5H), 4.79 – 4.70 (m, 1H), 4.36 – 4.13 (m, 2H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 2H), 1.87 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.70 – 1.44 (m, 4H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

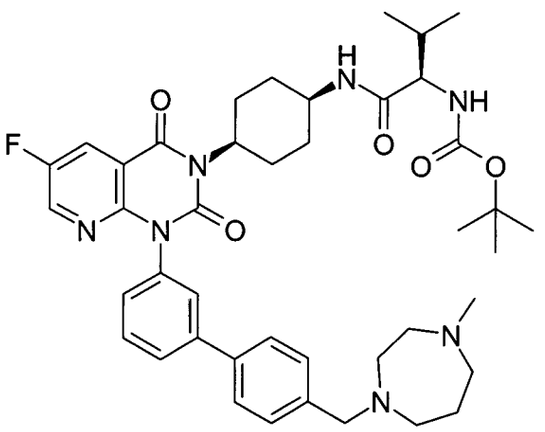
[M+H]+=704 (Multimodo+)

Ejemplo 313

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–D–valinamida



Paso (a) *tert*–butil {(1*R*)–1–[({*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}amino)carbonil]–2–metilpropil}carbamato



El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.242 g, 0.36 mmoles) y (ácido R)–2–(tert–butoxicarbonilamino)–3–metilbutanoico (0.083 g, 0.38 mmoles) usando el método del ejemplo 311 paso (a) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (0.240 g).

[M+H]+=756

Paso (b) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–D–valinamida

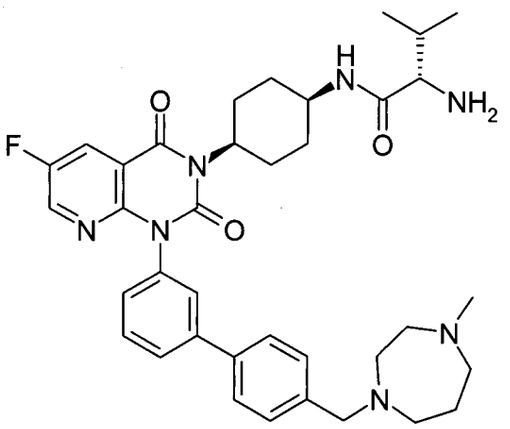
El producto fue preparado a partir de *tert*–butil {(1*R*)–1–[({*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}amino)carbonil]–2–metilpropil}carbamato (0.275 g, 0.31 mmoles) usando el método del ejemplo 311 paso (b) para dar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como una espuma blanca (0.159 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 – 8.27 (m, 2H), 8.10 – 8.04 (m, 3H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.82 – 4.76 (m, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 1H), 3.74 – 3.69 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.72 – 1.53 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 6H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

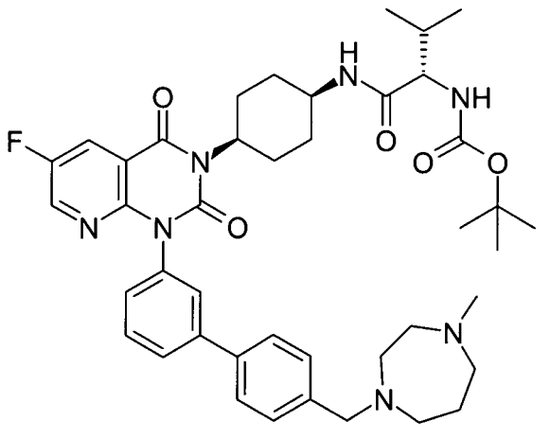
[M+H]+=656 (Multimodo+)

Ejemplo 314

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–L–valinamida



Paso (a) *tert*–butil {(1*S*)–1–[({*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}amino)carbonil]–2–metilpropil}carbamato



El producto fue preparado a partir de 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.248 g, 0.37 mmoles) y ácido (S)–2–(tert–butoxicarbonilamino)–3–metilbutanoico (0.085 g, 0.39 mmoles) usando el método del ejemplo 311 paso (a) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (0.247 g).

[M+H]+=756

Paso (b) *N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–L–valinamida

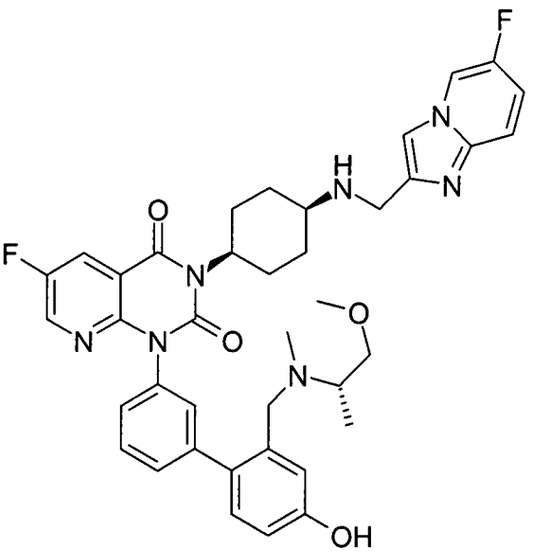
El producto fue preparado a partir de *tert*–butil {(1*S*)–1–[({*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}amino)carbonil]–2–metilpropil}carbamato (0.281 g, 0.37 mmoles) usando el método del ejemplo 311 paso (b) para dar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como una espuma blanca (0.181 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 – 8.27 (m, 2H), 8.09 – 8.04 (m, 3H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.82 – 4.76 (m, 1H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 1H), 3.74 – 3.69 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.72 – 1.53 (m, 4H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

[M+H]+=656 (Multimodo+)

Ejemplo 315

6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[[(1*S*)–2–metoxi–1–metiletil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Una mezcla de (S)–1–metoxipropan–2–amina (140 mg, 1.57 mmoles), *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (600 mg, 1.04 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (332 mg, 1.57 mmoles) fue agitada en DCE (20 mL) toda la noche. A esta solución fue añadido formaldehído (0.288 mL, 4.18 mmoles) seguido por una alícuota adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (332 mg, 1.57 mmoles). Esta mezcla luego se dejó agitar durante 2 h. La mezcla de reacción fue lavada con 10% solución de bicarbonato de sodio (30 ml) y secada sobre sulfato de sodio. Los productos orgánicos fueron filtrados y evaporados hasta secarse. Este residuo fue luego tomado en 50:50 DCM: ácido trifluoroacético (10 ml) y se dejó reposar durante 2 h. La mezcla fue evaporada hasta secarse, extraída en DCM y lavada con 10% solución de bicarbonato de sodio (30 ml) y secada sobre sulfato de sodio. Los productos orgánicos fueron filtrados y evaporados hasta secarse. Este residuo fue tomado en DCE (20 mL) y a esta solución fue añadido 6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído (206 mg, 1.25 mmoles) y la mezcla se dejó agitar durante 1 hora, seguido por la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (332 mg, 1.57 mmoles) y la mezcla resultante fue agitada toda la noche. Los productos orgánicos fueron lavados con 10% solución de bicarbonato de sodio (30 ml) y secados sobre sulfato de sodio. El producto crudo fue purificado por HPLC

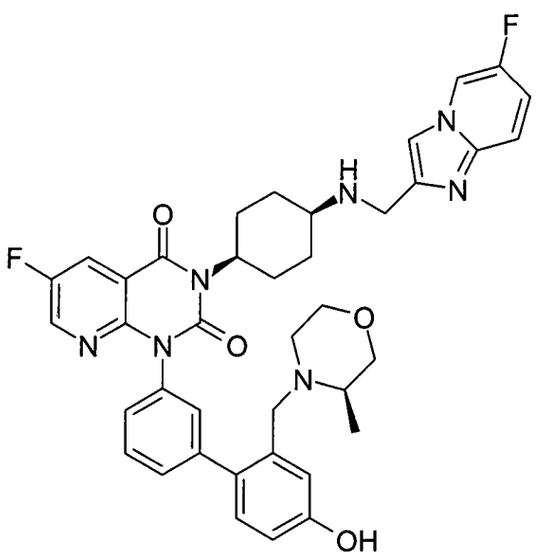
preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.176 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 15.2, 1.9 Hz, 3H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 37.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.12 – 2.95 (m, 4H), 2.88 – 2.64 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.89 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.46 (dd, J = 29.3, 13.7 Hz, 4H), 0.77 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[M+H]+=710 (Multimodo+)

Ejemplo 316

6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[(3*R*)–3–metilmorfolin–4–il]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



A una mezcla de *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (568 mg, 0.99 mmoles) y (R)–3–metilmorfolina hidrocloruro (200mg, 1.98 mmoles) en DCE (10 mL) fue añadida trietilamina (0.276 mL, 1.98 mmoles) y la mezcla agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. A esta mezcla fue luego añadido triacetoxiborohidruro de sodio (419

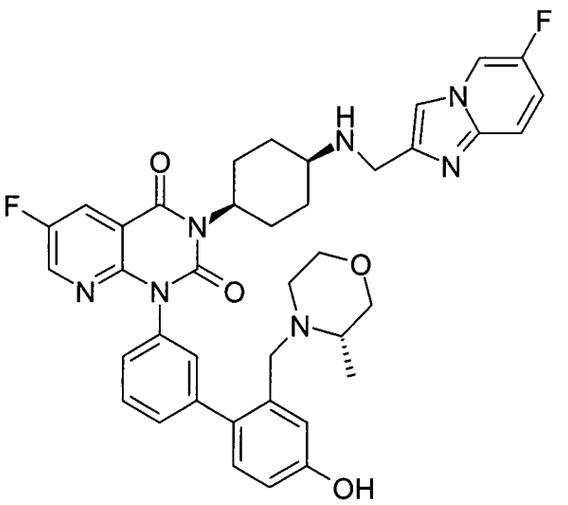
mg, 1.98 mmoles) y la mezcla fue agitada toda la noche. La mezcla fue lavada con solución de bicarbonato de sodio saturado y secada sobre sulfato de sodio. Los productos orgánicos fueron evaporados hasta secarse y el residuo tomado en DCM (20 ml). A esta solución fue añadido TFA (10 mL) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la evaporación hasta secarse. El residuo fue disuelto en agua (30 ml), neutralizado con 0.88 hidróxido de amonio. El sólido fue filtrado y secado. Una mezcla de este compuesto crudo, 6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído (138 mg, 0.84 mmoles), y triacetoxiborohidruro de sodio (178 mg, 0.84 mmoles) en un solvente de DCE (20 mL) fue agitada toda la noche. La mezcla de reacción fue lavada con 10% solución de bicarbonato de sodio y la capa orgánica separada y secado sobre sulfato de sodio. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 95–50% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un sólido incoloro (0.247 g).

^{1}H NMR (299.947 MHz, DMSO) d 8.78 (ddd, J = 4.6, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (1, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 5H), 3.77 – 3.26 (m, 5H), 2.86 – 2.52 (m, 5H), 2.15 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.87 – 1.58 (m, 4H), 1.03 (d, J = 5.6 Hz, 3H)

[M+H]+=708 (Multimodo+)

Ejemplo 317

6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[(3*S*)–3–metilmorfolin–4–il]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



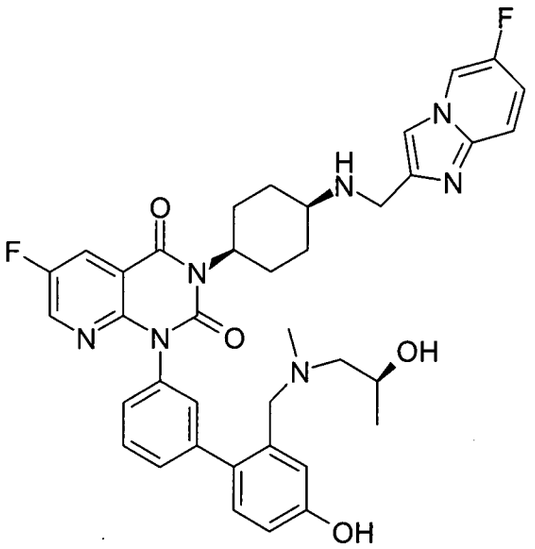
El producto fue preparado a partir de *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.450 g, 0.78 mmoles) y (S)–3–metilmorfolina hidrocloruro (158 mg, 1.57 mmoles) por el método del ejemplo 316 pero el producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.143 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 29.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.41 – 3.27 (m, 1H), 3.07 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.74 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.89 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.55 – 1.39 (m, 4H), 0.80 (s, 3H).

[M+H]+=708 (Multimodo+)

Ejemplo 318

6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[[(2*S*)–2–hidroxipropil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



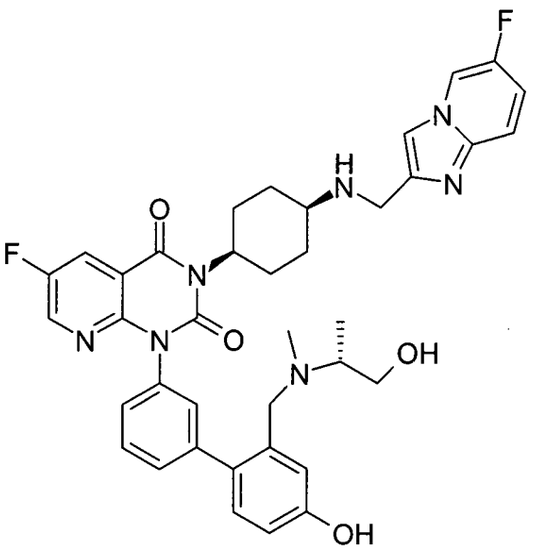
El producto fue preparado a partir de (S)–1–aminopropan–2–ol (78 mg, 1.04 mmoles) y *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (600 mg, 1.04 mmoles) por el método del ejemplo 315. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato (0.130 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.2 (s, 1H), 8.91 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 3H), 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 2H), 7.48 – 7.34 (m, 4H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 20.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 9H), 2.19 – 2.06 (m, 2H), 1.81 – 1.56 (m, 4H), 1.10 – 0.85 (m, 3H).

[M+H]+=696 (Multimodo+)

Ejemplo 319

6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[[(1*R*)–2–hidroxi–1–metiletil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



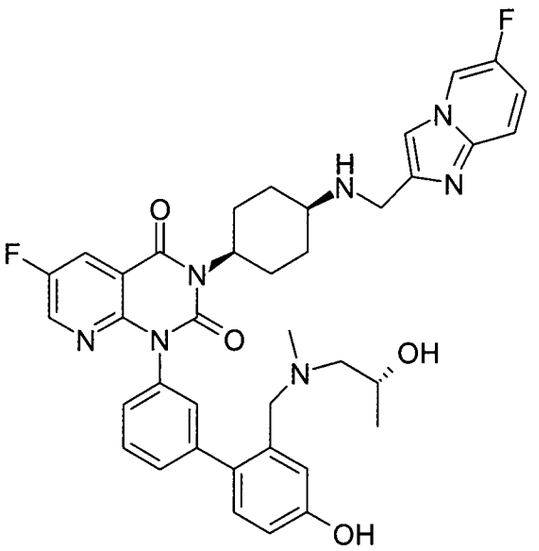
El producto fue preparado a partir de (R)–2–aminopropan–1–ol (78 mg, 1.04 mmoles) y *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (600 mg, 1.04 mmoles) por el método del ejemplo 315. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un sólido incoloro (0.163 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.90 (dd, J = 4.5, 2.4 Hz, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.41 – 4.18 (m, 4H), 3.41 (d, J = 26.3 Hz, 3H), 2.65 – 2.26 (m, 8H), 2.13 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.83 – 1.56 (m, 5H), 1.10 – 0.98 (d, 1H), 0.69 (d, 2H).

[M+H]+=696 (Multimodo+)

Ejemplo 320

6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[[(2*R*)–2–hidroxipropil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



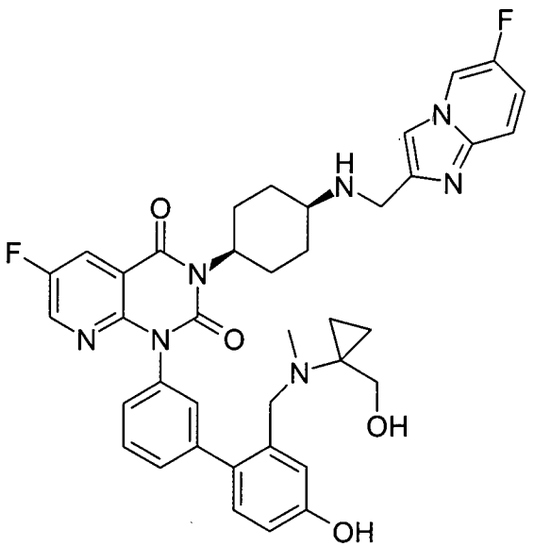
El producto fue preparado a partir de (R)–1–aminopropan–2–ol (78 mg, 1.04 mmoles) y *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (600 mg, 1.04 mmoles) por el método del ejemplo 315. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un sólido incoloro (0.114 g).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.2 (s, 1H), 8.91 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 3H), 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 2H), 7.48 – 7.34 (m, 4H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 20.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 9H), 2.19 – 2.06 (m, 2H), 1.81 – 1.56 (m, 4H), 1.10 – 0.85 (m, 3H).

