

SOLICITUD DE PATENTE

HETEROARIL BIFENIL AMIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL LIGANDO PD-L1

Inventores: Pingchen Fan, ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 2157 Kalenda Commons, Fremont, CA 94539

Christopher W. Lange, ciudadano de los Estados Unidos, con domicilio en 26617 Mission Blvd, Hayward, CA 94530

Rebecca M. Lui, ciudadana de los Estados Unidos, con domicilio en 715 Pettis Ave #4, Mountain View, CA 94303

Darren J. McMurtrie, ciudadano de Canadá, con domicilio en 886 Lakewood Dr., Sunnyvale, CA 94085

Ryan J. Scamp, ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 4088 Stevenson Blvd. Apt. 907, Fremont, CA, 94538

Ju Yang, ciudadano de los Estados Unidos de América, con domicilio en 966 Clara Drive, Palo Alto, CA 94303

Yibin Zeng, ciudadano de China, con domicilio en 917 Aruba Lane Foster City, CA 94404

Penglie Zhang, ciudadana de los Estados Unidos de América, con domicilio en 1036 Jamaica Street, Foster City, CA 94404

Cesionario: ChemoCentryx, Inc.

850 Maude Avenue

Mountain View, California 94043 Estados Unidos de América

Entidad: Pequeña empresa

MINTZ, LEVIN, COHN, FERRIS, GLOVSKY Y POPEO, P.C.

HETEROARIL BIFENIL AMIDAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL LIGANDO PD-L1

REFERENCIAS A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio y la prioridad en virtud de 35 U.S.C § 119(e) para los n.º de serie de solicitudes provisionales de los EE. UU. 62/915,779, que se presentó el 16 de octubre de, 2019; 63/042,796, que se presentó el 23 de junio de 2020, y 63/057,460, que se presentó el 28 de julio de 2020, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

DECLARACIÓN DE DERECHOS SOBRE INVENCIONES REALIZADAS BAJO INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO PATROCINADOS FEDERALMENTE

[0002] NO APLICA

REFERENCIA A UNA “LISTA DE SECUENCIAS”, A UNA TABLA O A UNA LISTA ANEXA DE UN PROGRAMA INFORMÁTICO PRESENTADO EN UN DISCO COMPACTO

[0003] NO APLICA

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

[0004] La proteína -1 de muerte celular programada (PD-1) es un miembro de la superfamilia CD28 que emite señales negativas al interactuar con sus dos ligandos, PD-L1 o PD-L2. PD-1 y sus ligandos se expresan ampliamente y ejercen una amplia variedad de funciones inmunorreguladoras en la activación y tolerancia de las células T. PD-1 y sus ligandos están involucrados en la atenuación de la inmunidad infecciosa y la inmunidad tumoral, y facilitan la infección crónica y la progresión tumoral.

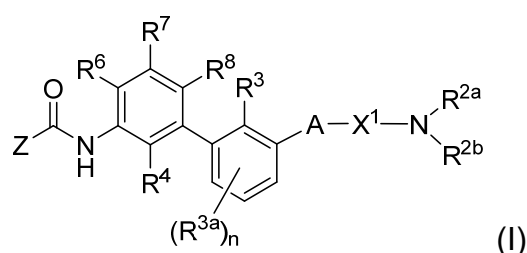
[0005] La modulación de la vía PD-1 tiene potencial terapéutico en diversas enfermedades humanas (Hyun-Tak Jin *et al.*, *Curr Top Microbiol Immunol.* [2011]; 350:17-37). El bloqueo de la vía PD-1 se ha convertido en un objetivo atractivo en la terapia del cáncer. Los anticuerpos terapéuticos que bloquean la vía del punto de control inmunitario de la proteína -1 de muerte celular programada (PD-1) previenen la regulación negativa de las células T y

promueven las respuestas inmunitarias contra el cáncer. Varios inhibidores de la vía de la PD-1 han mostrado una sólida actividad en varias fases de los ensayos clínicos (RD Harvey, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* [2014]; 96[2], 214-223).

[0006] Se desean agentes que bloqueen la interacción de PD-L1 con PD-1 o CD80. Se han desarrollado y comercializado algunos anticuerpos. Se han publicado algunas solicitudes de patente que describen moléculas pequeñas no peptídicas (WO 2015/160641, WO 2015/034820 y WO 2017/066227 y WO2018/009505 de BMS; WO 2015/033299 y WO 2015/033301 de Aurigene; WO 2017/070089, US 2017/0145025, WO 2017/106634, US 2017/0174679, WO2017/192961, WO2017/222976, WO2017/205464, WO2017/112730, WO2017/041899 y WO2018/013789 de Incyte, WO2018/006795 de Maxinovel y nuestra WO2018/005374, ChemoCentryx). Sin embargo, todavía existe la necesidad de compuestos alternativos tales como moléculas pequeñas como inhibidores de PD-L1 y que pueden tener características ventajosas en términos de administración oral, estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y toxicidad.

BREVE SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

[0007] En un aspecto, en el presente documento se indican los compuestos que contienen la Fórmula (I):



o una sal, profármaco o bioisómero farmacéuticamente aceptable de estos, donde A, Z, X¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R^{3a}, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ y el subíndice n son como se define en el presente documento.

[0008] Además de los compuestos proporcionados en el presente documento, la presente divulgación da a conocer además composiciones farmacéuticas que

contienen uno o más de estos compuestos, así como métodos asociados con la preparación y el uso de dichos compuestos. En algunas realizaciones, los compuestos se usan en métodos terapéuticos para tratar enfermedades asociadas con la vía PD-1/PD-L1.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0009] NO APLICA

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

Abreviaturas y definiciones

[0010] Los términos “un”, “una” o “el/la” como se usan en el presente documento no solo incluyen aspectos con un miembro, sino que también incluyen aspectos con más de un miembro. Por ejemplo, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referencias plurales, a menos que el contexto lo determine claramente de cualquier otra manera. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a “una célula” incluye una pluralidad de dichas células y la referencia a “el agente” incluye la referencia a uno o más agentes conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

[0011] Los términos “alrededor” y “aproximadamente” significarán generalmente un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Los grados de error típicos ejemplares se encuentran dentro del 20 por ciento (%), preferentemente dentro del 10%, y más preferentemente dentro del 5% de un valor o un margen de valores dado. Alternativamente, y particularmente en sistemas biológicos, los términos “alrededor” y “aproximadamente” pueden significar valores que se encuentran dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro de 5 veces y más preferentemente dentro de 2 veces de un valor dado. Las cantidades numéricas dadas en el presente documento son aproximadas, a menos que se indique lo contrario, lo que significa que los términos “alrededor” y “aproximadamente” pueden inferirse cuando no se indican expresamente.

[0012] El término “alquilo”, en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se especifique lo contrario, un grupo hidrocarbonado de

cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁₋₈ significa de uno a ocho carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo y similares. El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más enlaces dobles. De manera similar, el término "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más enlaces triples. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo y 3-(1,4-pentadienilo). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos e isómeros superiores. El término "cicloalquilo" se refiere a anillos hidrocarbonados que tienen el número indicado de átomos en el anillo (p. ej., cicloalquilo C₃₋₆) y que están completamente saturados o que no tienen más de un enlace doble entre los vértices del anillo. El término "cicloalquilo" también se refiere a anillos hidrocarbonados bicíclicos y policíclicos tales como, por ejemplo, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, etc. Los anillos bicíclicos o policíclicos pueden estar fusionados, puenteados, espiros o una combinación de estos. El término "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico. Los anillos bicíclicos o policíclicos pueden estar fusionados, puenteados, espiros o una combinación de estos. Se entiende que la lectura de heterociclilo C₄₋₁₂ se refiere a un grupo que tiene de 4 a 12 miembros del anillo donde al menos uno de los miembros del anillo es un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirrolactama, valerolactama, imidazolidinona, tetrazolona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-óxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona,

tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, quinuclidina y similares. Se puede unir un grupo heterocicloalquilo al resto de la molécula a través de un anillo de carbono o un heteroátomo.

[0013] El término "alquileo" por sí solo o como parte de otro sustituyente significa un grupo divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Un grupo alquileo puede ser lineal o ramificado. Algunos ejemplos de este último son $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Normalmente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 12 átomos de carbono, pero en la presente divulgación se prefieren aquellos grupos que tengan 8 o menos átomos de carbono. De manera similar, "alquenileo" y "alquinileo" se refieren a las formas insaturadas de "alquileo" que tienen enlaces dobles o triples, respectivamente.

[0014] El término "heteroalquilo", por sí solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo hidrocarbonado cíclico o de cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de estos, que consisten en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y donde los átomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden oxidarse y el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente puede cuaternizarse. Los heteroátomos O, N y S se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si se puede colocar en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluida la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Algunos ejemplos incluyen $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$ y $-\text{CH=CH-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, a título de ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$. De manera similar, los términos "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" por sí solos o en combinación con otro término, significan, a menos que se indique lo contrario, un grupo alquenilo o grupo alquinilo, respectivamente, que contiene el número indicado de carbonos y que tiene de uno a tres heteroátomos

seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y donde los átomos de nitrógeno y azufre opcionalmente pueden oxidarse y el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente puede cuaternizarse. Los heteroátomos O, N y S se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo.

[0015] El término "heteroalquileno" por sí solo o como parte de otro sustituyente significa un grupo divalente, saturado, insaturado o poliinsaturado, derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica por $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ y $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos terminales de la cadena (p. ej., alquilenoxi, alquilenodioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares).

[0016] Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se utilizan en su sentido convencional y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente. Además, para los grupos dialquilamino, las porciones de alquilo pueden ser iguales o diferentes y también pueden combinarse para formar un anillo de 3 a 7 miembros con el átomo de nitrógeno al que está unido cada una. Por consiguiente, se entiende que un grupo representado como $-\text{NR}^a\text{R}^b$ incluye piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azetidinilo y similares.

[0017] Los términos "halo" o "halógeno", en sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo. Asimismo, se pretende que los términos tales como "haloalquilo" incluyan monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, se pretende que el término "haloalquilo C_{1-4} " incluya trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

[0018] El término "hidroxialquilo" o "alquil-OH" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, donde al menos uno (y hasta tres) de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo. Como en el grupo alquilo, los grupos hidroxialquilo pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C_{1-6} . Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, a mero

título enunciativo, hidroximetilo, hidroxietilo (donde el hidroxilo está en la posición 1- o 2-), hidroxipropilo (donde el hidroxilo está en la posición 1-, 2- o 3-) y 2,3-dihidroxipropilo.

[0019] El término “alquil-guanidinilo C₁₋₃” se refiere a un grupo alquilo C₁₋₃, como se definió anteriormente, donde al menos uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo guanidinilo (-NHC(NH)NH₂).

[0020] El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo hidrocarbonado poliinsaturado, normalmente aromático, que puede ser un anillo simple o varios anillos (hasta tres anillos) que se fusionan entre sí o están unidos de forma covalente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Se puede unir un grupo heteroarilo al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Se entiende que la lectura de heteroarilo C₅₋₁₀ se refiere a una porción heteroarilo que tiene de 5 a 10 miembros del anillo donde al menos uno de los miembros del anillo es un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo, mientras que los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo, tienilo y similares. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos de arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

[0021] Los términos “anillo carbocíclico”, “carbocíclico” o “carbociclilo” se refieren estas porciones cíclicas con solo átomos de carbono como vértices del

anillo. Las porciones de anillo carbocíclicos están saturadas o insaturadas y pueden ser aromáticas. Generalmente, las porciones carbocíclicas tienen de 3 a 10 miembros del anillo. Los restos carbocíclicos con estructura de anillo múltiple (p. ej., bicíclico) pueden incluir un anillo cicloalquilo fusionado con un anillo aromático (p. ej., 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). Por tanto, los anillos carbocíclicos incluyen ciclopentilo, ciclohexenilo, naftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El término "anillo heterocíclico" se refiere a porciones de "heterocicloalquilo" y "heteroarilo". Por tanto, los anillos heterocíclicos están saturados o insaturados y pueden ser aromáticos. Generalmente, los anillos heterocíclicos son de 4 a 10 miembros del anillo e incluyen piperidinilo, tetrazinilo, pirazolilo e indolilo.

[0022] Cuando se hace referencia a cualquiera de los términos anteriores (p. ej., "alquilo", "arilo" y "heteroarilo") como "sustituido" sin más aclaración en los sustituyentes, las formas sustituidas del grupo indicado serán las que se proporcionan a continuación.