[M+H]+=696 (Multimodo+)

Ejemplo 321

6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[[1–(hidroximetil)ciclopropil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



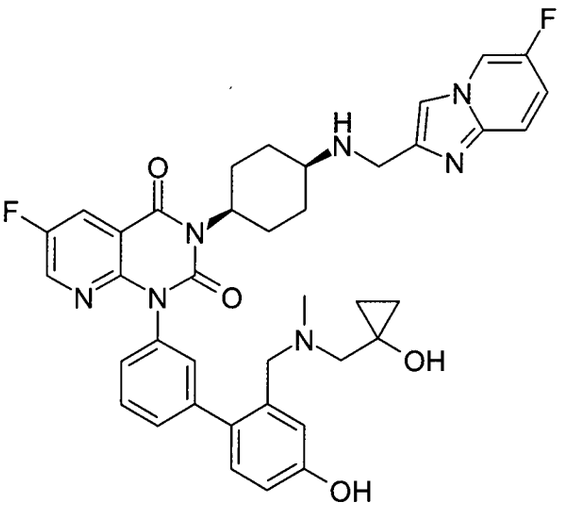
El producto fue preparado a partir de (1–aminociclopropil)metanol (91 mg, 1.04 mmoles) y *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (600 mg, 1.04 mmoles) por el método del ejemplo 315. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de acetato de amonio acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (41 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.35 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.32 – 8.23 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.37 – 7.21 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 27.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.90 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 23.5 Hz, 4H), 0.43 (d, J = 26.0 Hz, 4H).

[M+H]+=708 (Multimodo+)

Ejemplo 322

6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[[(1–hidroxiciclopropil)metil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

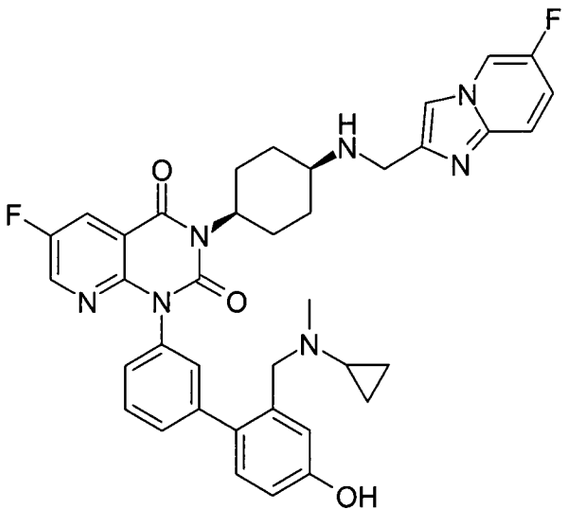


El producto fue preparado a partir de 1–(aminometil)ciclopropanol (0.136 g, 1.57 mmoles) y *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (600 mg, 1.04 mmoles) por el método del ejemplo 315. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 90–40 % de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato (20 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.00 – 8.86 (m, 2H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 4H), 7.25 – 7.08 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.81 – 4.72 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.29 – 4.20 (m, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 3H), 3.07 (d, J = 27.1 Hz, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.13 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.78 – 1.60 (m, 4H), 1.25 (s, 1H), 0.78 – 0.56 (m, 4H). [M+H]+=708 (Multimodo+)

Ejemplo 323

1–(2'–{[ciclopropil(metil)amino]metil}–4'–hidroxibifenil–3–il)–6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



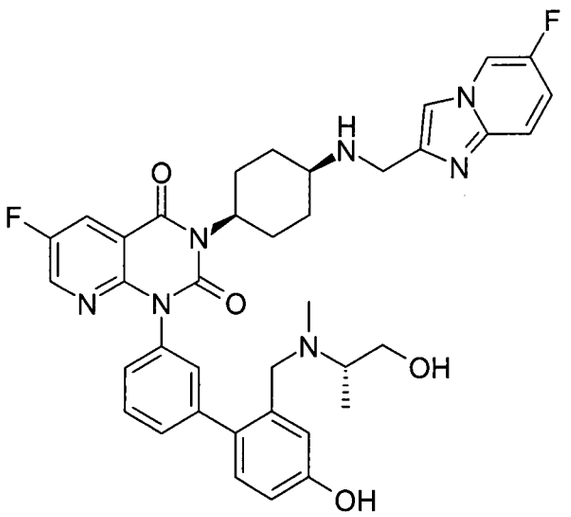
El producto fue preparado a partir de ciclopropanamina (0.089 g, 1.57 mmoles) y *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (600 mg, 1.04 mmoles) por el método del ejemplo 315. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 90–40 % de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato (25 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 – 8.92 (m, 2H), 8.66 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 – 7.63 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 13.9 Hz, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.74 – 2.59 (m, 5H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.19 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 0.92 – 0.48 (m, 5H).

[M+H]+=678 (Multimodo+)

Ejemplo 324

6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[[(1*S*)–2–hidroxi–1–metiletil](metil)amino]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



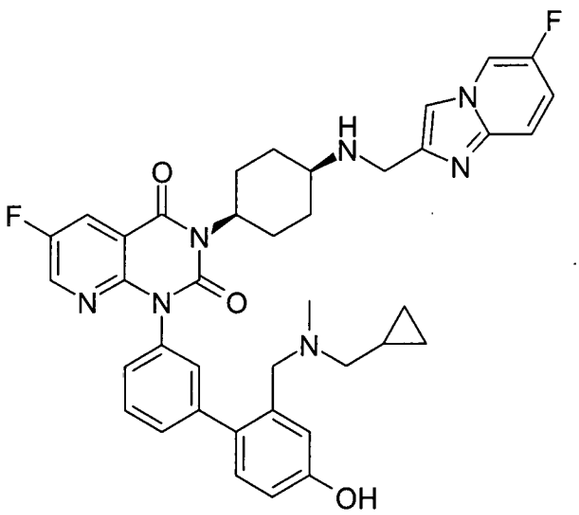
El producto fue preparado a partir de (S)–2–aminopropan–1–ol (0.118 g, 1.57 mmoles) y *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (600 mg, 1.04 mmoles) por el método del ejemplo 315. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 90–40 % de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato (0.132 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 4.4, 2.3 Hz, 2H), 8.63 – 8.53 (m, 1H), 8.31 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 16.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.52 – 3.30 (m, 4H), 3.04 (s, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.54 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.09 – 1.01 (m, 1H), 0.73 – 0.67 (m, 2H).

[M+H]+=696 (Multimodo+)

Ejemplo 325

1–(2'–{[(ciclopropilmetil)(metil)amino]metil}–4'–hidroxibifenil–3–il)–6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



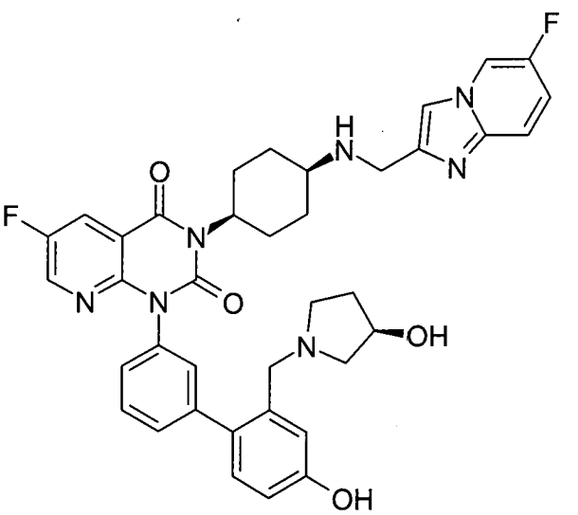
El producto fue preparado a partir de ciclopropilmetanamina (0.111 g, 1.57 mmoles) y *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (600 mg, 1.04 mmoles) por el método del ejemplo 315. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 90–40 % de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato (0.130 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.4, 2.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.07 – 3.90 (m, 4H), 3.14 (s, 1H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 5H), 1.89 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 0.65 – 0.58 (m, 1H), 0.26 (s, 2H), 0.10 (s, 2H).

[M+H]+=692 (Multimodo+)

Ejemplo 326

6–fluoro–3–(cis–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–a]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[(3R)–3–hidroxipirrolidin–1–il]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona



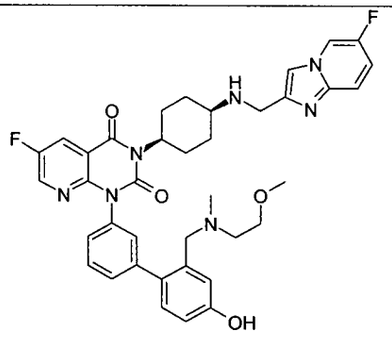
tert–Butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (300 mg, 0.52 mmoles) y (R)–pirrolidin–3–ol (50.0 mg, 0.57 mmoles) fueron agitados a temperatura ambiente en DCM (20 mL) durante 15 min. y luego triacetoxiborohidruro de sodio (133 mg, 0.63 mmoles) fue añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 h luego TFA (2 mL, 25.96 mmoles) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 3 h y concentrada al vacío. Hidrógeno carbonato de sodio saturado fue añadido y la mezcla fue extraída con etil acetato, la cual fue secada con sulfato de sodio y concentrada para dejar un sólido (100 mg). Este fue agitado con 6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído (30 mg, 0.18 mmoles) a temperatura ambiente en DCM (20 mL) durante 15 min. y luego triacetoxiborohidruro de sodio (47 mg, 0.22 mmoles) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 3 h y concentrada al vacío. Agua fue añadida y la mezcla extraída con etil acetato, la cual fue secada con sulfato de sodio y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido (56 mg).

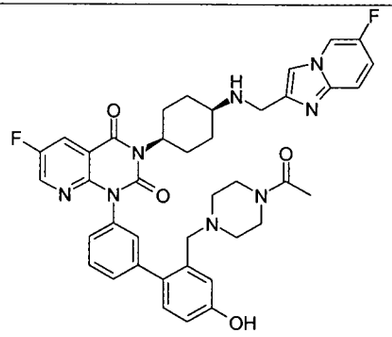
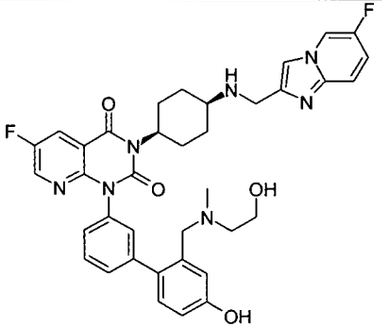
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.70 (dd, J = 4.7, 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 –

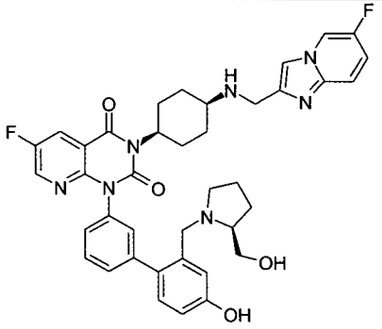
7.20 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.86 – 4.70 (m, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 3H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.55 – 1.35 (m, 4H).
[M+H]+=694 (Multimodo+)

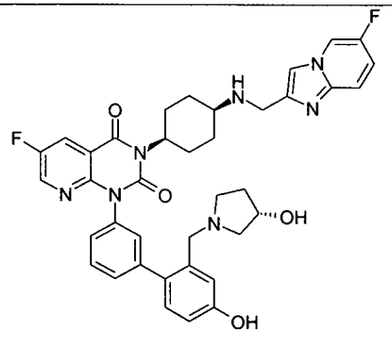
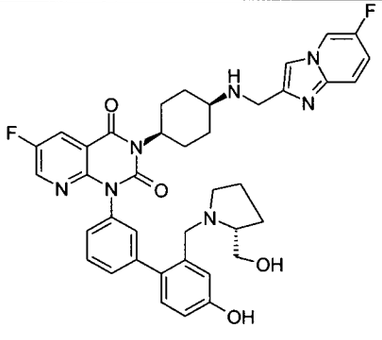
Los siguientes compuestos (Tabla 10) fueron preparados de una manera similar que los sólidos a partir de *tert*–butil–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato, 6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído y la amina apropiada usando el método descrito anteriormente en el ejemplo 326.

Tabla 10

Número del Ejemplo	Química	Nombre	NMR	M+H
327		6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[(2–metoxietil)(metil)amino]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.70 (dd, J = 4.3, 2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.85 – 4.72 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.35 – 3.22 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.56 – 1.37 (m, 4H).	696

328		1–{2'–[(4–acetilpiperazin–1–il)metil]–4'–hidroxibifenil–3–il}–6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.71 (dd, J = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 3.80 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.41 – 3.16 (m, 6H), 2.85 (s, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 2H), 2.32 – 2.15 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (s, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.56 – 1.36 (m, 4H).	735
329		6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[(2–hidroxietil)(metil)amino]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 – 9.45 (m, 1H), 9.07 – 8.93 (m, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.34 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.86 – 4.73 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.32 – 4.21 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.09 – 2.93 (m,	682

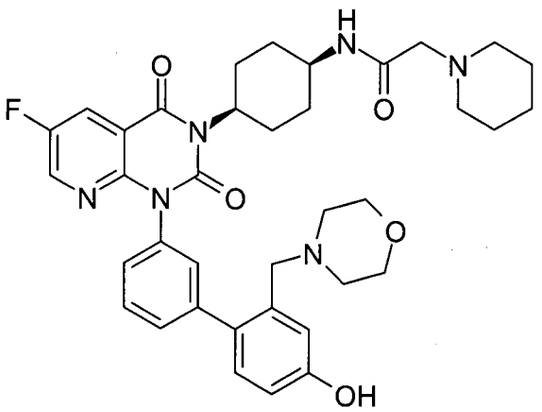
			1H), 2.89 – 2.73 (m, 1H), 2.66 – 2.49 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.17 – 2.10 (m, 2H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 2H).	
330		6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[(2*S*)–2–(hidroximetil)pirrolidin–1–il]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 – 9.34 (m, 1H), 9.14 – 9.00 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 18.2, 2.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.85 – 4.77 (m, 1H), 4.48 – 4.22 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.52 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.44 – 3.29 (m, 2H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.82 – 1.59 (m, 7H).	708

331		6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[(3*S*)–3–hidroxipirrolidin–1–il]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 – 8.86 (m, 2H), 8.90 (dd, J = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 21.0, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.85 – 4.74 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.61 – 3.29 (m, 3H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.93 – 2.71 (m, 2H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 2.06 – 1.87 (m, 2H), 1.80 – 1.61 (m, 6H).	694
332		6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–(4'–hidroxi–2'–{[(2*R*)–2–(hidroximetil)pirrolidin–1–il]metil}bifenil–3–il)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.47 – 9.34 (m, 1H), 9.14 – 9.00 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 18.2, 2.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H),	708

			4.85 – 4.77 (m, 1H), 4.48 – 4.22 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.52 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.44 – 3.29 (m, 2H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 1H), 1.82 – 1.59 (m, 7H)

Ejemplo 333

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–2–piperidin–1–ilacetamida



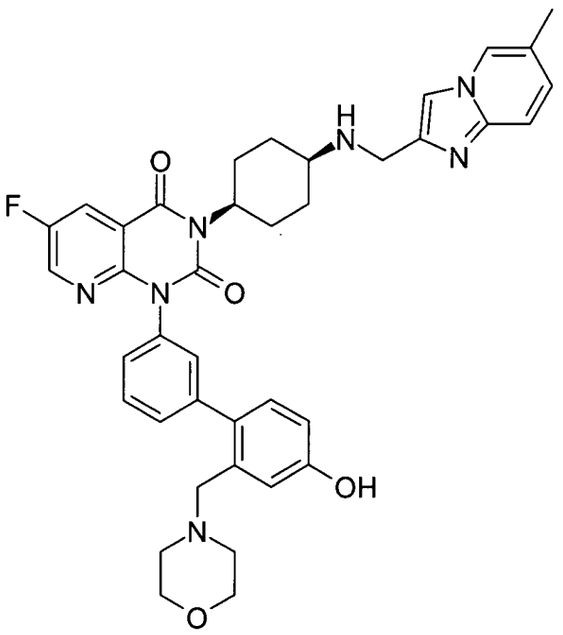
A una solución de ácido 2–(piperidin–1–il)acético (0.052 g, 0.37 mmoles) en NMP (4 mL) fue añadida *N*–etildiisopropilamina (0.190 mL, 1.10 mmoles) seguido por HATU (0.167 g, 0.44 mmoles) y la reacción agitada durante 5 min. 3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.2 g, 0.37 mmoles) fue luego añadida y la reacción agitada durante 3 h a temperatura ambiente. Agua (20ml) fue añadida y la reacción agitada durante 5 min. El precipitado resultante fue aislado por filtración. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido (70 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.57 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.88 – 4.82 (m, 1H), 4.02 – 4.00 (m, 1H), 3.45 – 3.43 (m, 4H), 3.28 (s, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 4H), 2.28 (s, 4H), 1.78 – 1.73 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 5H), 1.48 (s, 4H), 1.24 (s, 2H).