[0023] Los sustituyentes para los grupos alquilo (incluidos los grupos que suelen denominarse alquilenilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN y -NO₂ en un número que va de cero a (2 m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho grupo. R', R'' y R''' se refieren cada uno de manera independiente a hidrógeno, alquilo C₁₋₈ no sustituido, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C₁₋₈ no sustituido, grupos alcoxi C₁₋₈ o tioalcoxi C₁₋₈, o grupos aril-alquilo C₁₋₄ no sustituidos. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, se pretende que -NR'R'' incluya 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. El término "acilo", como se usa por sí solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo donde dos sustituyentes en el carbono que está más cerca del punto de

unión del grupo se reemplazan con el sustituyente =O (p. ej., -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₂OR' y similares).

[0024] De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y generalmente se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'-C(O)NR''R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, perfluoro-alcoxi (C₁-C₄), y perfluoro-alquilo (C₁-C₄), en un número que va desde cero hasta la cantidad total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo y heteroarilo no sustituidos, (arilo no sustituido)-alquilo-C₁₋₄, y ariloxi-alquilo C₁₋₄ no sustituido. Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes de arilo mencionados unidos a un átomo del anillo mediante un enlace alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono.

[0025] Dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂- o un enlace simple y q es un número entero entre 0 y el 2. De forma alternativa, dos de los sustituyentes en los átomos del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -A-(CH₂)_r-B-, donde A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace simple, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo que así se forma puede reemplazarse opcionalmente con un enlace doble. De forma alternativa, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son de manera independiente números enteros entre el 0 y el 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ no sustituido.

[0026] Conforme se lo utiliza en el presente documento, se pretende que el término "heteroátomo" incluya oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

[0027] La divulgación en el presente documento se refiere además a profármacos y bioisómeros de estos. Los bioisómeros adecuados, por ejemplo, incluirán reemplazos de carboxilato (ácidos fosfónicos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y grupos heterocíclicos ácidos tales como tetrazoles). Los profármacos adecuados incluirán los grupos convencionales que se sabe que se hidrolizan y/u oxidan en condiciones fisiológicas para proporcionar un compuesto de Fórmula I.

[0028] Los términos "paciente" y "sujeto" incluyen primates (especialmente humanos), animales de compañía domesticados (como perros, gatos, caballos y similares) y ganado (como vacas, cerdos, ovejas y similares).

[0029] Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" abarca tanto el tratamiento modificador de la enfermedad como el tratamiento sintomático, cualquiera de los cuales puede ser profiláctico (es decir, antes de la aparición de los síntomas, para prevenir, retrasar o reducir la gravedad de los síntomas) o terapéutico (es decir, después de la aparición de los síntomas, para reducir la gravedad y/o la duración de los síntomas).

[0030] Se pretende que el término "sales farmacéuticamente aceptables" incluya sales de los compuestos activos que están preparadas con ácidos o bases relativamente no tóxicos, según el sustituyente particular hallado en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente acídicas, pueden obtenerse sales de adición de base haciendo contactar la forma neutral de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte apropiado. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio, zinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminos primarios, secundarios y terciarios,

incluidos los aminos sustituidos, aminos cíclicos, aminos de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido haciendo contactar la forma neutral de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un solvente inerte apropiado. Los ejemplos de sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas que derivan de ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenfosfórico, dihidrogenfosfórico, sulfúrico, monohidrogensulfúrico, hidroyódico o ácidos fosforosos y similares, así como también sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, *p*-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen las sales de aminoácidos tales como el arginato y similares y las sales de ácidos orgánicos como el glucurónico, el galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente divulgación contienen funcionalidades básicas y acídicas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de ácido o de base.

[0031] Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse, preferiblemente, mediante el contacto de la sal con una base o un ácido y el aislamiento del compuesto original en una forma convencional. La forma parental del compuesto difiere de las varias formas de la sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; pero por lo demás, las

sales son equivalentes a la forma parental del compuesto a los efectos de la presente divulgación.

[0032] Ciertos compuestos de la presente divulgación existir en formas no solvatadas y solvatadas, incluidas las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se prevé que estén comprendidas dentro del alcance de la presente divulgación. Ciertos compuestos de la presente divulgación existir en varias formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes a los efectos de los usos contemplados por la presente divulgación y se prevé que estén comprendidas dentro del alcance de la presente divulgación.

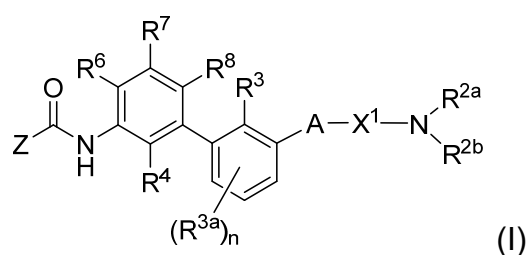
[0033] Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; se prevé que los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos, regioisómeros e isómeros individuales (p. ej., enantiómeros separados) estén comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Cuando se muestra una representación estereoquímica, se pretende que se refiera al compuesto en el que uno de los isómeros está presente y sustancialmente libre del otro isómero. "Sustancialmente libre de" otro isómero indica una proporción de al menos 80/20 de los dos isómeros, más preferentemente 90/10 o 95/5 o más. En algunas realizaciones, uno de los isómeros estará presente en una cantidad de al menos el 99%.

[0034] Los compuestos de la presente divulgación contener, además, proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden marcarse radiactivamente con isótopos radiactivos como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se prevé que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, sean o no radioactivas, estén comprendidas dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, los compuestos se pueden preparar de modo que cualquier número de átomos de hidrógeno se sustituya por un isótopo de deuterio (^2H). Los compuestos de la

presente divulgación contener, además, proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno átomos que constituyen tales compuestos. Las proporciones no naturales de un isótopo pueden definirse como que oscilan de la cantidad hallada en la naturaleza a una cantidad que consiste en el 100% del átomo en cuestión. Por ejemplo, los compuestos pueden incorporar isótopos radiactivos, tales como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C), o isótopos no radiactivos, tales como deuterio (^2H) o carbono-13 (^{13}C). Dichas variaciones isotópicas pueden proporcionar otras utilidades además de las descritas en otras partes en esta solicitud. Por ejemplo, las variantes isotópicas de los compuestos de la divulgación pueden servir para otras utilidades, incluidas, a mero título enunciativo, como reactivos de diagnóstico y/o diagnóstico por imágenes o como agentes terapéuticos citotóxicos/radiotóxicos. Asimismo, las variantes isotópicas de los compuestos de la divulgación pueden tener características farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas que pueden contribuir a la mejora de la seguridad, tolerabilidad o eficacia durante el tratamiento. Se prevé que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, sean o no radioactivas, estén comprendidas dentro del alcance de la presente divulgación.