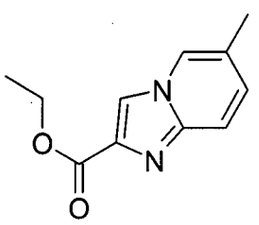
[M+H]+=671 (Multimodo+)

Ejemplo 334

6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–(*cis*–4–{[(6–metilimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



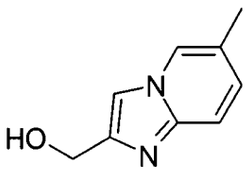
Paso (a) Etil 6–metilimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxilato



Etil bromopiruvato (10.04 g, 55.48 mmoles) fue añadido lentamente a 5–metilpiridin–2–amina (4 g, 36.99 mmoles) en etanol (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a reflujo durante 19 h. Etil bromopiruvato (2.321 ml, 18.49 mmoles) fue añadido y la mezcla de reacción fue refluida durante unas 19 h adicionales. Los solventes fueron evaporados y HCl 1N (100 mL) fue añadido al residuo. La capa acuosa fue lavada con etil acetato, basificada con solución ac. de bicarbonato de sodio saturado, y el producto extraído en etil acetato. La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera y secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y evaporada. El residuo crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 40% etil acetato en DCM. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (1.1 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.45 (q, 2H), 2.33 (d, 3H), 1.44 (t, 3H).
[M+H]+=205

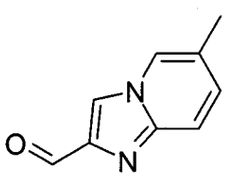
Paso (b) 6–Metilimidazo[1,2–a]piridin–2–il)metanol



Una solución de etil 6–metilimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxilato (1.11 g, 5.44 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) fue añadida en forma de gotas a hidruro de litio aluminio (1M en THF) (5.44 mL, 5.44 mmoles) a 5 °C y la mezcla de reacción fue agitada a 5 °C durante 1 h. La reacción fue apagada mediante la adición en forma de gotas de etil acetato. Después de dejar calentar hasta la temperatura ambiente, la mezcla fue particionada entre DCM y agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón pálido (0.84 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).
[M+H]+=163

Paso (c) 6–Metilimidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído



A una solución de (6–metilimidazo[1,2–a]piridin–2–il)metanol (0.84 g, 5.18 mmoles) en DCM (15 ml) fue añadido dióxido de manganeso (0.450 g, 5.18 mmoles) y la mezcla de reacción fue agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 h y se dejó reposar durante unas 18 h adicionales. La mezcla de reacción fue calentada hasta el reflujo durante 3 h antes que más dióxido de manganeso (2.5 g, 28.76 mmoles) y DCM (15.00 ml) fuera añadido. La mezcla de reacción fue agitada a reflujo durante 3 h y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 67 h. La mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de

celita, lavando con DCM. El filtrado fue concentrado, triturado con éter y filtrado para dar el compuesto del subtítulo como un sólido beige (0.283 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.5, 1.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).

[M+H]=161

Paso (d) 6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–(*cis*–4–{[(6–metilimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

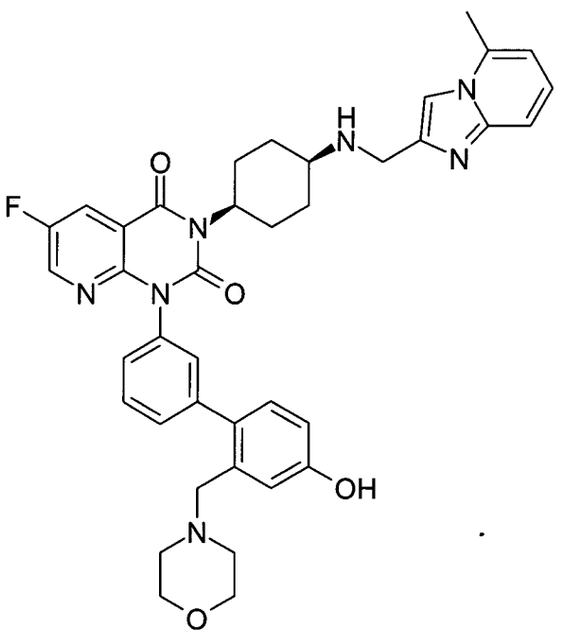
A 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.25 g, 0.46 mmoles) fueron añadidos DCE (20 mL) y NMP (1 mL) y la suspensión fue agitada vigorosamente durante 1.5 h. 6–Metilimidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído (0.066 g, 0.41 mmoles) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Cuatro gotas de ácido acético fueron añadidas y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 h. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.194 g, 0.92 mmoles) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante unas 3 h adicionales y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y los productos orgánicos lavados con bicarbonato de sodio saturado acuoso, salmuera, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y el solvente evaporado. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.160 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.30 – 8.23 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 4.78 (t, 1H), 3.77 (d, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.25 (s, 7H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.53 – 1.38 (m, 4H).

[M+H]+=690 (Multimodo+)

Ejemplo 335

6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–(*cis*–4–{[(5–metilimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



A 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.25 g, 0.46 mmoles) en DCE (20 mL) fue añadido 5–metilimidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído (0.066 g, 0.41 mmoles) y cuatro gotas de ácido acético. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 17 h. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.194 g, 0.92 mmoles) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 6.5 h. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y los productos orgánicos lavados con bicarbonato de sodio saturado acuoso, salmuera, secados sobre sulfato de magnesio y el solvente evaporado. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.161 g).

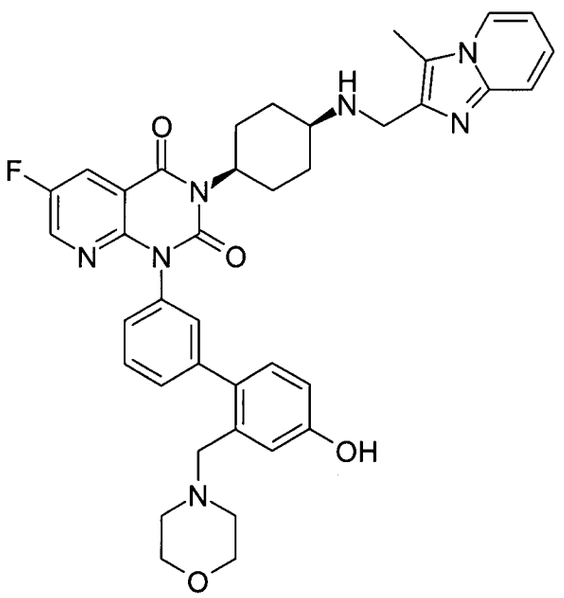
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.80 (t, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.42 (t, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.89

(s, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (s, 4H), 1.90 (d, 2H), 1.77 (d, 1H), 1.54 – 1.38 (m, 4H).

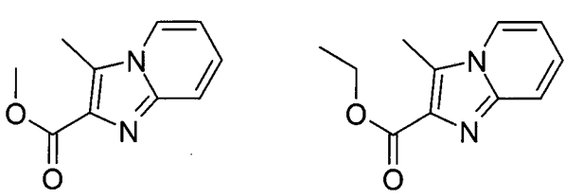
[M+H]+=690 (Multimodo+)

Ejemplo 336

6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–(*cis*–4–{[(3–metilimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Paso (a) Metil y etil 3–metilimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxilato



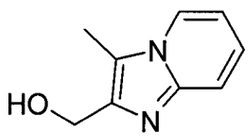
A una solución de metil 3–bromo–2–oxobutanoato (6.23 g, 31.95 mmoles) en etanol (50 mL) fue añadido piridin–2–amina (2.506 g, 26.62 mmoles) y la mezcla fue calentada a reflujo durante 6 h seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La suspensión fue calentada a reflujo durante unas 6 h adicionales seguido por agitación a temperatura ambiente durante 17 h. Los solventes fueron evaporados y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, eluyendo con 3% (10% amoniaco metanólico en 90% metanol) en 97% DCM. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta

secarse para proporcionar los compuestos del subtítulo como un aceite naranja como una mezcla de metil y etil ésteres (2.48 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (dd, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.90 (tdd, 1H), 4.47 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.46 (t, 3H).

[M+H]+=191 corresponde al metil éster; [M+H]+=204 corresponde al etil éster

Paso (b) (3–Metilimidazo[1,2–a]piridin–2–il)metanol

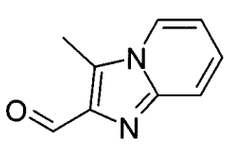


Una solución de metil y etil 3–metilimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxilato (2.48 g, 12.14 mmoles) en tetrahidrofurano (40 mL) fue añadido en forma de gotas a hidruro de litio aluminio (1M en THF) (12.14 mL, 12.14 mmoles) a 5 °C y la mezcla de reacción fue agitada a 5 °C durante 1 h. Una solución acuosa saturada de sal de Rochelle fue añadida en forma de gotas a la mezcla de reacción y la mezcla fue filtrada. El filtrado fue secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y los solventes evaporados para proporcionar el compuesto del subtítulo (1.590 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 6.82 (td, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).

[M+H]+=163

Paso (c) 3–Metilimidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído



Dióxido de manganeso (8.52 g, 98.03 mmoles) fue añadido en forma de porciones durante 5 min. a una solución de (3–metilimidazo[1,2–a]piridin–2–il)metanol (1.59 g, 9.80 mmoles) en DCM (100 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue calentada hasta el reflujo durante 3 h. La mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de celita, seguido por filtración adicional del filtrado a través de 3 filtros de fibra de vidrio, lavando con DCM. El filtrado fue concentrado para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (1.20 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.26 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 2.80 (s, 3H).
[M+H]+=161

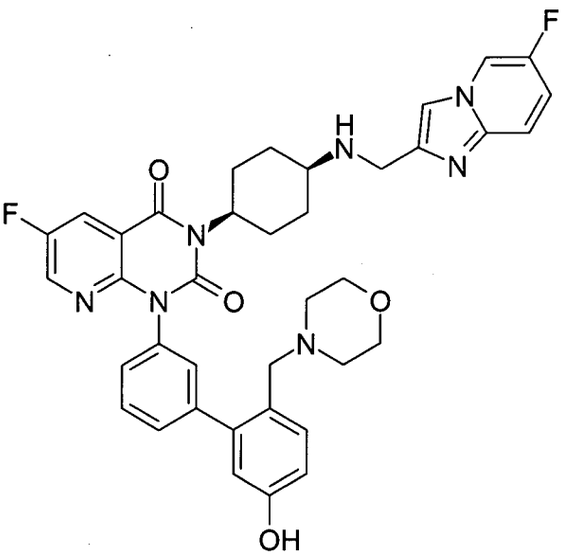
Paso (d) 6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–(*cis*–4–{[(3–metilimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

A –(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.25 g, 0.46 mmoles) en DCE (20 mL) fueron añadidos 3–metilimidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído (0.066 g, 0.41 mmoles) y 4 gotas de ácido acético. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 19h. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.194 g, 0.92 mmoles) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y los productos orgánicos lavados con bicarbonato de sodio saturado acuoso, salmuera, secados sobre sulfato de magnesio y el solvente evaporado. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 75–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco hueso (0.120g).

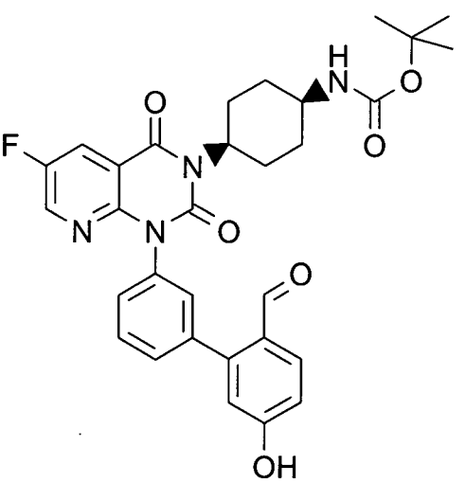
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 4.77 (t, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (t, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 4H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.53 – 1.38 (m, 4H).
[M+H]+=690 (Multimodo+)

Ejemplo 337

6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[5'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Paso (a) *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–5'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



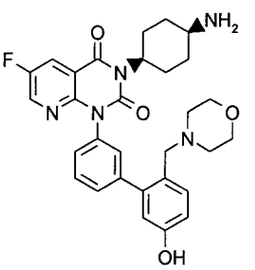
Una mezcla de diacetato de paladio (19 mg, 0.09 mmoles) y diciclohexil(2',6'–dimetoxibifenil–2–il)fosfina (71 mg, 0.17 mmoles) fue agitada durante 10 min. en un solvente de acetonitrilo seco (16 ml). A esta mezcla fue añadida consecutivamente, una solución de carbonato de potasio (0.357 g, 2.58 mmoles) en agua (5 ml), 2–cloro–4–hidroxibenzaldehído (0.135 g, 0.86 mmoles) y *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (0.5 g, 0.86 mmoles). La mezcla resultante fue agitada y calentada a 70 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y concentrada al vacío. El producto crudo fue añadido a una columna de gel de sílice y fue

eluido con una mezcla etil acetato : isohexano 30% a 50%. Las fracciones puras fueron combinadas y evaporadas hasta secarse para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (0.255 g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.87 (s, 1H), 8.33 – 8.27 (m, 1H), 8.13 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 6.90 – 6.81 (m, 2H), 4.99 – 4.80 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.59 – 2.40 (m, 2H), 1.90 – 1.71 (m, 2H), 1.65 – 1.46 (m, 4H), 1.35 (s, 9H).

[M+H]+=646

Paso (b) 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–[5'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Una solución de *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–5'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (250 mg, 0.44 mmoles) y morfolina (0.042 mL, 0.48 mmoles) fue agitada durante 15 min. y triacetoxiborohidruro de sodio (101 mg, 0.48 mmoles) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 2 h. Morfolina (20 mg) fue añadida y después de 15 min. triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg). La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h. Ácido trifluoroacético (1 mL, 12.98 mmoles) fue añadido y la mezcla agitada durante unas 2 h adicionales, luego concentrada al vacío para dejar un sólido (0.280 g).

[M+H]+=546

Paso (c) 6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[5'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

Una solución de 3'–(3–((1s,4s)–4–aminociclohexil)–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido [2,3–d]pirimidin–1(2H)–il)–5–hidroxibifenil–2–carbaldehído (250 mg, 0.53 mmoles) y 6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído (104 mg, 0.63 mmoles) en diclorometano

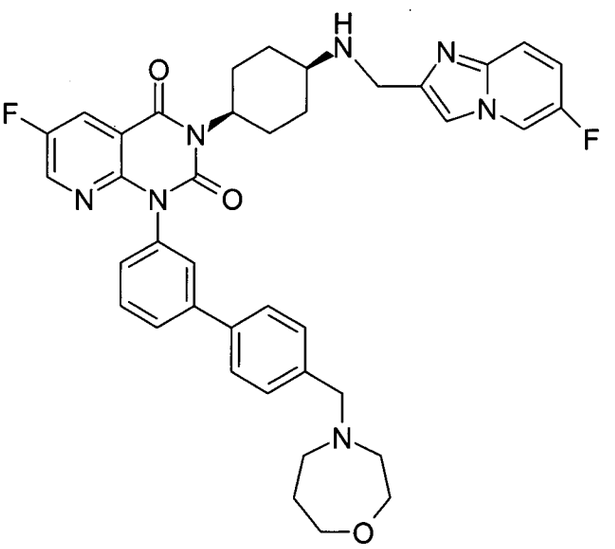
(20 mL) fue agitada durante 15 min. y triacetoxiborohidruro de sodio (134 mg, 0.63 mmoles) fue añadido y agitada durante 2h. Metanol (1 ml) fue añadido, agitada durante 2h y concentrada al vacío para dejar un sólido. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 83% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (79 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.19 – 10.00 (m, 1H), 9.01 – 8.82 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 5H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.83 – 3.67 (m, 2H), 3.65 – 3.49 (m, 2H), 3.43 – 3.32 (m, 1H), 3.21 – 3.03 (m, 2H), 2.72 – 2.53 (m, 4H), 2.19 – 2.04 (m, 2H), 1.85 – 1.59 (m, 4H).

[M+H]+=694 (Multimodo+)

Ejemplo 338

6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.37 mmoles) en DCE (2 mL) fue tratado con 6–fluoroimidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído (75 mg, 0.46 mmoles) y agitada durante 15 min. a temperatura ambiente. Triacetoxiborohidruro de sodio (156 mg,

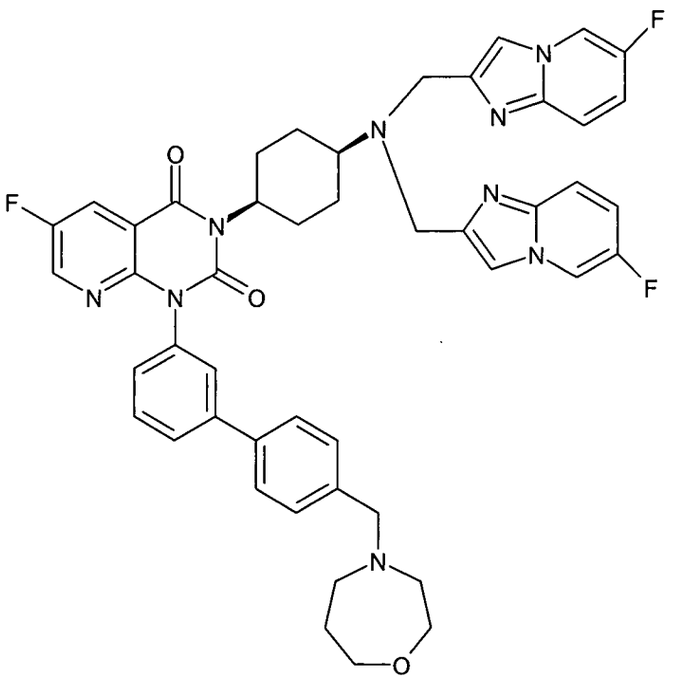
0.74 mmoles) fue añadido y la reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La reacción fue diluida con DCM (3 ml), agua (2 ml) y solución de hidrógeno carbonato de sodio saturado acuoso (3 ml) fue añadido y la mezcla fue agitada vigorosamente durante 15 min. La fase orgánica fue separada y evaporada. El residuo fue tomado en un poco de acetonitrilo, filtrado y purificado por HPLC preparativa en una columna ACE 5C8 usando un gradiente 95–25% de ácido trifluoroacético acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas y evaporadas para dar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un polvo esponjoso de color crema (78 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 5.13 – 4.98 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 3H), 1.92 – 1.76 (m, 4H). Otros protones oscurecidos por los picos del solvente.