COMPUESTOS

[0035] En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos que contienen la Fórmula (I):



o una sal, un profármaco o un bioisómero farmacéuticamente aceptable de este, donde:

A es un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno a cinco miembros seleccionados independientemente del

grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, OH y CN;

X¹ es alquileo C₁₋₃, que no está sustituido o está sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂ y CO₂H;

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, -Y, -X²-CO₂R^a, -X²-OR^a, -X²-NR^aR^b, -X²-C(O)NR^aR^b, -X²-SO₂R^a, -X²-SO₂NR^aR^b, -X²-SO₃R^a y -X²-Y donde cada X² es alquileo C₁₋₆ y cualquier alquilo C₁₋₈ o alquileo C₁₋₆, no está sustituido o está sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, SO₂NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, PO₃H₂, CO₂-alquilo C₁₋₈, y cada CO₂H, y cada Y se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₄₋₈ y 5 a 6 miembros de heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, OH, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, hidroxialcoxi C₁₋₄, SO₂NH₂, C(O)NH₂, -C(O)NHOH, PO₃H₂, alquilo CO₂C₁₋₈, SO₃H y CO₂H;

o R^{2a} y R^{2b} se combinan para formar un anillo que tiene de 4 a 9 miembros o anillo espirocíclico, que tiene de cero a dos heteroátomos más en los vértices del anillo, lo que se seleccionan entre O, N y S;

donde el anillo formado por combinación de R^{2a} y R^{2b} puede o no estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en oxo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, hidroxialquilo C₁₋₈, -X³-CO₂R^a, -X³-OR^a, -X³-NR^aR^b, -X³-C(O)NR^aR^b, -X³-SO₂R^a, -X³-SO₂NR^aR^b, -X³-N(R^b)SO₂R^a y -X³-SO₃R^a, donde X³ es un enlace o un alquileo C₁₋₆;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, CN, CH₃, OCH₃, CH₂CH₃ y CF₃;

el subíndice n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alqueno C_{2-3} y CN;

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, CN, CH_3 , OCH_3 , CH_2CH_3 y CF_3 ;

Z se selecciona del grupo que consiste en:

(I) un anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico o espirocíclico no aromático, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos oxo y sustituido opcionalmente con hasta cuatro R^a y/o R^b ; y

(II) un anillo heteroarílico monocíclico de 5 o 6 miembros, sustituido opcionalmente con uno a tres R^c ;

cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alqueno $C_{1-6}-CO_2H$ y alqueno $C_{1-6}-SO_3H$;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alqueno $C_{1-6}-CO_2H$, y alqueno $C_{1-6}-SO_3H$, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos miembros seleccionados independientemente de OH, SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , CO_2 -alquilo C_{1-8} y CO_2H ;

y R^a y R^b , cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se combinan opcionalmente para formar un anillo de 4 a 8 miembros o un anillo espirocíclico, que no está sustituido o está sustituido con halógeno, OH, SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , alquilo CO_2C_{1-8} o CO_2H ;

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-Y^1$, $-X^4-CO_2R^a$, $-O-X^4-CO_2R^a$, $-X^4-OR^a$, $-X^4-NR^aR^b$, $-X^4-C(O)NR^aR^b$, $-O-X^4-C(O)NR^aR^b$, $-X^4-SO_2R^a$, $-X^4-SO_2NR^aR^b$, $-X^4-SO_3R^a$ y $-N(R^a)-X^4-CO_2R^a$, donde cada X^4 es un enlace o alqueno C_{1-6} , y cada Y^1 se selecciona del grupo que consiste en C_{3-6} cicloalquilo y heterociclilo C_{4-8} ; y opcionalmente se combinan dos R^c en vértices del anillo adyacentes para formar un anillo heterocíclico fusionado de 5 o 6 miembros.

[0036] En un grupo de realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son aquellos donde A es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede o no estar sustituido con uno a tres miembros que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, OH y CN. En un grupo de realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son aquellos donde A es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede o no estar sustituido con uno a tres miembros que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y CN.

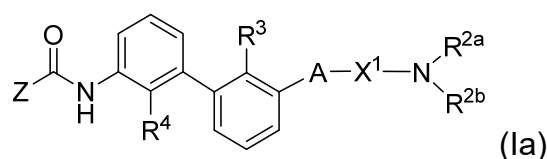
[0037] En un grupo de realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son aquellos donde A es un grupo heteroarilo de 6 miembros que puede o no estar sustituido con uno a tres miembros que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, OH y CN. En un grupo de realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son aquellos donde A es un grupo heteroarilo de 6 miembros que puede o no estar sustituido con uno a tres miembros que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y CN.

[0038] En un grupo de realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son aquellos donde A es un heteroarilo de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en piridina, pirimidina, pirazina y 1,2,4-triazina, cada uno de los cuales puede o no estar sustituido con uno o dos miembros que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en CF₃, OH, Et, CN, OCH₃ y F. En un grupo de realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son aquellos donde A es un heteroarilo de 6 miembros que se selecciona del grupo que consiste en pirimidina, pirazina y 1,2,4-triazina, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no con uno o dos miembros que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en OCH₃ y F.

[0039] En un grupo de realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son aquellos donde A puede o no estar sustituido con uno o dos miembros que se

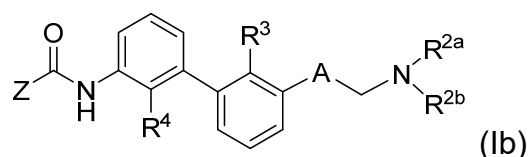
seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en CF₃, OH, Et, CN, OCH₃ y F. En un grupo de realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son aquellos donde A puede o no estar sustituido con uno o dos miembros que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en OCH₃ y F.

[0040] En algunas realizaciones, la presente divulgación indica compuestos de la Fórmula (I) representados por la Fórmula (Ia):



donde los grupos R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, A, X¹ y Z tienen los significados proporcionados para la Fórmula (I).