[M+H]+=692 (Multimodo+)

Ejemplo 339

3–(*cis*–4–{bis[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–6–fluoro–1–[4'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



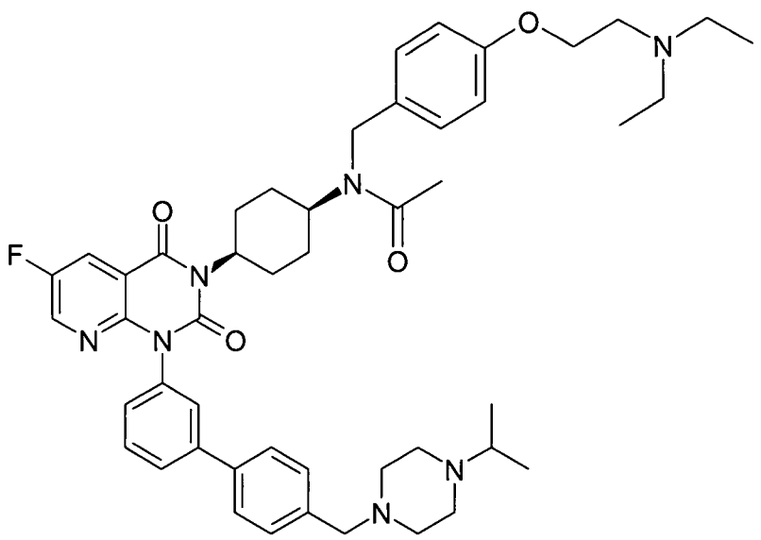
También aislado de la reacción para preparar el ejemplo 338 fue el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un polvo blanco (19 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 2H), 8.40 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 6.9, 3.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.90 – 7.83 (m, 3H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 – 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (dt, J = 2.1, 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.26 – 5.14 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.96 – 3.89 (m, 2H), 3.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 1H), 2.89 – 2.75 (m, 2H), 2.32 (d, J = 14.6 Hz, 3H), 1.79 – 1.58 (m, 5H).

[M+H]+=840 (Multimodo+)

Ejemplo 340

N–{4–[2–(dietilamino)etoxi]bencil}–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}acetamida



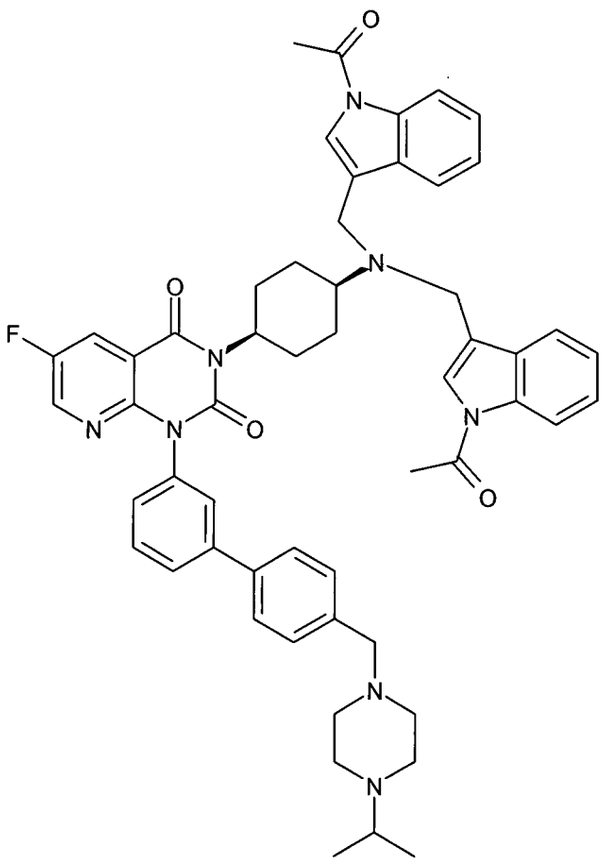
3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.35 mmoles) en DCE (2 mL) fue tratada con 4–(2–(dietilamino)etoxi)benzaldehído (97 mg, 0.44 mmoles) a temperatura ambiente durante 15 min., luego triacetoxiborohidruro de sodio (149 mg, 0.70 mmoles) fue añadido y la mezcla completa fue agitada a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción fue diluida con DCM (3 ml) y agua (2 ml), y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 ml) fue añadida y la mezcla fue agitada vigorosamente durante 15 min. La fase orgánica fue separada y evaporada y el residuo fue tomado en acetonitrilo (3 mL) y tratado con acetil cloruro (0.031 mL, 0.44 mmoles) y trietilamina (0.073 mL, 0.53 mmoles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h luego diluida con DCM, y agitada bien con agua y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica fue separada y evaporada. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna ACE 5C8 usando un gradiente 95–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente luego por HPLC preparativa en una columna ACE 5C8 usando un gradiente 95–25% de ácido trifluoroacético acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas para proporcionar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un sólido blanco (36 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 4H), 7.55 – 7.48 (m, 4H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.91 – 6.73 (m, 3H), 5.17 – 5.06 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.79 – 3.41 (m, 12H), 3.40 – 3.17 (m, 4H), 2.64 – 2.45 (m, 2H), 2.15 – 1.93 (m, 4H), 1.82 – 1.60 (m, 4H), 1.42 – 1.30 (m, 12H).

[M+H]+=818 (Multimodo+)

Ejemplo 341

3–(*cis*–4–{bis[(1–acetil–1*H*–indol–3–il)metil]amino}ciclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



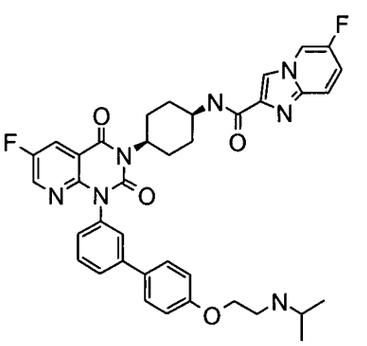
3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–[(4–isopropilpiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (200 mg, 0.35 mmoles) en DCE (2 mL) fue añadida a 1–acetil–1H–indol–3–carbaldehído (98 mg, 0.53 mmoles) y agitada durante 15 min. a temperatura ambiente. Triacetoxiborohidruro de sodio (149 mg, 0.70 mmoles) fue añadido y la reacción se dejó a temperatura ambiente toda la noche. Agua (2 ml), solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 ml) y DCM (2 ml) fueron añadidos y la mezcla fue agitada 15 min. y luego separada. La solución orgánica fue evaporada, y el material crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna ACE 5C8 usando un gradiente 75–5% de ácido trifluoroacético acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas para proporcionar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un sólido rosa pálido (51 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.93 – 9.84 (m, 1H), 8.64 – 8.58 (m, 1H), 8.33 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.27 – 8.19 (m, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 2H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.83 – 7.66 (m, 7H), 7.57 – 7.43 (m, 3H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 5.11 – 4.99 (m, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 1H), 4.68 – 4.58 (m, 1H), 3.24 – 2.99 (m, 6H), 2.84 – 2.61 (m, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 6H). Otras resonancias oscurecidas por las señales de DMSO y agua.

[M+H]+=913 (Multimodo+)

Ejemplo 342

6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[2–(isopropilamino)etoxi]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



N–{*cis*–4–[1–[4'–(2–Cloroetoxi)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (0.2 g, 0.30 mmoles), [carbonato de potasio (0.412 g, 2.98 mmoles), yoduro de potasio (0.05 g, 0.30 mmoles) y 2–aminopropano (1 mL, 11.74 mmoles) fueron suspendidos en acetonitrilo (5 mL) y calentados hasta 80 °C durante 5 h. Una porción adicional de 2–aminopropano (1 mL, 11.74 mmoles) fue añadido y la reacción calentada unas 16 h adicionales luego vertida en agua y extraída con etil acetato. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera y el solvente evaporado. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Sunfire usando un gradiente 95–50% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título sal de trifluoroacetato como un sólido rosa pálido (30 mg).

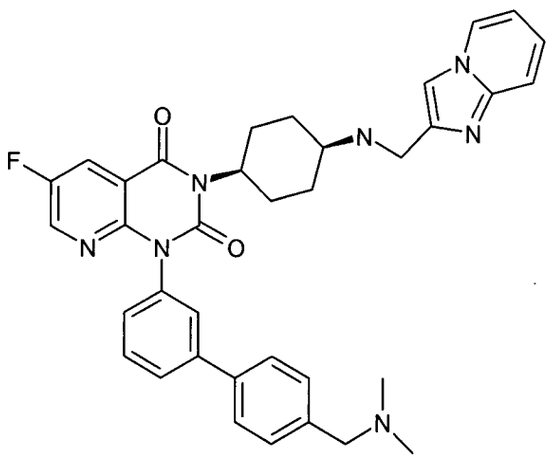
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 5H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz,

1H), 7.48 (dd, J = 18.4, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.88 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.02 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

[M+H]+=694 (Multimodo+)

Ejemplo 343

1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoro–3–{*cis*–4–[(imidazo[1,2–*a*]piridin–2–ilmetil)amino]ciclohexil}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



A una solución de imidazo[1,2–a]piridina–2–carbaldehído (71 mg, 0.49 mmoles) disuelto en DCE (20ml) fue añadida 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–{4'–[(dimetilamino)metil]bifenil–3–il}–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.238 g, 0.49 mmoles), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.103 g, 0.49 mmoles). La mezcla resultante fue agitada durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con DCM (10 mL), y lavada con salmuera saturada (20 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 50–5% de ácido trifluoroacético acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título sal de ditrifluoroacetato como un sólido incoloro (0.351 g).

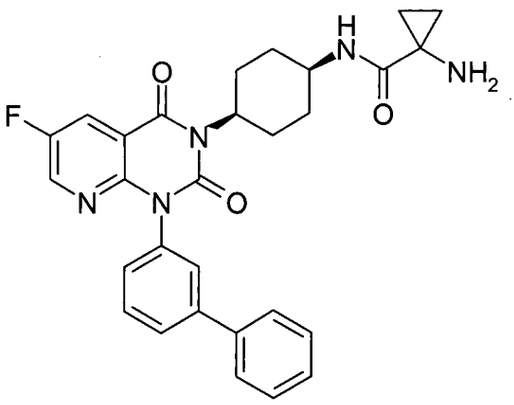
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.68 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 4H), 7.67 – 7.56 (m, 4H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.04 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 4.44

– 4.27 (m, 4H), 3.40 (s, 1H), 2.76 (d, J = 3.7 Hz, 6H), 2.67 – 2.52 (m, 3H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 1.84 – 1.58 (m, 4H).

[M+H]+=618 (Multimodo+)

Ejemplo 344

1–amino–*N*–[*cis*–4–(1–bifenil–3–il–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il)ciclohexil]ciclopropanocarboxamida



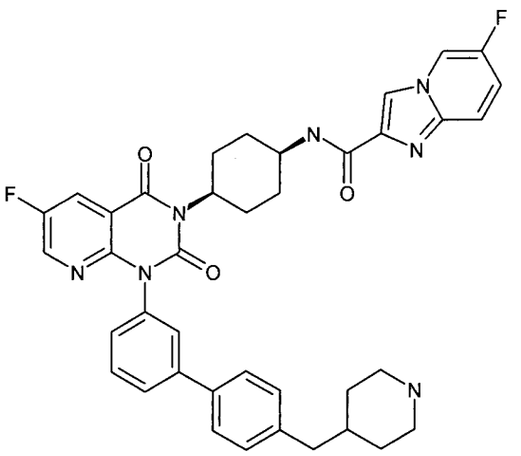
A una mezcla de ácido 1–BOC–amino–ciclopropanocarboxílico (68 mg, 0.34 mmoles) y base de Hünig (0.194 g, 1.5 mmoles) en DMF seco (5 ml) fue añadido HATU (128 mg, 0.34mmoles). La mezcla se dejó agitar durante 10 min. a temperatura ambiente. A esta mezcla fue añadida 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–bifenil–3–il–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (115mg, 0.31mmoles) y la mezcla agitada toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y el sólido recogido. El sólido anterior fue luego disuelto en 4N HCl/dioxano (2 ml) y se dejó durante 1 hora, evaporado hasta secarse y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un gradiente 70–50% de amoniaco acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (65 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.68 (m, 2H), 8.60 (m1H), 8.32 (m,1H), 7.70 (m, 4H), 7.49 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.02 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.28 (m, 2H).

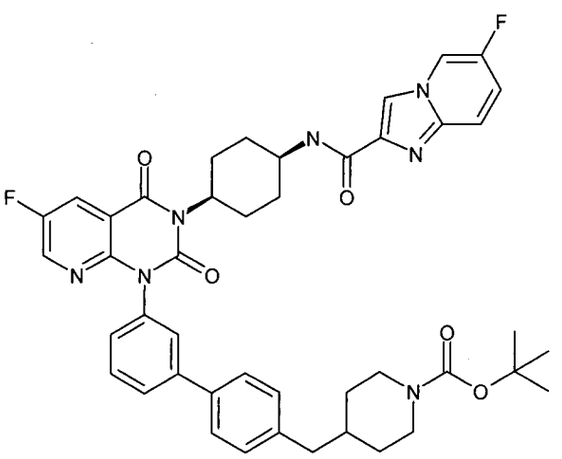
[M+H]+=514 (Multimodo+)

Ejemplo 345

6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperidin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida



Paso (a) *tert*–butil 4–({3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)piperidina–1–carboxilato



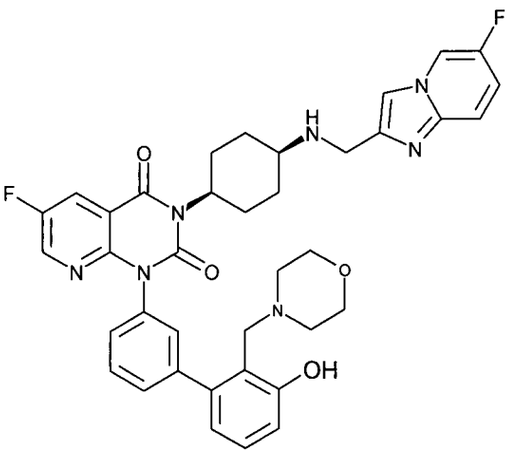
A una suspensión de acetato de paladio(II) (0.035 g, 0.16 mmoles) en acetonitrilo (15 mL) fue añadido 2–(Diciclohexilfosfino)–2',4',6'–tri–i–propil–1,1'–bifenil (0.149 g, 0.31 mmoles). La mezcla fue agitada bajo nitrógeno durante 10 minutos. Carbonato de potasio (0.282 mL, 4.68 mmoles) fue luego añadido como una solución en agua (10 mL) seguido por 6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil} imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida (1.002 g, 1.56 mmoles) y luego *tert*–butil 4–(4–bromobencil)piperidina–1–carboxilato (0.663 g, 1.87 mmoles). La mezcla fue calentada

hasta 80°C durante 4 horas. La mezcla fue enfriada y se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla fue luego vertida en agua. Un intento de extracción con etilaceato luego formó una emulsión. La mezcla fue luego filtrada, separada y la capa orgánica evaporada para dar a el producto crudo. Este fue purificado por cromatografía de columna usando etil acetato como eluente para dar el compuesto del subtítulo (450 mg).
[M+H]+ = 790 (Multimodo+)

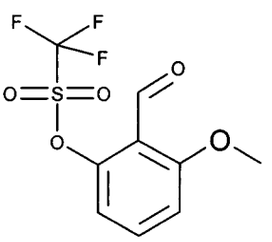
Paso (b) 6–fluoro–N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperidin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–a]piridina–2–carboxamida
A una solución de *tert*–butil 4–({3'–[6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)carbonil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)piperidina–1–carboxilato en DCM (2 mL) fue añadido ácido trifluoroacético (2 ml, 25.96 mmoles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes fueron eliminados al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa en una columna ACE (disponible de Highchrom Limited – www.highchrom.co.uk) usando un gradiente 95–5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar un sólido, el cual fue secado toda la noche a 40°C al vacío para dar el compuesto del título (15 mg).
[M+H]+ = 690 (Multimodo+)

Ejemplo 346

6–Fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[3'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



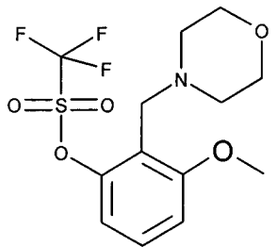
Paso (a) 2–Formil–3–metoxifenil trifluorometanosulfonato



A una solución de 2–hidroxi–6–metoxibenzaldehído (2.70 g, 17.72 mmoles) y piridina (1.720 mL, 21.27 mmoles) en diclorometano (50 mL) a 0ºC fue añadido trifluorometanosulfónico anhídrido (2.98 mL, 17.72 mmoles). La suspensión naranja se dejó calentar lentamente y fue agitada durante 20 h. Agua fue añadida y acidificada con HCl acuoso (1M). Los productos orgánicos fueron separados y lavados con $NaHCO_3$ sat. ac.. Los productos orgánicos fueron secados (Na_2SO_4) y concentrados para dar el compuesto del subtítulo(3.5 g)