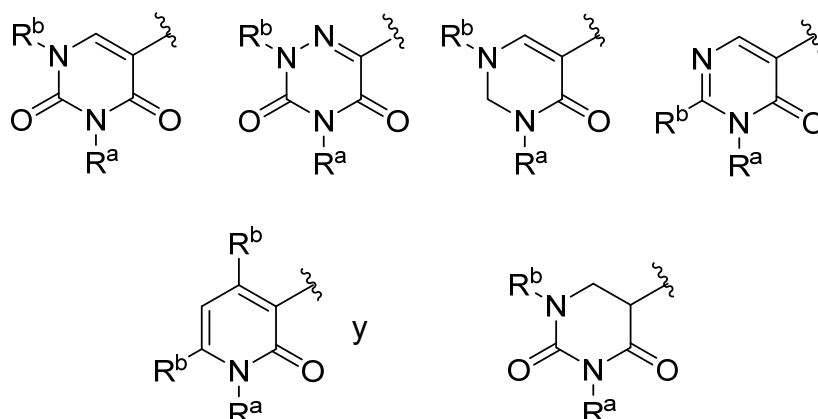
[0041] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (I) representados por la Fórmula (Ib):



donde los grupos R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, A y Z tienen los significados proporcionados para la Fórmula (I).

[0042] En realizaciones seleccionadas, que incluyen cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), las realizaciones adicionales son aquellas donde Z es un anillo heterocíclico no aromático de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos oxo y opcionalmente sustituido con R^a y/o R^b.

[0043] En algunas realizaciones seleccionadas, los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia) o (Ib) son aquellos donde Z es un anillo heterocíclico no aromático cuya fórmula se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente:



[0044] En algunas realizaciones seleccionadas, los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia) o (Ib) son aquellos donde Z es un anillo heterocíclico no aromático que se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido opcionalmente con hasta cuatro R^a y/o R^b .

[0045] En algunas realizaciones seleccionadas, los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia) o (Ib) son aquellos donde Z es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros, sustituido opcionalmente con uno a tres R^c , y dicho anillo heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo y pirazolilo.

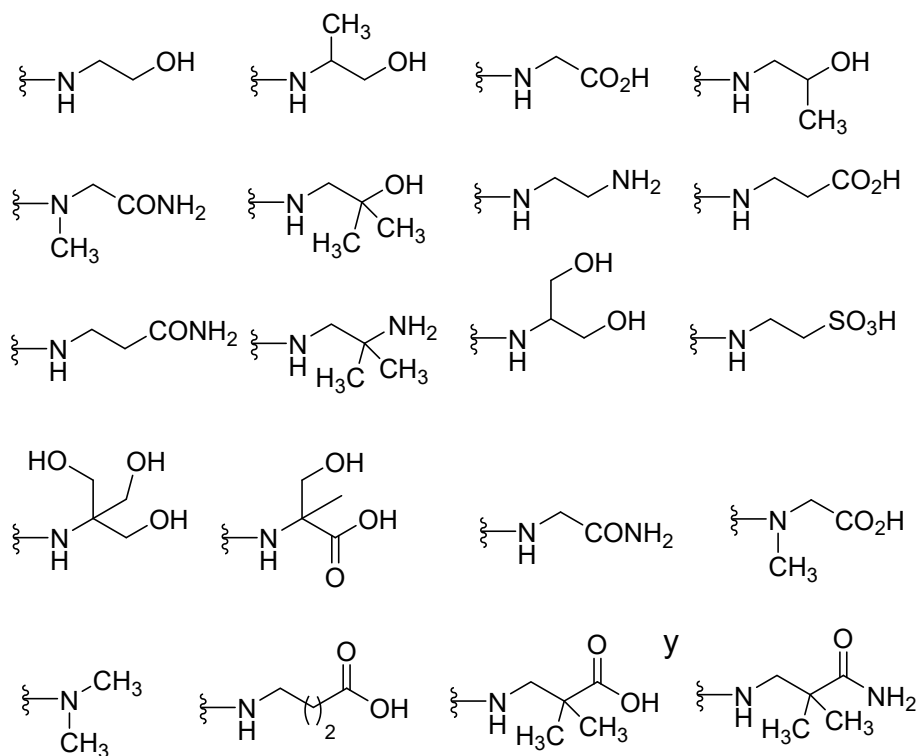
[0046] En algunas realizaciones seleccionadas, los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia) o (Ib) son aquellos donde Z es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, sustituido opcionalmente con uno a tres R^c , y dicho anillo heterocíclico se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

[0047] En realizaciones seleccionadas, incluida cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), son realizaciones adicionales aquellas donde el grupo A es un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que puede o no estar sustituido con uno o dos miembros que se seleccionan de manera independiente entre OCH_3 y F.