GCMS [M] 284

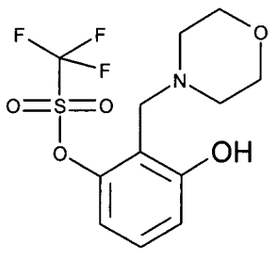
Paso (b) 3–Metoxi–2–(morfolin–4–ilmetil)fenil trifluorometanosulfonato



2–Formil–3–metoxifenil trifluorometanosulfonato (216 mg, 0.76 mmoles) y morfolina (0.079 mL, 0.91 mmoles) fueron agitados a temperatura ambiente en diclorometano (20 mL) durante 15 min. con lo cual triacetoxiborohidruro de sodio (193 mg, 0.91 mmoles) fue añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 h y ácido trifluoroacético (2 mL, 25.96 mmoles) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 3 h y concentrada *al vacío*. Hidrógeno carbonato de sodio saturado fue añadido y luego extraído con etil acetato, el cual fue secado y concentrado para dejar un sólido. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 70% etil acetato en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (100 mg)

[M+H]+ = 356 (Multimodo+)

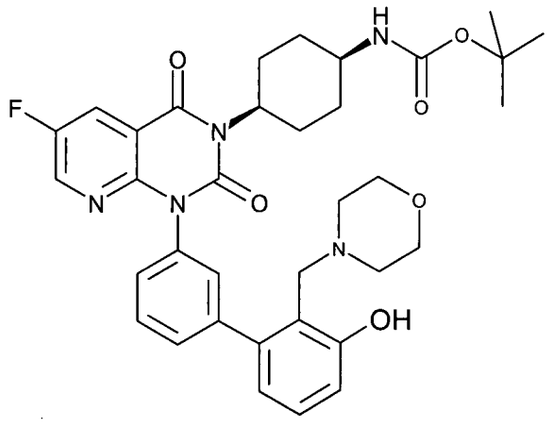
Paso (c) 3–Hidroxi–2–(morfolin–4–ilmetil)fenil trifluorometanosulfonato



Tribromuro de boro (7.60 mL, 7.60 mmol, 1M en DCM) fue añadido a una solución de 3–metoxi–2–(morfolinometil)fenil trifluorometanosulfonato (2.7 g, 7.60 mmoles) en diclorometano (20 mL) y agitada durante 24 h. HCl (2M) fue añadido y agitado durante 2 h. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y concentradas. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, elución con 10% etil acetato en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido color canela (1.10 g)

[M+H]+ = 342 (Multimodo+)

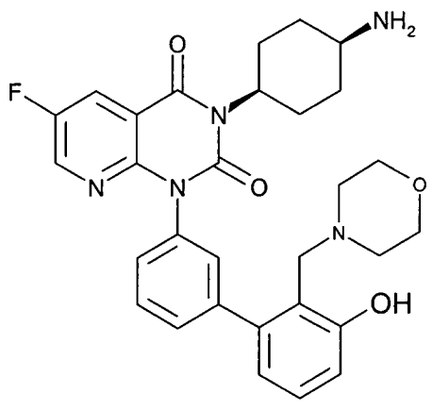
Paso (d) *tert*–Butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–[3'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato



Una mezcla de diacetoxipaladio (0.039 g, 0.17 mmoles) y diciclohexil(2',6'–dimetoxibifenil–2–il)fosfina (0.141 g, 0.34 mmoles) fue agitada durante 10 min. en un solvente de acetonitrilo seco (16 ml). A esta mezcla fue añadido consecutivamente, una solución de carbonato de potasio (0.714 g, 5.17 mmoles) en agua (5 ml), 3–hidroxi–2–(morfolinometil)fenil trifluorometanosulfonato (0.588 g, 1.72 mmoles) y *tert*–butil {4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[3–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)fenil]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (1 g, 1.72 mmoles). La mezcla resultante fue agitada y calentada a 70 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y concentrada al vacío. El producto crudo fue añadido a una columna de gel de sílice y fue eluido con mezcla etil acetato : isohexano 30% a 50%. Las fracciones puras fueron combinadas y evaporadas hasta secarse para dar el compuesto del subtítulo (1.0 g)

[M+H]+ = 646 (Multimodo+)

Paso (e) 3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–[3'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Ácido trifluoroacético (3 mL, 38.94 mmoles) fue añadido a *tert*–Butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–[3'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (500 mg, 0.77 mmoles) en diclorometano (10 mL) y agitados durante 3 h. Concentrados *al vacío* para dar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja (600 mg)

[M+H]+ = 546 (Multimodo+)

Paso (e) 6–Fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[3'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

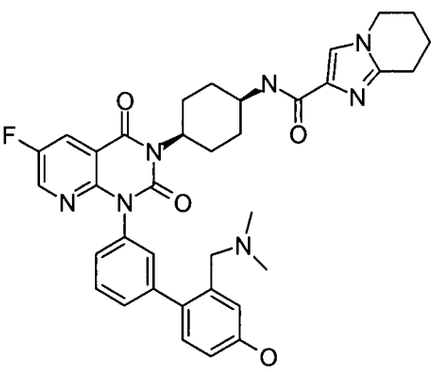
3–(*cis*–4–Aminociclohexil)–6–fluoro–1–[3'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.420 g, 0.77 mmoles) y 6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carbaldehído (0.063 g, 0.39 mmoles) en diclorometano (20 mL) fueron agitados durante 30 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.082 g, 0.39 mmoles) fue añadido y la mezcla fue agitada durante 2 h. Más 6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carbaldehído (0.063 g, 0.39 mmoles) fue añadido y 5 min. más tarde, triacetoxiborohidruro de sodio (0.082 g, 0.39 mmoles) fue añadido. Agitada durante 2 h y metanol (1 ml) fue añadido. Agitada durante 1 h y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X–Terra usando un ácido trifluoroacético acuoso 0.1% isocrático 85% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para dar el compuesto del título (30 mg) .

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.97 – 8.86 (m, 3H), 8.63 – 8.58 (m, 1H), 8.37 – 8.30 (m, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.51 – 7.36 (m, 5H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.88 – 6.81 (m, 1H), 4.85 – 4.71 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.67 (s, 5H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 4H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.83 – 1.59 (m, 4H)

[M+H]+ = 694 (Multimodo+)

Ejemplo 347

N–{*cis*–4–[1–{2'–[(dimetilamino)metil]–4'–hidroxibifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida



A una solución de ácido 5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–a]piridina–2–carboxílico (0.099 g, 0.60 mmoles) en DMF (5 mL) fueron añadidos N,N–Diisopropiletilamina (0.311 mL, 1.79 mmoles) y O–(7–Azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.272 g, 0.71 mmoles) y la reacción fue agitada durante 5 min. 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–{2'–[(dimetilamino)metil]–4'–hidroxibifenil–3–il}–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.3 g, 0.60 mmoles) fue luego añadida y la reacción se dejó agitar durante 5hr. Agua fue añadida y el precipitado resultante filtrado, y secado. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar un sólido. El compuesto se hizo luego una lechada en éter durante 48 hr, filtrado y secado para dar el compuesto del título (0.083 g)

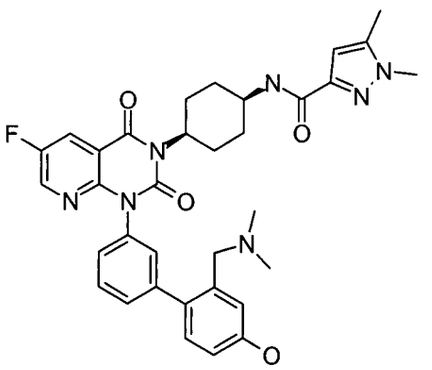
^{1}H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.44 – 7.42 (m, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

6.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.98 – 3.94 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.76 – 2.72 (m, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.93 – 1.80 (m, 6H), 1.71 – 1.58 (m, 4H)

[M+H]+ = 652 (Multimodo+)

Ejemplo 348

N–{*cis*–4–[1–{2'–[(dimetilamino)metil]–4'–hidroxibifenil–3–il}–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–carboxamida



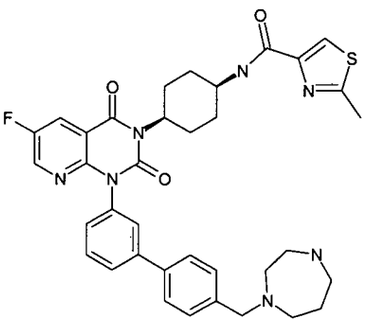
A una solución de ácido 1,5–Dimetil–1H–pirazol–3–carboxílico (0.083 g, 0.60 mmoles) en DMF (5 mL) fueron añadidos N,N–Diisopropiletilamina (0.311 mL, 1.79 mmoles) y O–(7–Azabenzotriazol–1–il)–N,N,N',N'–tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.272 g, 0.71 mmoles) y la reacción fue agitada durante 5 min. 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–1–{2'–[(dimetilamino)metil]–4'–hidroxibifenil–3–il}–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona (0.3 g, 0.60 mmoles) fue luego añadida y la reacción se dejó agitar durante 5 hr. Agua fue añadida y el precipitado resultante filtrado, secado. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (0.045 g)

^{1}H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 8.62 – 8.61 (m, 1H), 8.34 – 8.30 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.90 – 4.82 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.62 – 2.58 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.98 – 1.94 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 4H)

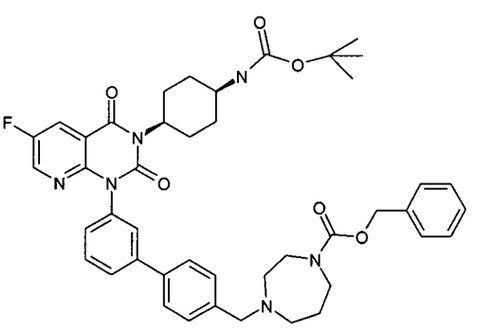
[M+H]+ = 626 (Multimodo+)

Ejemplo 349

N–{cis–4–[1–[4'–(1,4–diazepan–1–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–2–metil–1,3–tiazol–4–carboxamida



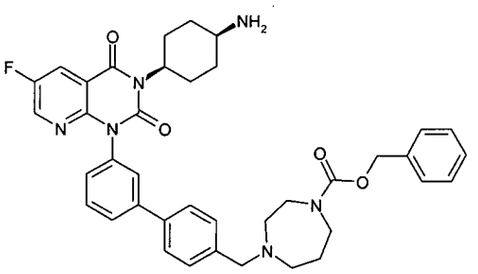
Paso (a) bencil 4–({3'–[3–{*cis*–4–[(*tert*–butoxicarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)–1,4–diazepano–1–carboxilato



A una solución de *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–formilbifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (3.013 g, 5.39 mmoles) en DCM (60 mL) fueron añadidos sulfato de sodio (anhidrous) (0.766 g, 5.39 mmoles) y bencil 1,4–diazepano–1–carboxilato (1.789 mL, 8.63 mmoles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. y luego triacetoxiborohidruro de sodio (1.143 g, 5.39 mmoles) fue añadido y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. La reacción fue diluida con CH_2Cl_2 (50ml), lavada minuciosamente con solución de $NaHCO_3$ ac. saturado, secada y evaporada a 40°C proporcionando una espuma gris. La espuma (disuelta en MeOH) fue aplicada a un cartucho SCX grande (pre–lavado con MeOH), lavado bien con MeOH y eluido con MeOH–amoniaco 7N en MeOH (4:1) proporcionando el compuesto del subtítulo (3.03 g). Este fue usado sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 3.3, 7.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.41 – 7.26 (m, 16H), 5.14 (s, 4H), 5.04 – 4.93 (m, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 2.97 – 2.80 (m, 5H), 2.73 – 2.52 (m, 7H), 2.06 (s, 2H), 1.97 – 1.57 (m, 16H), 1.43 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H). El espectro muestra la presencia de 1 mol de EtOAc y aprox 1 mol de N–Cbz–homopiperazina

Paso (b) bencil 4–({3'–[3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)–1,4–diazepano–1–carboxilato



A una solución de bencil 4–({3'–[3–{*cis*–4–[(*tert*–butoxicarbonil)amino]ciclohexil}–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)–1,4–diazepano–1–carboxilato (2.3 g, 2.96 mmoles) en 1,4–dioxano (10 mL) fue añadido cloruro de hidrógeno 4.0M en 1,4 Dioxano (10 mL, 40.00 mmoles). La reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse para dar un sólido blanco (3 g). Este fue usado sin purificación adicional.
[M+H]+ = 677 (Multimodo+)

Paso (c) N–{cis–4–[1–[4'–(1,4–diazepan–1–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–2–metil–1,3–tiazol–4–carboxamida

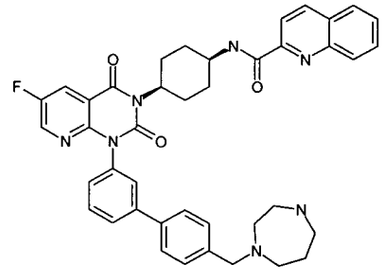
A una suspensión de bencil 4–({3'–[3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–1(2*H*)–il]bifenil–4–il}metil)–1,4–diazepano–1–carboxilato (300 mg, 0.44 mmoles) y ácido 2–metiltiazol–4–carboxílico (63.5 mg, 0.44 mmoles) en acetonitrilo (5 mL) fue añadida Trietilamina (0.309 mL, 2.22 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min. una solución de anhídrido del ácido 1–Propanofosfónico cíclico 1.57M en THF (0.296 mL, 0.47 mmoles) fue añadida y la mezcla se dejó agitar durante 2 horas. La mezcla fue vertida en $NaHCO_3$ (ac.) sat y los productos

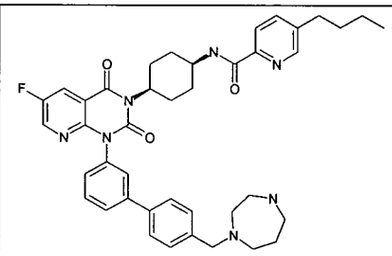
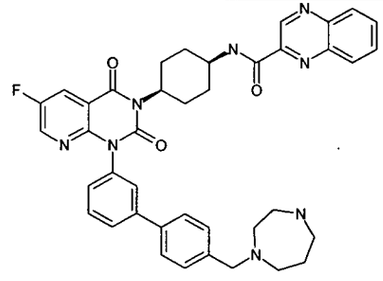
orgánicos extraídos en etil acetato Las extracciones de etil acetato fueron combinadas y evaporadas para dar el producto crudo. Este fue disuelto en ácido acético 2ml y 33% HBr en ácido acético (2ml) fue añadido. La reacción fue agitada durante 10 min. El solvente fue eliminado al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa en una columna ACE (disponible de Highchrom Limited – www.highchrom.co.uk) usando un gradiente 95–5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas hasta secarse y trituradas con éter para dar un sólido blanco. El sólido fue aislado por filtración y secado toda la noche al vacío a 40°C. Esto dio el compuesto del título (111 mg)

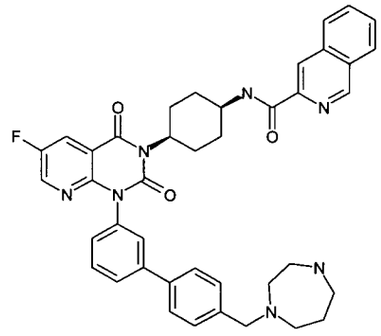
1H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 8.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.0, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 3H), 7.55 – 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.37 – 4.32 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 4H), 3.46 – 3.36 (m, 4H), 2.76 – 2.65 (m, 5H), 2.34 – 2.26 (m, 2H), 2.08 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 4H)
[M+H]+ = 668 (Multimodo+)

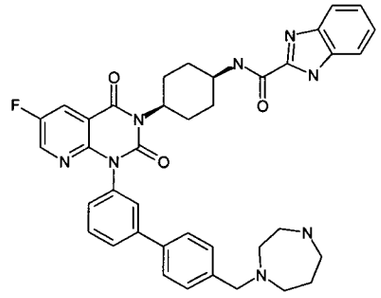
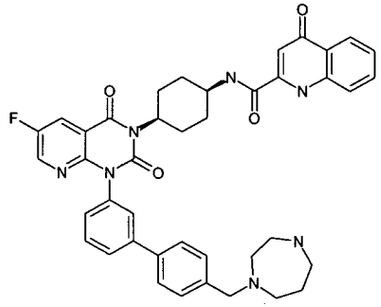
Los siguientes compuestos (Tabla 11) fueron preparados de una manera similar que los sólidos a partir del ácido carboxílico apropiado usando el método descrito en el Ejemplo 349 paso (c).