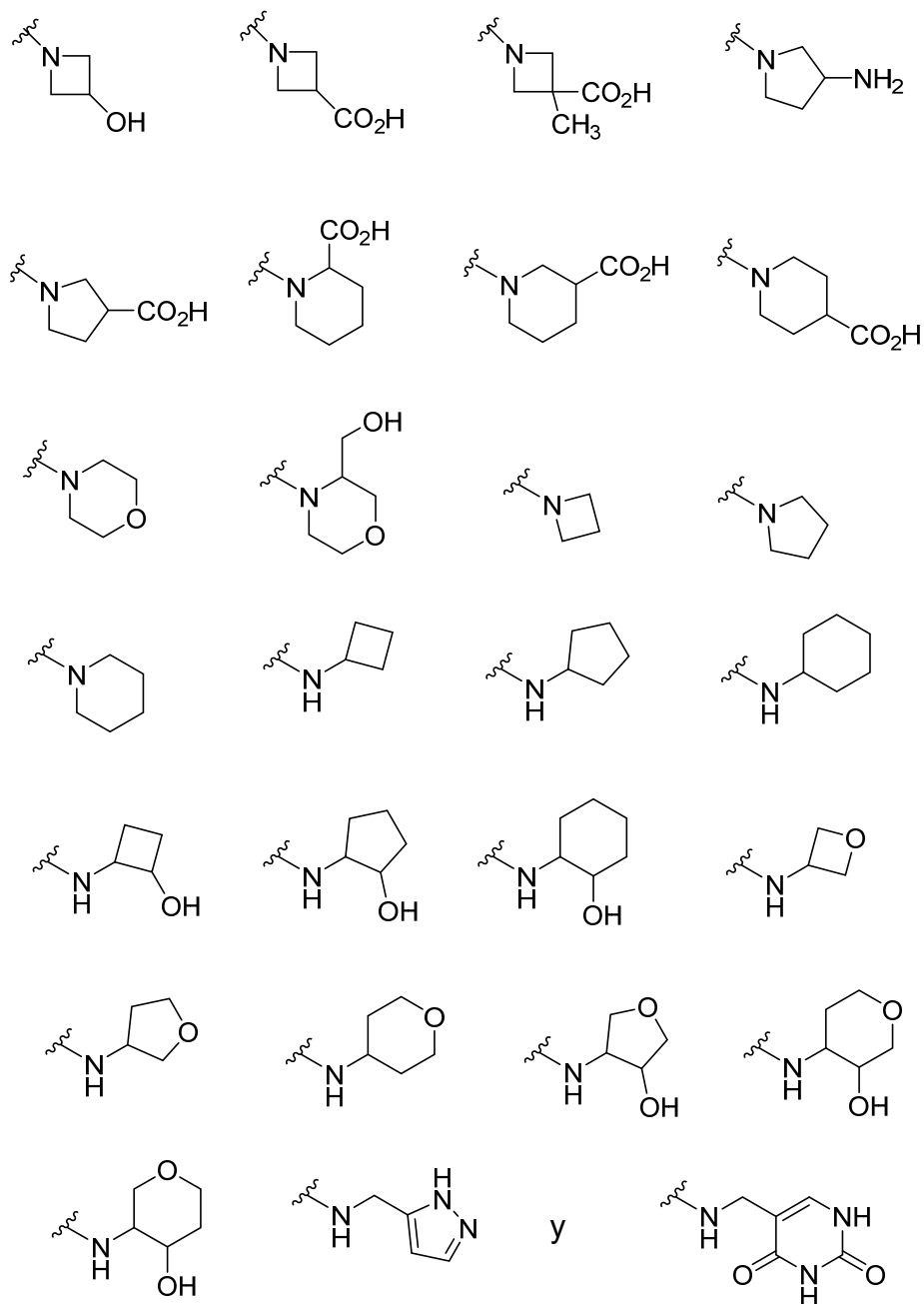
[0048] En realizaciones seleccionadas, que incluyen cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), las realizaciones adicionales son aquellas donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno H.

[0049] En realizaciones seleccionadas, incluida cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), son realizaciones adicionales aquellas donde R^{2a} y R^{2b} se combinan para formar un anillo de 4 a 9 miembros o anillo espirocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos vértices adicionales en el anillo que se seleccionan entre O, N o S; donde dicho anillo o anillo espirocíclico está sustituido con 0 a 4 sustituyentes que se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en oxo, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , hidroxialquilo C_{1-8} , $-X^2-CO_2R^a$, $-X^2-OR^a$, $-X^2-NR^aR^b$, $-X^2-C(O)NR^aR^b$, $-X^2-SO_2R^a$, $-X^2-SO_2NR^aR^b$ y $-X^2-SO_3R^a$; donde X^2 es un enlace o un alquileo C_{1-6} .

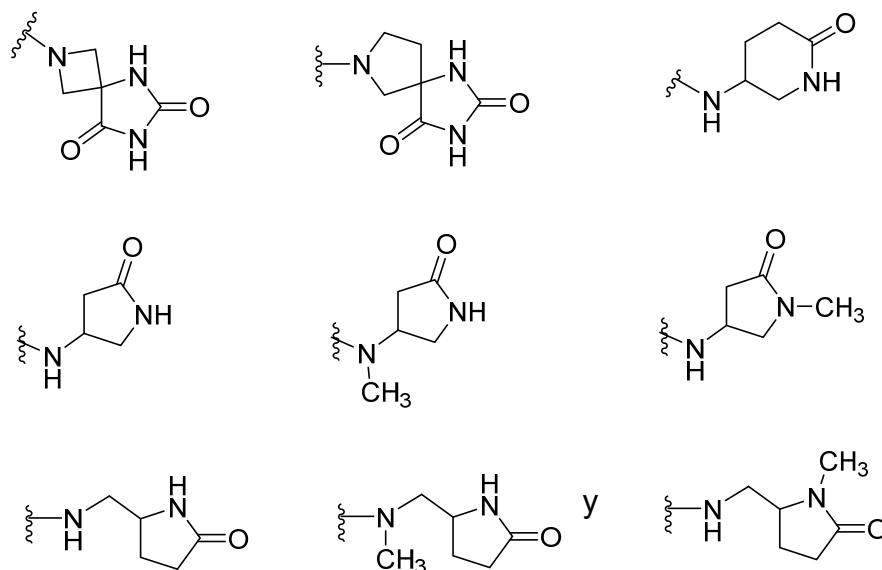
[0050] En realizaciones seleccionadas, que incluyen cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), otras realizaciones son aquellas donde $-N(R^{2a})(R^{2b})$ se selecciona del grupo que consiste en :



[0051] En realizaciones seleccionadas, que incluyen cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), otras realizaciones son aquellas donde $-N(R^{2a})(R^{2b})$ se selecciona del grupo que consiste en :



[0052] En realizaciones seleccionadas, que incluyen cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), otras realizaciones son aquellas donde $-N(R^{2a})(R^{2b})$ se selecciona del grupo que consiste en :



En realizaciones seleccionadas, que incluyen cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), las realizaciones adicionales son aquellas donde R^{2a} es H o alquilo C_{1-8} ; y R^{2b} es – Y o $-X_2-Y$.

[0053] En realizaciones seleccionadas, incluida cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), son realizaciones adicionales aquellas donde R^{2a} es H o alquilo C_{1-8} , R^{2b} es –Y o – X^2-Y e Y se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-6} heterociclilo C_{4-8} , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente y adicionalmente con uno a cuatro sustituyentes que se seleccionan de manera independiente entre oxo, OH, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , hidroxialcoxi C_{1-4} , SO_2NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, PO_3H_2 , CO_2 -alquilo C_{1-8} y CO_2H .

[0054] En realizaciones seleccionadas, que incluyen cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), las realizaciones adicionales son aquellas donde R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en F, Cl, CN, CH_3 , OCH_3 , CH_2CH_3 y CF_3 . En realizaciones seleccionadas, incluida cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de las Fórmulas (I), (Ia)

o (Ib), son realizaciones adicionales aquellas donde R^3 y R^4 , por separado, se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste en H, F, Cl, CN, CH_3 y CF_3 .

[0055] En realizaciones seleccionadas, que incluyen cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), las realizaciones adicionales son aquellas donde el compuesto se selecciona de la Tabla 1.

[0056] En realizaciones seleccionadas, que incluyen cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), las realizaciones adicionales son aquellas donde el compuesto se selecciona de la Tabla 1, que tiene actividad ++ o +++.

[0057] En realizaciones seleccionadas, que incluyen cualquiera de las indicadas anteriormente con respecto a los compuestos de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), las realizaciones adicionales son aquellas donde el compuesto se selecciona de la Tabla 1, que tiene actividad +++.

[0058] Además de los compuestos proporcionados anteriormente, también se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de esos compuestos. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables se seleccionan de amonio, calcio, magnesio, potasio, sodio, zinc, arginina, betaína, cafeína, colina, N, N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, clorhídrico, carbónico, monohidrogencarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subbérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, *p*-tolilsulfónico, metabólico, ácido glucosulfónico y ácidos galactunóricos. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables se seleccionan de amonio, calcio, magnesio, potasio, sodio,

clorhídrico, carbónico, monohidrogencarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, *p*-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, arginato, ácido glucurónico y ácidos galactunórico. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables son sodio o clorhídrico.

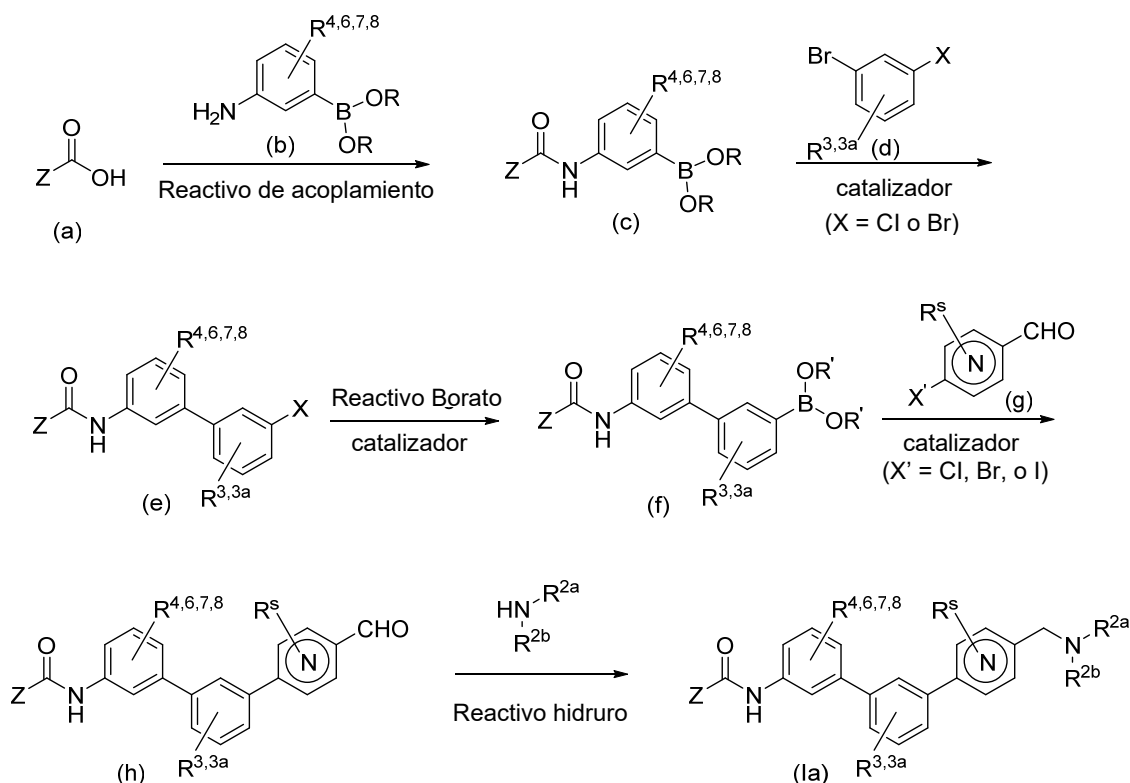
[0059] Además de las formas de la sal, la presente divulgación proporciona compuestos que se encuentran en forma de profármacos. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que fácilmente sufren cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente divulgación. Asimismo, los profármacos pueden convertirse a los compuestos de la presente divulgación métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente a los compuestos de la presente divulgación cuando se ubican en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuados.

[0060] Se puede usar un éster como profármaco para el ácido carboxílico correspondiente. Se puede usar un éster de alquilo C₁₋₁₀ o un éster de haloalquilo C₁₋₁₀ como profármaco para el ácido carboxílico correspondiente. Se pueden utilizar los siguientes ésteres: éster *tert*-butílico, éster metílico, éster etílico, éster isopropílico.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

[0061] Además de los métodos descritos en los Ejemplos que se citan a continuación, en los Esquemas 1 y 2 se indican los métodos generales para la preparación de los compuestos de Fórmula (I).