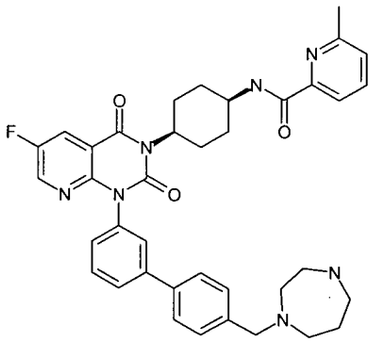
Tabla 11

Número del Ejemplo	Química	Nombre	NMR	M+H
350		N–{cis–4–[1–[4'–(1,4–diazepan–1–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}quinolina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 8.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.29 – 8.23 (m, 3H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 4H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 1H), 4.50 – 4.45 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.73 – 3.68 (m, 4H), 3.44 – 3.38 (m, 4H), 2.94 – 2.81 (m, 2H), 2.31 – 2.26 (m, 2H), 2.11 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.85 – 1.74 (m, 4H)	698

351		5–butil–N–{cis–4–[1–[4'–(1,4–diazepan–1–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}piridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 3H), 7.61 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 4H), 3.46 – 3.38 (m, 4H), 2.81 – 2.70 (m, 2H), 2.65 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.33 – 2.28 (m, 2H), 2.10 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 4H), 1.60 (quinteto, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (sexteto, J = 7.4 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	704
352		N–{cis–4–[1–[4'–(1,4–diazepan–1–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}quinoxalina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 9.63 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 – 7.66 (m, 6H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.16 – 5.06 (m, 1H), 4.52 – 4.47 (m, 1H), 4.24	699

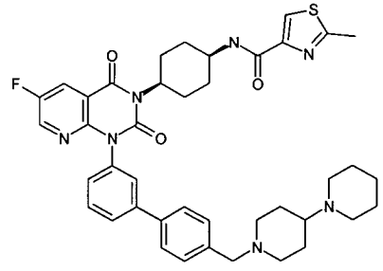
			(s, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 4H), 3.43 – 3.37 (m, 4H), 2.83 (q, J = 12.6 Hz, 2H), 2.33 – 2.26 (m, 2H), 2.12 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 4H)	
353		N–{cis–4–[1–[4'–(1,4–diazepan–1–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}isoquinolina–3–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 9.16 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 6H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.09 – 5.01 (m, 1H), 4.48 – 4.43 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.70 – 3.64 (m, 4H), 3.43 – 3.36 (m, 4H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.32 – 2.25 (m, 2H), 2.15 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.87 – 1.72 (m, 4H)	698

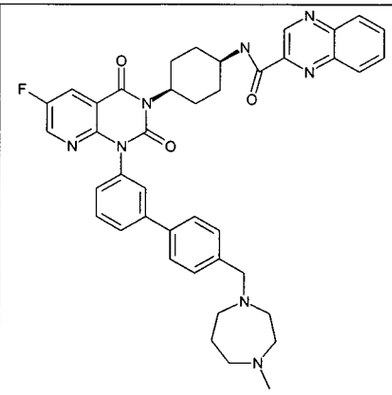
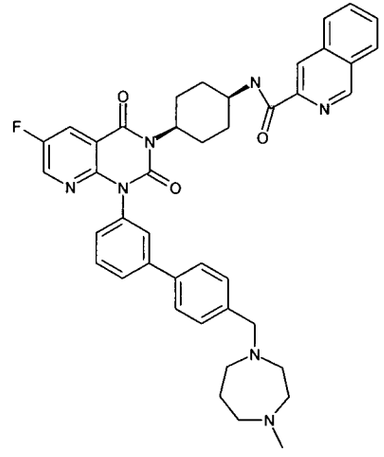
354		N–{cis–4–[1–[4'–(1,4–diazepan–1–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–1H–benzimidazol–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.67 – 10.51 (m, 1H), 9.14 – 8.99 (m, 2H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 4H), 7.67 – 7.59 (m, 5H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 4.94 – 4.84 (m, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 2H), 4.22 – 4.18 (m, 1H), 3.65 – 3.18 (m, 8H), 2.74 – 2.58 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 4H), 1.79 – 1.63 (m, 4H)	687
355		N–{cis–4–[1–[4'–(1,4–diazepan–1–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–4–oxo–1,4–dihidroquinolina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.46 (m, 10H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.09 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.29 (m, 3H), 3.65 (s, 4H), 3.49 – 3.39 (m, 4H), 2.80 – 2.71 (m, 2H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 2.17 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 4H)	714

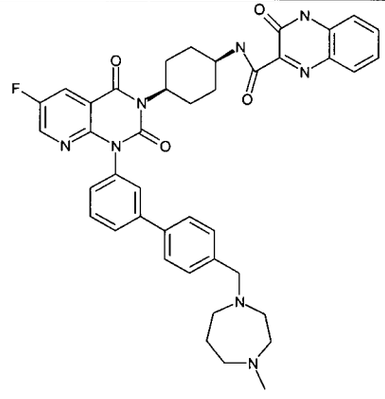
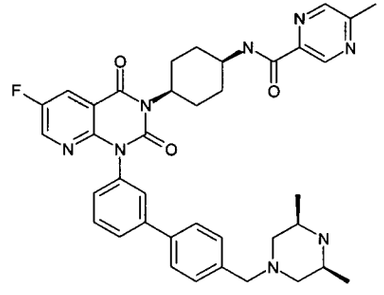
356		N–{cis–4–[1–[4'–(1,4–diazepan–1–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–6–metilpiridina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.61 (m, 5H), 7.54 – 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 4H), 3.44 – 3.39 (m, 4H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 2.06 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 4H)	662

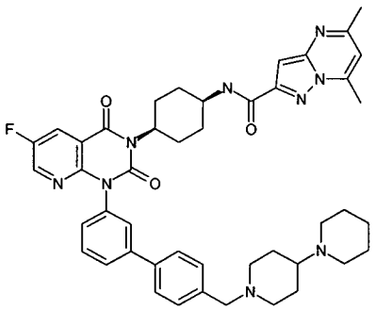
Los siguientes compuestos (Tabla 12) fueron preparados de una manera similar usando los métodos descritos en el ejemplo 232.

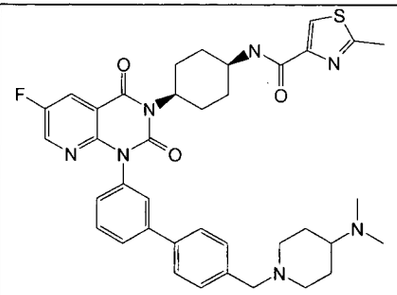
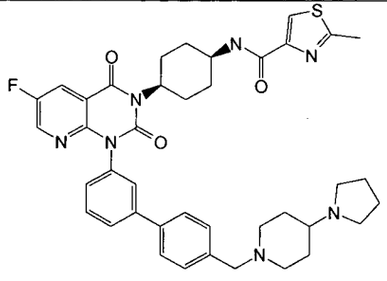
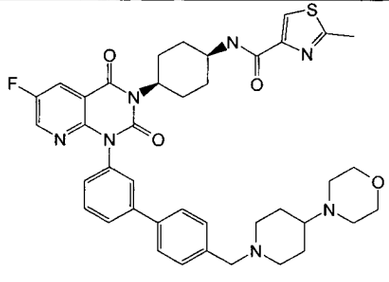
Table 12

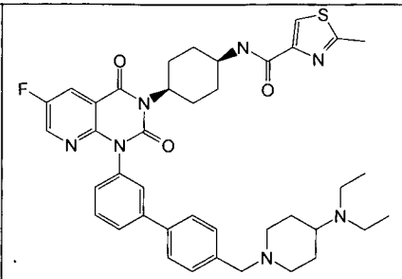
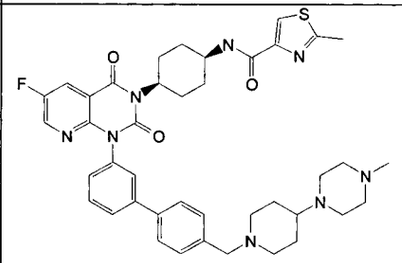
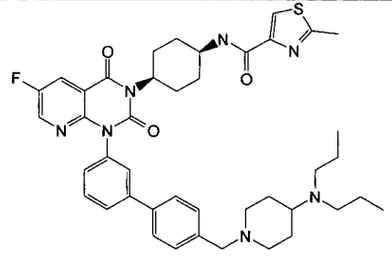
Número del Ejemplo	Química	Nombre	NMR	M+H
357		N–{cis–4–[1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–2–metil–1,3–tiazol–4–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 3H), 7.66 – 7.55 (m, 3H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 4.87 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.87 – 2.83 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.61 – 2.51 (m, 2H), 2.45 – 2.39 (m, 4H), 1.99 – 1.88 (m, 4H), 1.73 – 1.63 (m, 6H), 1.48 – 1.37 (m, 8H). El protón restante oscurecido por el pico del solvente.	736

358		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}quinoxalina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 9.65 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 3H), 7.54 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.20 – 5.09 (m, 1H), 4.56 – 4.49 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.03 – 2.90 (m, 10H), 2.91 – 2.76 (m, 3H), 2.55 – 2.46 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.91 – 1.74 (m, 4H)	713
359		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}isoquinolina–3–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 9.21 (s, 1H), 8.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 6H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.01 – 3.20 (m, 9H), 2.90 (s, 3H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 2.56 – 2.43 (m, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 2H),	712

			1.92 – 1.68 (m, 4H)	
360		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–3–oxo–3,4–dihidroquinoxalina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO + CDCl3) δ 9.91 – 9.76 (m, 1H), 8.57 – 8.48 (m, 1H), 8.32 – 8.14 (m, 2H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.84 – 7.50 (m, 9H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 4.96 – 4.84 (m, 1H), 4.32 – 4.09 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.77 – 2.60 (m, 2H), 2.18 – 1.95 (m, 4H), 1.84 – 1.60 (m, 4H), 1.60 – 1.41 (m, 1H) Otras resonancias oscurecidas por las señales de DMSO y agua	729
361		N–{cis–4–[1–(4'–{[(3R,5S)–3,5–dimetilpiperazin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5–metilpirazina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, CDCL3) δ 9.24 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 3H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 5.05 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 4.44 – 4.39 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.17 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.79 – 2.67 (m,	677

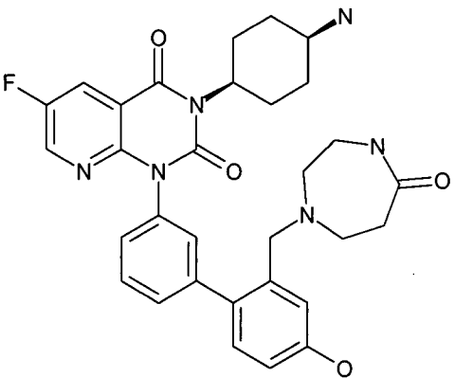
			2H), 2.63 (s, 3H), 2.10 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H)	
362		N–{cis–4–[1–[4'–(1,4'–bipiperidin–1'–ilmetil)bifenil–3–il]–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–5,7–dimetilpirazolo[1,5–a]pirimidina–2–carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.70 (m, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 1H), 4.24 – 4.20 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 2H), 2.44 – 2.39 (m, 2H), 2.19 – 1.87 (m, 4H), 1.76 – 1.62 (m, 6H), 1.49 – 1.33 (m, 8H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	784

363		N–{cis–4–[1–(4'–{[4–(dimetilamino)piperidin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–2–metil–1,3–tiazol–4–carboxamida		696
364		N–{cis–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–{4'–[(4–pirrolidin–1–ilpiperidin–1–il)metil]bifenil–3–il}–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–2–metil–1,3–tiazol–4–carboxamida		722
365		N–{cis–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–morfolin–4–ilpiperidin–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–2–metil–1,3–tiazol–4–carboxamida		738

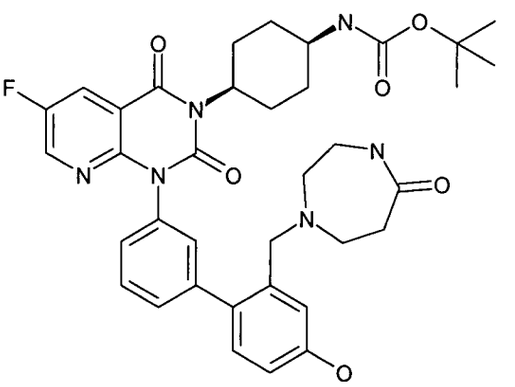
366		N–{cis–4–[1–(4'–{[4–(dietilamino)piperidin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–2–metil–1,3–tiazol–4–carboxamida		724
367		N–{cis–4–[6–fluoro–1–(4'–{[4–(4–metilpiperazin–1–il)piperidin–1–il]metil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–2–metil–1,3–tiazol–4–carboxamida		751
368		N–{cis–4–[1–(4'–{[4–(dipropilamino)piperidin–1–il]metil}bifenil–3–il)–6–fluoro–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}–2–metil–1,3–tiazol–4–carboxamida		752

Ejemplo 369

3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–hidroxi–2'–[(5–oxo–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona



Paso (a) tert–butil {cis–4–[6–fluoro–1–{4'–hidroxi–2'–[(5–oxo–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}carbamato



A una solución de *tert*–butil {*cis*–4–[6–fluoro–1–(2'–formil–4'–hidroxibifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}carbamato (2.5 g, 4.35 mmoles) en 1,2–dicloroetano (30 mL) fueron añadidos 1,4–diazepan–5–ona (0.596 g, 5.22 mmoles) y ácido acético (0.249 mL, 4.35 mmoles) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4h. Triacetoxiborohidruro de sodio (1.844 g, 8.70 mmoles) seguido por 1,2 dicloroetano (30 mL) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla fue lavada con solución de bicarbonato de sodio saturado, salmuera y secada sobre sulfato de sodio. Los productos orgánicos fueron evaporados hasta secarse. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 3 a 5% (amoniaco metanólico 7N) en diclorometano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo (2.21 g).

[M+H]+ = 673 (Multimodo+)

Paso (b) 3–(*cis*–4–aminociclohexil)–6–fluoro–1–{4'–hidroxi–2'–[(5–oxo–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona

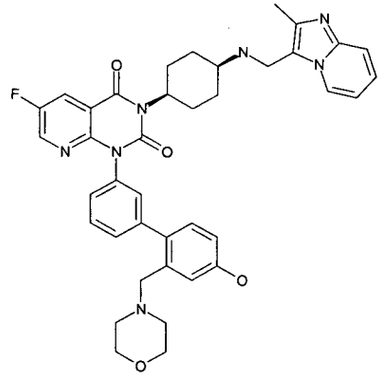
Una mezcla de ácido trifluoroacético (25 mL, 324.49 mmoles) y diclorometano (25 mL) fue añadida a tert–butil {cis–4–[6–fluoro–1–{4'–hidroxi–2'–[(5–oxo–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–3(2H)–il]ciclohexil}carbamato (2.21 g, 3.29 mmoles) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h. Los solventes fueron evaporados y el residuo fue disuelto en agua y basificado mediante la adición de amoniaco acuoso. El precipitado fue filtrado y secado en el horno a 40 C durante 16 h para dar el producto del título crudo (1.19 g). El producto crudo (0.1g) fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contienen el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.088g).

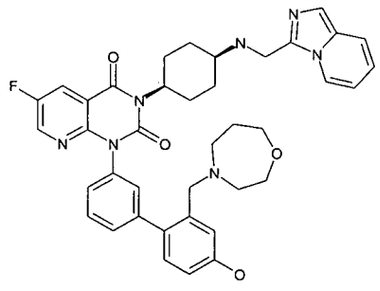
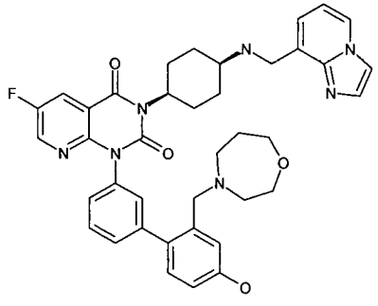
^{1}H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.46 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.74 (ddd, J = 12.2, 8.6, 3.7 Hz, 1H), 3.43 – 3.38 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.70 (td, J = 12.8, 9.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.23 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 10.3 Hz, 2H)

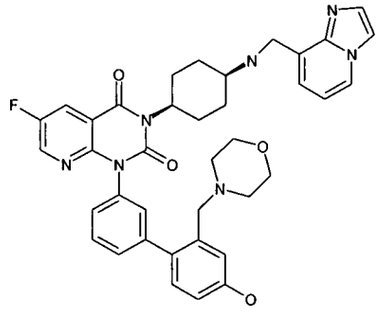
[M+H]+ = 573 (Multimodo+)

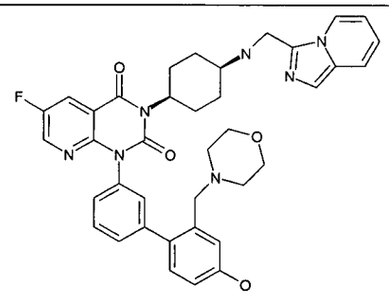
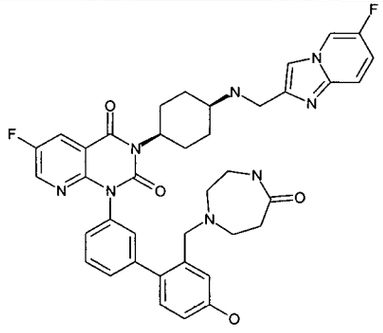
Los siguientes compuestos (Tabla 13) fueron preparados de una manera similar usando la metodología descrita en el ejemplo 246.

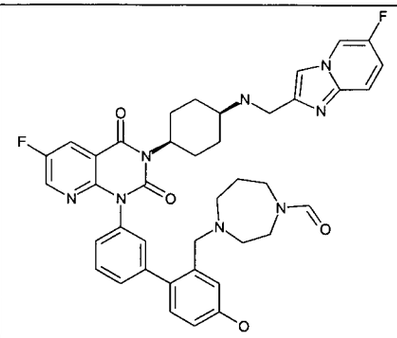
Tabla 13

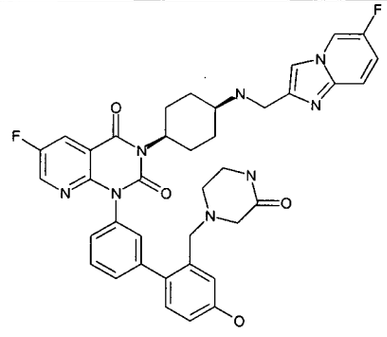
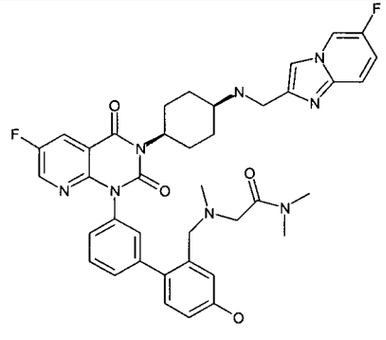
Número del Ejemplo	Química	Nombre	NMR	M+H
370		6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–(cis–4–{[(2–metilimidazo[1,2–a]piridin–3–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.73 – 6.65 (m, 1H), 4.88 – 4.75 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.30 – 2.21 (m, 4H), 1.89 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.55 – 1.39 (m, 6H)	690

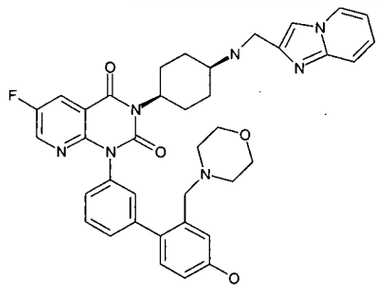
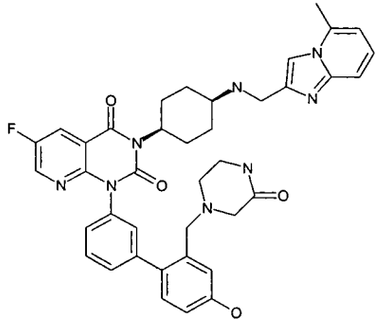
371		6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–{cis–4–[(imidazo[1,5–a]piridin–3–ilmetil)amino]ciclohexil}pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.1, 6.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 4H), 2.82 – 2.69 (m, 3H), 1.98 – 1.83 (m, 3H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.52 – 1.38 (m, 4H) Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.	690
372		6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(1,4–oxazepan–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–{cis–4–[(imidazo[1,2–a]piridin–8–ilmetil)amino]ciclohexil}pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J =	690

			8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.57 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.48 – 3.42 (m, 2H), 3.36 (s, 6H), 2.88 – 2.70 (m, 3H), 1.91 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.49 (dd, J = 30.9, 13.7 Hz, 4H)	
373		6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–{cis–4–[(imidazo[1,2–a]piridin–8–ilmetil)amino]ciclohexil}pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.21 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.80 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.43 (s, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.35 – 2.11 (m, 6H), 1.86 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.56 – 1.34 (m, 5H)	676

374		6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–{cis–4–[(imidazo[1,5–a]piridin–3–ilmetil)amino]ciclohexil}pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.65 – 8.47 (m, 2H), 8.31 (dt, J = 6.2, 1.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.39 (m, 4H), 7.32 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 – 6.64 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.47 – 3.38 (m, 6H), 2.75 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 2.27 (s, 4H), 2.01 – 1.80 (m, 3H), 1.56 – 1.31 (m, 4H)	676
375		6–fluoro–3–(cis–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–a]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–{4'–hidroxi–2'–[(5–oxo–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (dd, J = 4.6, 2.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 4H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.83 – 4.71 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.79 – 2.67 (m, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.23 (s, 2H), 1.89 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.53 – 1.39 (m, 4H)	721

376		4–({3'–[6–fluoro–3–(cis–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–a]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]–4–hidroxibifenil–2–il}metil)–1,4–diazepano–1–carbaldehído	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (dd, J = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 10.1, 5.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 4.4, 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.81 – 4.75 (m, 1H), 3.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.29 – 3.17 (m, 4H), 2.88 – 2.83 (m, 1H), 2.78 – 2.66 (m, 2H), 2.46 – 2.41 (m, 4H), 1.92 – 1.86 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 4H)	735

377		6–fluoro–3–(cis–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–a]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–{4'–hidroxi–2'–[(3–oxopiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	1H NMR (299.947 MHz, DMSO) d 8.91 (dd, J = 4.5, 2.4 Hz, 2H), 8.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.11 – 3.64 (m, 2H), 3.44 – 2.92 (m, 4H), 2.61 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.88 – 1.55 (m, 3H), los picos restantes escondidos bajo el solvente	707
378		N~2~–({3'–[6–fluoro–3–(cis–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–a]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–2,4–dioxo–3,4–dihidropirido[2,3–d]pirimidin–1(2H)–il]–4–hidroxibifenil–2–il}metil)–N,N,N~2~–trimetilglicinamida	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.93 (dd, J = 4.5, 2.4 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 – 7.57 (m, 2H), 7.50 – 7.33 (m, 4H), 7.22 (s, 2H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 5.14 – 3.93 (m, 11H), 2.88 (d, J = 16.5 Hz, 6H), 2.70 – 2.54 (m, 1H), 2.20 – 2.06 (m, 2H), 1.86 – 1.56 (m, 4H), los picos restantes escondidos bajo el solvente	723

379		6–fluoro–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]–3–{cis–4–[(imidazo[1,2–a]piridin–2–ilmetil)amino]ciclohexil}pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 2H), 8.66 (d, J = 20.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 – 6.93 (m, 2H), 4.79 (t, J = 18.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.86 – 3.49 (m, 4H), 3.39 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.77 – 2.54 (m, 4H), 2.14 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.83 – 1.56 (m, 4H)	676
380		6–fluoro–1–{4'–hidroxi–2'–[(3–oxopiperazin–1–il)metil]bifenil–3–il}–3–(cis–4–{[(5–metilimidazo[1,2–a]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	^{1}H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 – 7.33 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.13 – 3.74 (m, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.20 (d, J = 32.1 Hz, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 10H), 2.15 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 1.88 – 1.55 (m, 4H)	703

381		6–fluoro–1–{4'–hidroxi–2'–[(3–oxo–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–3–(cis–4–{[(5–metilimidazo[1,2–a]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)pirido[2,3–d]pirimidina–2,4(1H,3H)–diona	–	717

EJEMPLO A

Ensayo Alpha Screen de la Fosfodiesterasa Humana B2

El ensayo usa Fosfodiesterasa Humana B2 (PDE4B2) recombinante producida en casa (PrAZL0133), almacenada a –20 °C. El sustrato usa cAMP, parte del kit cAMP Alpha Screen (Perkin Elmer, Cat# 6760625M), almacenado a 4 °C. El kit Alpha Screen también incluye perlas aceptoras y donantes, cAMP biotinilado.

Las adiciones del ensayo fueron como sigue: Los compuestos de prueba y controles fueron añadidos a placas blancas de fondo plano de 384 pocillos (Greiner, Cat# 781075), 0.2 µl en 100% DMSO, seguido por 10 µl PDE4B2 en buffer de reacción. La constitución del buffer de reacción fue: 50 mM Tris (pH 7.5), 8.3 mM $MgCl_2$, 1.7 mM EGTA y 0.01% (p/v) Brij®35. La enzima y los compuestos fueron incubados a temperatura ambiente durante15 minutos. Luego 10 µl de cAMP en el buffer de reacción fueron añadidos. El ensayo fue detenido después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente añadiendo 10 µl de perlas aceptoras en el buffer de detección con 40 mM EDTA. La constitución del buffer de detección fue: 5 mM Tris (pH 7.5), 0.1% (p/v) BSA y 0.1% (v/v) Tween 20. Esta adición fue seguida por una adición de 10 µl de perlas donantes en el buffer de detección, con cAMP biotinilado. Las placas fueron entonces incubadas, en la oscuridad a temperatura ambiente, durante 5 horas seguido por la medición en un analizador Fusion™ –α. Los valores pIC_{50} (presentados en la Tabla 14) fueron determinados usando el ajuste de curva Xlfit usando el modelo 205.

Tabla 14

Ej	PDE4B2 pIC_{50}
7	9.2
8	7.3
9	8.5

EJEMPLO B

Ensayo Radiométrico de la Fosfodiesterasa Humana B2

El ensayo usa Fosfodiesterasa Humana B2 (PDE4B2) recombinante producida en casa (PrAZL0163), almacenada a –20 °C. Este ensayo se basó en la observación de que 5'AMP, el producto de la reacción catalizada por PDE4, se une preferiblemente a las perlas SPA de silicato de itrio (Amersham Biosciences, UK) comparado con el sustrato, cAMP. Los compuestos a la concentración apropiada fueron preincubados a 30C durante 30 min.

con un buffer de ensayo conteniendo 50 mM HEPES (pH 7.5), 8.3 mM MgCl2, 1.7 mM EGTA, 0.01% (p/v) Brij®35 y 0.1 µg/mL PDE4B2 recombinante. La reacción fue iniciada mediante la adición de AMP [3H]cíclica para dar una concentración final de 8 nM, y fue detenida 20 minutos después de la adición del sustrato por la adición de perlas SPA de silicato de itrio conteniendo 18mM Zn SO4. La AMP [3H]cíclica unida fue medida usando un Topcount NXT (Packard Bioscience, UK). Los valores pIC_{50} (presentados en la Tabla 15) fueron determinados usando un ajuste de curva Xlfit3, usando el modelo 205.

Tabla 15

Ejemplo Número	PDE4B2 pIC50		Ejemplo Número	PDE4B2 pIC50
1	10.6		209	11.2
2	9.8		210	10.7
3	10.5		211	10.8
4	10.4		212	10.9
5	7.4		213	10.8
6	11.1		214	10.6
12	10.0		215	10.5
13	10.2		216	10.9
14	9.7		217	10.5
15	10.9		218	11.2
16	9.6		219	11.3
17	11.1		220	11.1
18	10.2		221	11.0
19	11.5		222	11.2
20	10.7		223	11.0
21	10.3		224	11.0
22	10.6		225	10.8
23	10.4		226	10.3
24	11.1		227	11.1
25	10.6		228	10.6
26	10.3		229	11.2
27	9.6		230	10.5
28	10.9		231	9.9
29	10.1		232	9.6
30	10.8		233	10.3
31	9.3		234	10.0

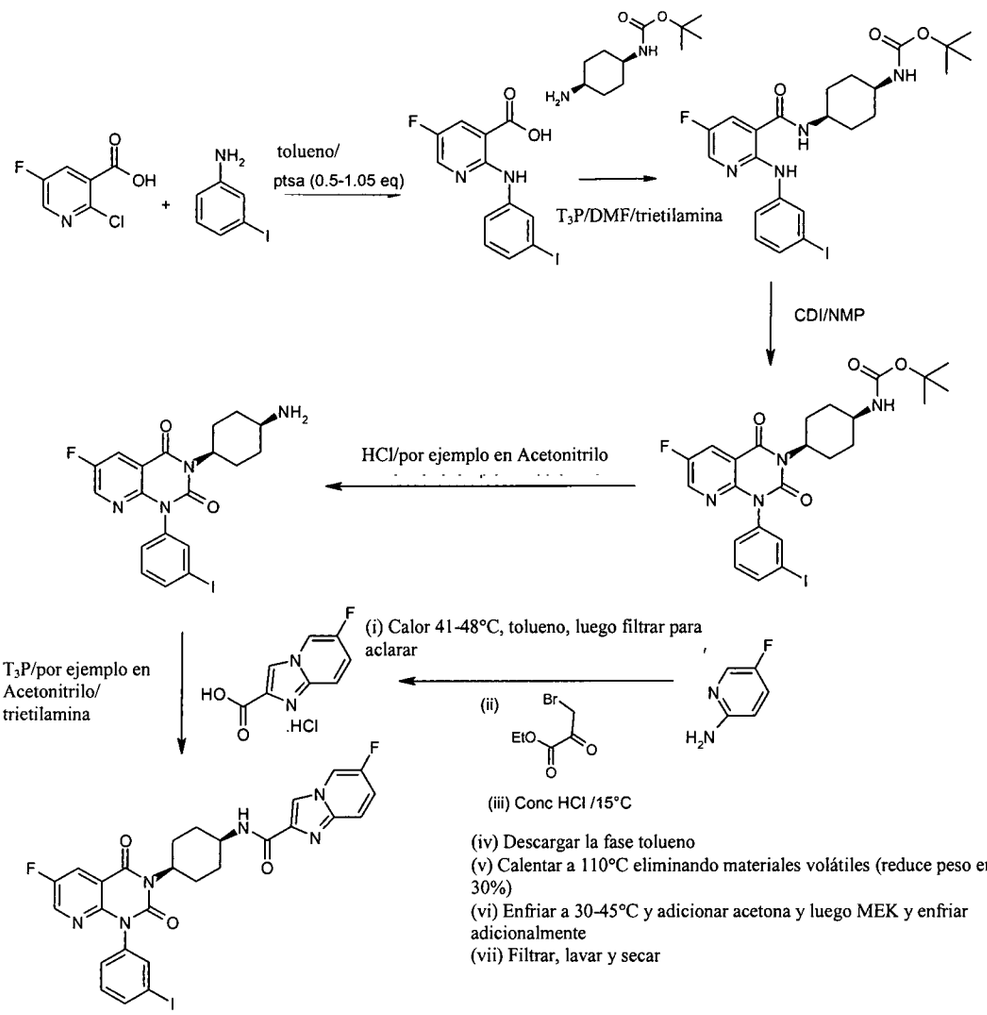
32	9.8		235	9.9
33	11.0		236	9.9
34	9.9		237	10.4
35	8.2		238	9.7
36	8.2		239	9.5
37	8.2		240	9.3
38	8.5		241	10.1
39	8.0		242	11.2
40	50% a 0.32uM		243	10.4
41	6.8		244	11.0
42	7.7		245	10.7
43	9.0		246	10.7
44	10.2		247	9.7
45	9.5		248	8.9
46	8.7		249	8.2
47	8.7		250	9.7
48	9.4		251	10.0
49	7.9		252	9.4
50	11.1		253	10.8
51	10.4		254	10.5
52	8.6		255	9.9
53	10.8		256	10.8
54	10.8		257	9.1
55	10.0		258	8.7
56	10.6		259	9.2
57	10.0		260	9.3
58	10.8		261	9.2
59	9.8		262	9.1
60	8.2		263	8.8
61	10.7		264	8.6
62	9.5		265	8.7
63	10.1		266	9.0
64	10.1		267	8.8
65	9.4		268	10.9
66	7.2		269	10.7
70	8.7		270	11.2
71	10.1		271	11.1
72	10.3		272	9.1
73	10.6		273	11.4

74	9.1		274	10.2
75	9.5		275	8.4
76	9.5		277	9.1
77	10.6		278	9.1
78	10.4		279	10.4
79	10.7		280	9.1
80	10.1		281	9
81	11.2		282	9.1
82	9.7		283	8.9
83	8.2		284	10.1
84	9.7		285	9.1
85	9.5		286	8.7
86	7.5		287	9.2
87	9.5		288	10.3
88	7.3		289	10.9
89	8.7		290	11
90	8.9		291	9.7
91	8.1		292	10.5
92	9.2		293	8.7
93	8.3		294	10.8
94	9.5		295	10
95	10.7		296	11
96	10.9		297	10.5
97	11.2		298	10.5
98	9.9		299	10.8
99	9.9		300	10.5
100	11.1		301	10.4
101	10.0		302	10
102	11.1		303	10.7
103	11.8		304	10.3
104	11.5		305	10.3
105	10.6		306	9.6
106	8.5		307	8.6
107	7.0		308	10.2
108	11.1		309	10
109	10.8		310	9.9
110	11.1		311	9
111	10.9		312	9.7
112	10.3		313	9.4

113	10.9		314	9.4
114	11.1		315	9.8
115	10.4		316	10.5
116	10.3		317	11
117	9.9		318	8.7
118	10.6		319	9.2
119	9.5		320	9.7
120	10.5		321	10
121	9.8		322	9.6
122	10.3		323	9.6
123	10.4		324	9.3
124	11.2		325	8.7
125	9.8		326	9.4
126	10.2		327	9.6
127	9.7		328	11
128	9.8		329	9.9
129	10.4		330	8.6
130	10.6		331	9.4
131	9.9		332	10.3
132	10.6		333	8.7
133	11.0		334	10.2
134	11.1		335	11.1
135	11.5		336	10.5
136	10.5		337	10
137	10.9		338	9.6
138	11.5		339	10.4
207	9.5		340	8.8
208	10.9		341	9.3
342	10.5		343	8.7
344	9.4		359	10.6
345	10.5		360	10.4
346	9.9		361	9.7
348	10.6		362	10.3
349	10.7		369	8.2
350	10.8		370	9.3
351	10.5		371	9.4
352	10.8		372	9.2
353	10.5		373	9.8
354	10.4		374	10.2

355	10.3		375	10.9
356	10.2		376	10.4
357	10.5		377	10.2
358	10.9		378	9.5

RUTA A

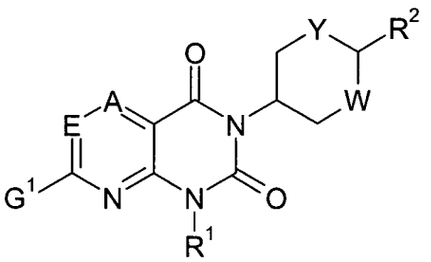


Un compuesto opcionalmente protegido de fórmula (I) puede ser preparado a partir de este producto intermedio usando acoplamiento mediado por metal, por ejemplo con un ácido borónico adecuado

T_3P = anhídrido del ácido propano fosfónico
MEK = metil etil cetona
ptsa = ácido p-toluenosulfónico

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

donde:

A es N o CA^1;

E es N o CE^1;

W es $(CH_2)_n$;

Y es $(CH_2)_p$;

n y p son, independientemente 0 ó 1;

R^1 es aril o heteroaril cualquiera de los cuales es sustituido por uno o más de CO_2H, aril, heteroaril, $(C_{1-6}$ alquil$)NR^{39}R^{40}$, C(O)NHaril, C(O)N(C_{1-6} alquil)(aril(C_{1-6} alquil)), C(O)NHheteroaril, C(O)NHheterociclil, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$, $C(O)NH(CH_2)_vNHCO_2(C_{1-6}$ alquil), C(O)NH((C_{1-4} alquil)aril), C(O)N(C_{1-4} alquil)((C_{1-4} alquil)aril), (C_{1-6} alquil)NHC(O)(C_{1-6} alcoxi), heterociclil(C_{1-4} alcoxi), CH=CH(aril), C.C(aril), aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), ariloxi, heteroariloxi, ariltio, heteroariltio, CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril); y cualquiera de los cuales puede ser además opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, S(O)(C_{1-4} alquil), $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil) o $CO_2(C_{1-4}$ alquil);

o R^1 es aril(C_{1-4} alquil) o heteroaril(C_{1-4} alquil) cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C_{1-4} alquiltio, S(O)(C_{1-4} alquil), $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), C(O)NHaril, $C(O)NH(CH_2)_vNH_2$, $C(O)NH(CH_2)_vNHCO_2(C_{1-6}$ alquil), aril, heteroaril, CH=CH(aril), C.C(aril), CH=CH(heteroaril) o C.C(heteroaril);

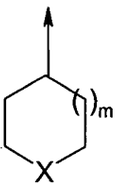
o R^1 es C_{5-7} cicloalquil opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-4} alquil, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), aril o heteroaril;

o R^1 es C_{1-10} alquil;

o R^1 es C_{1-6} alquil sustituido por $NR^{47}R^{48}$;

o R^1 es heterociclil opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, aril o heteroaril;

a condición de que R^1 no sea:



donde:

X es S, S(O) o $S(O)_2$; y m es 0 ó 1;

donde los sustituyentes aril o heteroaril de R^1 son opcionalmente sustituidos por halógeno, ciano, hidroxi, SH, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3, OCF_3, C(O)H, C_{1-6} alquiltio, $S(O)(C_{1-6}$ alquil), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NR^{41}R^{42}$, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{29}R^{30}$, $NHC(O)O(C_{1-6}$ alquil), $OS(O)_2(C_{1-6}$ alquil) o heterociclil), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{35}R^{36}$ o heterociclil), C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H, $NR^{37}R^{38}$ o heterociclil) o heterociclil;

v es 1, 2, 3 ó 4;

R^2 es $NR^{50}C(O)R^3$ o NR^4R^5;

R^3 es C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NR^7R^8, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heterociclil o $C(O)(C_{1-4}$ alquil)fenil}, aril, heteroaril, C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquil(C_{1-4} alquil), CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), aril(C_{1-4} alcoxi), aril(C_{1-4} alquiltio), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), NHC(O)heteroaril o $NHC(O)R^6$}, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, $NR^{43}R^{44}$ o C_{1-6} alquil}, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxi, C_{1-6} alquil, amino, aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), heterociclil o $C(O)(C_{1-4}$ alquil)fenil}, aril(C_{1-4} alquil) {sustituido por amino(C_{1-4} alquil)}, aril o heteroaril;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por aril o heteroaril), aril o heteroaril;

R^5 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, aril, ariloxi, fenil(C_{1-6} alcoxi), heteroaril, C_{3-10} cicloalquil, CO_2H, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NHC(O)O(C_{1-6}$ alquil) o $NHC(O)R^6$), C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-6} alquil, fenil, fenil(C_{1-6} alquil), heteroaril o

heteroaril(C_{1-6} alquil)), heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, $C(O)NH_2$ o fenil(C_{1-6} alquil)), aril o heteroaril;

R^6 es C_{1-6} alquil o fenil;

R^7 y R^8 son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil o fenil(C_{1-4} alquil);

las mitades fenil, aril y heteroaril anteriores de R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son, independientemente, opcionalmente sustituidas por: halógeno, ciano, nitro, hidroxi, $S(O)_qR^9$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{14}C(O)R^{15}$, $NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$, $S(O)_2NR^{19}R^{20}$, $NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $C(O)NR^{23}R^{24}$, $C(O)R^{25}$, CO_2R^{26}, $NR^{27}CO_2R^{28}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{1-6} alquil, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} haloalquil, C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alquil, amino(C_{1-4} alquil), di(C_{1-6})alquilamino(C_{1-6})alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil(C_{1-6} alcoxi), heterociclil(C_{1-6} alcoxi), C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alcoxi, amino(C_{1-4} alcoxi), C_{1-4} alquilamino(C_{1-4} alcoxi) (el cual es opcionalmente sustituido por fenil), di(C_{1-4} alquil)amino(C_{1-4} alcoxi), C_{1-6} alquiltio, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-10} cicloalquil (el cual es opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil u oxo), metilenodioxi, difluorometilenodioxi, heterociclil, heterociclil(C_{1-4} alquil), fenil, fenil(C_{1-4})alquil, fenoxi, feniltio, fenil(C_{1-4})alcoxi, heteroaril, heteroaril(C_{1-4})alquil, heteroariloxi o heteroaril(C_{1-4})alcoxi; donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril inmediatamente anteriores son opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxi, nitro, $S(O)_r(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alquil), $C(O)N(C_{1-4}$ alquil)$_2$, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquil), $NHC(O)(C_{1-4}$ alquil), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alquil), $C(O)(C_{1-4}$ alquil), CF_3 u OCF_3;

A^1, E^1 y G^1 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3 u OCF_3;

q y r son, independientemente, 0, 1 ó 2;

a menos que se indique lo contrario el heterociclil es opcionalmente sustituido por OH, C_{1-6} alquil, C_{3-7} cicloalquil, $NR^{31}R^{32}$, (C_{1-6} alquil)OH o (C_{1-6} alquil)$NR^{33}R^{34}$, $NR^{49}CO_2(C_{1-6}$ alquil), $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $C(O)(C_{1-6}$ alquil), C(O)heterociclil, heteroaril, (C_{1-6} alquil)$C(O)NR^{53}R^{54}$, (C_{1-6} alquil)$C(O)NR^{55}R^{56}$, (C_{1-6} alquil)C(O)heterociclil o heterociclil;

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} son, independientemente, C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi o C_{1-6} alcoxi}, $CH_2(C_{2-6}$ alquenil), fenil {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$

alquil)$_2$, S(O)$_2$(C_{1-4} alquil), S(O)$_2$NH$_2$, S(O)$_2$NH(C_{1-4} alquil), S(O)$_2$N(C_{1-4} alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C(O)NH$_2$, C(O)NH(C_{1-4} alquil), C(O)N(C_{1-4} alquil)$_2$, CO_2H, CO_2(C_{1-4} alquil), NHC(O)(C_{1-4} alquil), NHS(O)$_2$(C_{1-4} alquil), C(O)(C_{1-4} alquil), CF_3 u OCF_3} o heteroaril {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, nitro, NH_2, NH(C_{1-4} alquil), N(C_{1-4} alquil)$_2$, S(O)$_2$(C_{1-4} alquil), S(O)$_2$NH$_2$, S(O)$_2$NH(C_{1-4} alquil), S(O)$_2$N(C_{1-4} alquil)$_2$, ciano, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C(O)NH$_2$, C(O)NH(C_{1-4} alquil), C(O)N(C_{1-4} alquil)$_2$, CO_2H, CO_2(C_{1-4} alquil), NHC(O)(C_{1-4} alquil), NHS(O)$_2$(C_{1-4} alquil), C(O)(C_{1-4} alquil), CF_3 u OCF_3};

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27} y R^{28} también pueden ser hidrógeno;

R^{50} es hidrógeno o C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por $NR^{51}R^{52}$);

R^{30}, R^{32}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{40}, R^{42}, R^{44} o R^{48} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por hidroxi, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{3-7} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi) o $NR^{45}R^{46}$), C_{3-7} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxi(C_{1-6} alquil)) o heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil);

R^{29}, R^{31}, R^{33}, R^{35}, R^{37}, R^{39}, R^{41}, R^{43}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{49}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55} y R^{56} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;

o un N-óxido de este; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1 donde E es CE^1 y E^1 es como se definió en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1 ó 2 donde A es CH.

4. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, 2 ó 3 donde G^1 es hidrógeno o halógeno.

5. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 donde n y p son ambos 1.

6. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1 donde A es CA^1; E es CE^1; W y Y son ambos CH_2; y G^1, A^1 y E^1 son, independientemente, hidrógeno o halógeno.

7. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R^1 es fenil sustituido por fenil {el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, CH(O), CO_2H, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquil($N(C_{1-4}$ alquil$)_2$), C_{1-4} alquil(NH_2), C_{1-4} alquil($NH(C_{1-4}$ alquil)), C_{1-4} hidroxialquil, CF_3, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquil(heterociclil) o C_{1-4} alquil$NHC(O)O(C_{1-4}$ alquil)} o heterociclil; y heterociclil es opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil.

8. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R^2 es $NHC(O)R^3$; y R^3 es C_{1-4} alquil {sustituido por NR^7R^8, heterociclil o heteroaril}, C_{3-7} cicloalquil (opcionalmente sustituido por $NR^{43}R^{44}$) o heteroaril; donde R^7, R^8, R^{43} y R^{44} son como se definió en la reivindicación 1; el heteroaril es opcionalmente sustituido por halo, C_{1-4} alquil, CF_3, C_{1-4} alcoxi, OCF_3, heterociclil o amino(C_{1-4} alquil).

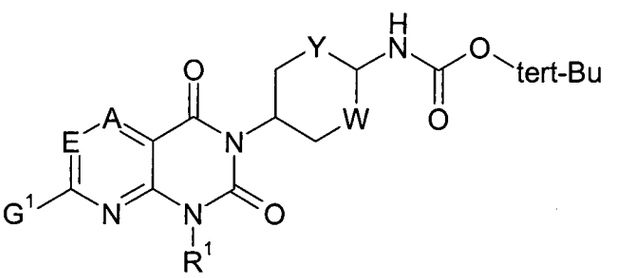
9. Un compuesto de la fórmula (I) el cual es:
6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(piperazin–1–ilmetil)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida;
6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–2,4–dioxo–1–[4'–(2–pirrolidin–1–iletoxi)bifenil–3–il]–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida;
6–fluoro–*N*–{*cis*–4–[6–fluoro–1–(4'–{3–[(3–hidroxipropil)amino]propil}bifenil–3–il)–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}imidazo[1,2–*a*]piridina–2–carboxamida;
6–fluoro–3–(*cis*–4–{[(6–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–2–il)metil]amino}ciclohexil)–1–[4'–hidroxi–2'–(morfolin–4–ilmetil)bifenil–3–il]pirido[2,3–*d*]pirimidina–2,4(1*H*,3*H*)–diona; o

N–{*cis*–4–[6–fluoro–1–{4'–[(4–metil–1,4–diazepan–1–il)metil]bifenil–3–il}–2,4–dioxo–1,4–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–3(2*H*)–il]ciclohexil}–6–metilpiridina–2–carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, el proceso comprende:

a) cuando R^2 es $NHC(O)R^3$, eliminar el grupo de protección Boc de un compuesto de la fórmula (II):



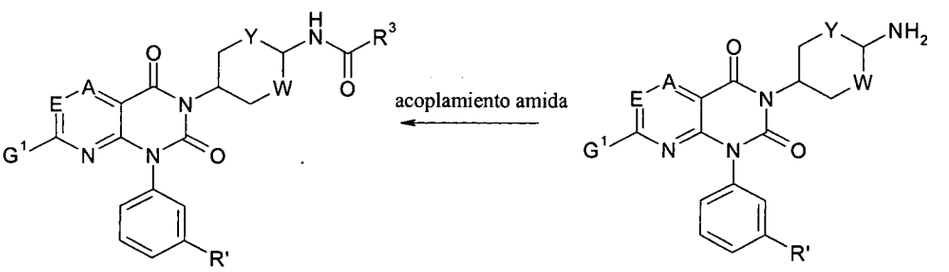
(II)

donde R^1, G^1, E, A, Y y W son como se definió en la reivindicación 1, y reaccionar el producto así formado con un ácido o derivado de un ácido de la fórmula (III):

$$LG—R^3 \qquad (III)$$

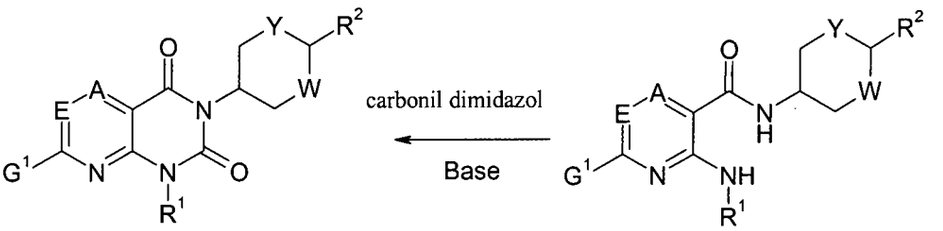
donde R^3 es como se definió en la fórmula (I), y LG es un grupo de salida; o

b) cuando R' a continuación es un sustituyente en un grupo fenil de R^1, llevar a cabo el siguiente acoplamiento con un ácido $R^3C(O)OH$ o un derivado adecuado de este



o

c) conducir el anillo a la reacción de cierre a continuación:



usando un método conocido en el arte.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1, y un adyuvante, diluente o portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1, para su uso en terapia.

13. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

14. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1, para el tratamiento de un estado de enfermedad mediado por la PDE 4.

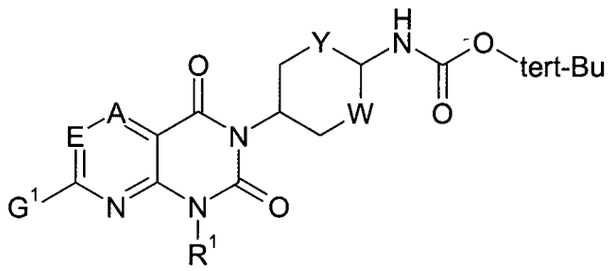
15. Un método de tratamiento de un estado de enfermedad mediado por la PDE 4 en un mamífero que padece de, o con riesgo de padecer, dicha enfermedad, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1.

16. Un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer principio activo el cual es un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describió aquí anteriormente, y al menos un principio activo adicional seleccionado de :

- un agonista del adrenoceptor β2;
- un modulador de la función del receptor de la quimoquina;

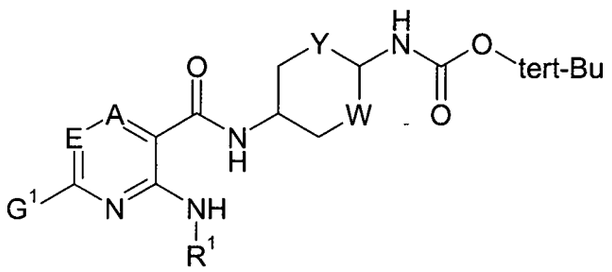
- un inhibidor de la función de la quinasa;
- un inhibidor de la proteasa;
- un agonista del receptor glucocorticoide esteroide,
- un agente anticolinérgico, y
- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide.

17. Un compuesto intermedio de la fórmula (II):



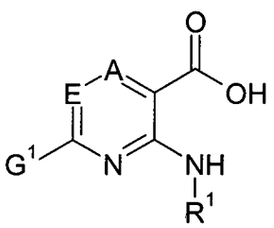
(II)

o la fórmula (IV):



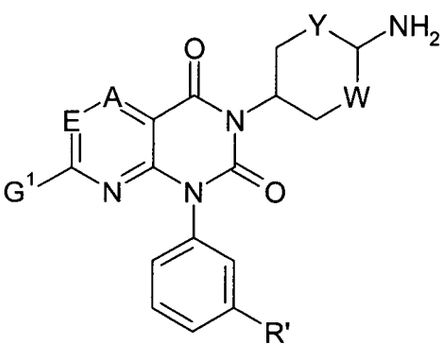
(IV)

o la fórmula (V):

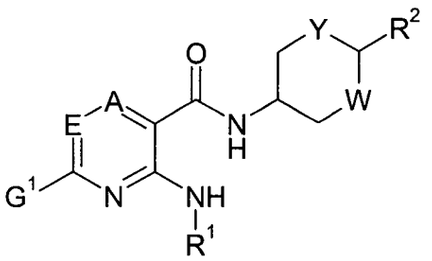


(V)

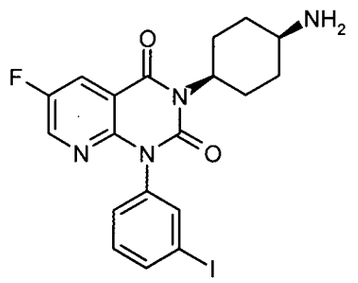
o



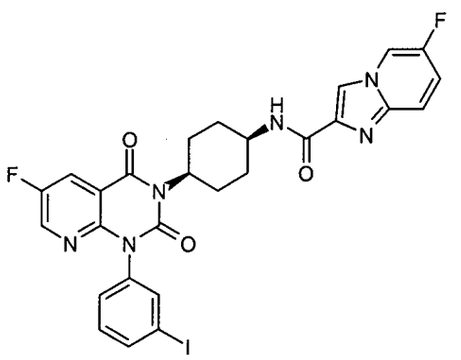
o



o



o



donde R^1, R^2, G^1, E, A, Y y W son como se definió en la reivindicación 1, y R' es un sustituyente en un grupo fenil de R^1.