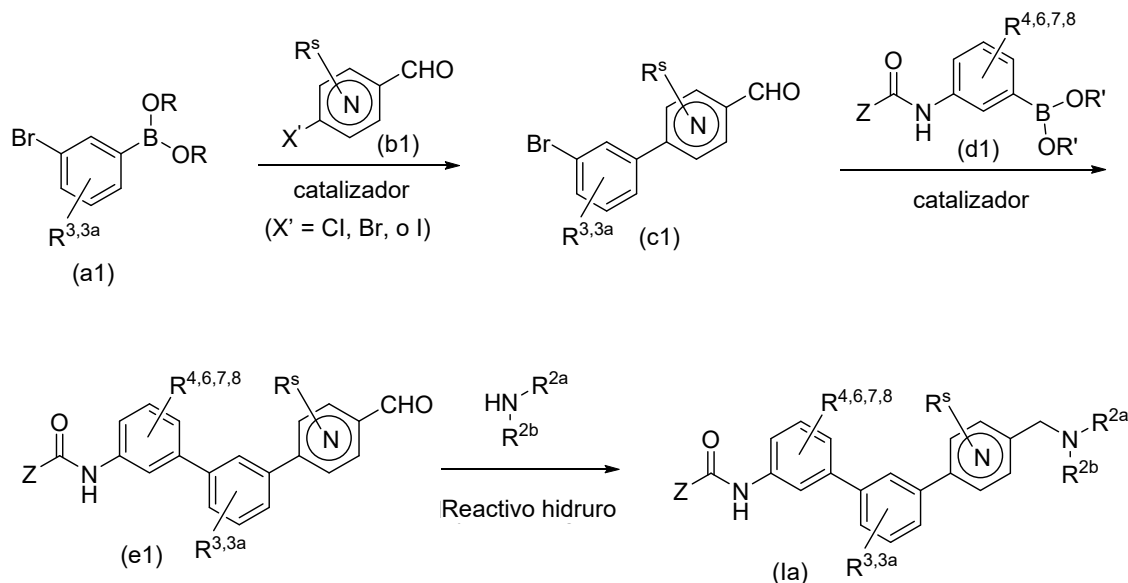
Esquema 1



[0062] El Esquema 1 ilustra un método general para la preparación de compuestos de Fórmula (I), donde A es un anillo heteroarílico de seis miembros que contiene nitrógeno (p. ej., piridilo, pirimidinilo) y X^1 es CH_2 . En el esquema anterior, R^S representa uno o más sustituyentes en el anillo heteroarílico.

[0063] La formación de amidas entre un ácido carboxílico (a) y un compuesto de boronato-anilina (b) se efectúa sin problemas en presencia de un reactivo de acoplamiento para obtener (c). El acoplamiento de tipo Suzuki entre (c) y (d) en presencia de un catalizador proporciona el compuesto bifenílico (e). El compuesto (e) luego puede convertirse en un boronato (f), a lo que le sigue un segundo acoplamiento de tipo Suzuki (con el compuesto haloheteroarílico [g]) para obtener el triaril aldehído (h). La aminación reductiva del aldehído con $HNR^{2a}R^{2b}$ puede, entonces, proporcionar compuestos de la fórmula (Ia).

Esquema 2



[0064] En otro enfoque basado en el acoplamiento por medio de la reacción de Suzuki, un boronato (a1) puede combinarse con un aldehído (b1) para formar el aducto aril-heteroarilo (c1), que luego se someterá a un segundo acoplamiento de tipo Suzuki con (d1) para proporcionar el triaril aldehído (e1). Al igual que en el Esquema 1, la aminación reductiva del aldehído con $\text{HNR}^{2a}\text{R}^{2b}$ puede, entonces, proporcionar compuestos de la fórmula (1a).

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[0065] Además de los compuestos proporcionados en el presente documento, las composiciones de esos compuestos normalmente contendrán un portador o diluyente farmacéutico.

[0066] El término "composición" como se usa en el presente documento tiene por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, como también cualquier producto que resulte directamente o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de este.

[0067] En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente divulgación que incluye un compuesto de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0068] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica además comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en un agente antimicrobiano, un agente antivírico, un agente citotóxico, un agente modulador de la expresión génica, un agente quimioterapéutico, un agente anticáncer, un agente antiangiogénico, un agente inmunoterapéutico, un agente antihormonal, un agente antifibrótico, radioterapia, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico y un agente antiproliferación. En algunas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales es un antagonista de un receptor de quimiocina y/o quimioatrayente, que incluye, a mero título enunciativo, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CCR12, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, C3aR y/o C5aR. Los antagonistas de los receptores de quimiocinas y/o quimioatrayentes se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en WO2007/002667, WO2007/002293, WO/2003/105853, WO/2007/022257, WO/2007/059108, WO/2007/044804, WO2007/115232, WO2007/115231, WO2008/147815, WO2010/030815, WO2010/075257, WO2011/163640, WO2010/054006, WO2010/051561, WO2011/035332, WO2013/082490, WO2013/082429, WO2014/085490, WO2014/100735, WO2014/089495, WO2015/084842, WO2016/187393, WO2017/127409, WO 2017/087607, WO2017/087610, WO2017/176620, WO2018/222598, WO2018/222601, WO2013/130811, WO2006/076644, WO2008/008431, WO2009/038847, WO2008/008375, WO2008/008374, WO2008/010934, WO2009/009740, WO2005/112925, WO2005/112916, WO2005/113513, WO2004/085384, WO2004/046092. Los antagonistas de los receptores de quimiocinas y/o quimioatrayentes también incluyen CCX354,

CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX3587, CCX3624, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, CCX3022 y/o CCX3384.

[0069] Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta divulgación pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia y la administración de fármacos. Todos los métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan al asociar uniforme e íntimamente el ingrediente activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos y, luego, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o estado de las enfermedades.

[0070] Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, pastillas, tabletas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsificaciones como se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2002-0012680, cápsulas duras o blandas, jarabes, elixires, soluciones, parche bucal, gel oral, chicle, comprimidos masticables, polvos efervescentes y comprimidos efervescentes. Las composiciones previstas para la administración oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, antioxidantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con

excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de los comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato cálcico, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse, entéricamente o de otro modo, mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, de ese modo, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en la Pat. de los EE. UU. n.º 4,256,108; 4,166,452; y 4,265,874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación.

[0071] Las formulaciones para la administración oral también pueden estar presentes como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, polietilenglicol (PEG) de varios tamaños medios (p. ej., PEG400, PEG4000) y ciertos tensioactivos, tales como cremóforo o solutol, o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva. Además, las emulsiones se pueden preparar con un ingrediente no miscible en agua, como aceites, y estabilizarse con tensioactivos como monoglicéridos o diglicéridos, ésteres de PEG y similares.

[0072] Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato

de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes de dispersión o humectantes, que puede ser un fosfátido que se produce naturalmente (p. ej., lecitina) o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (p. ej., polioxietilenestearato) o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga (p. ej., para heptadecaetilenoxicetanol) o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol (p. ej., monooleato de polioxietilensorbitol) o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (p. ej., monooleato de polietilensorbitán). Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0073] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes endulzantes tales como aquellos que se estipulan arriba y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

[0074] Los polvos y los gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, los agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

[0075] Las composiciones farmacéuticas de la divulgación también pueden tener forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquís, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes endulzantes y saborizantes.

[0076] Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes endulzantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las soluciones orales se pueden preparar en combinación con, por ejemplo, ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

[0077] Las composiciones farmacéuticas pueden tener forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida con aquellos agentes de dispersión o humectantes adecuados y los agentes de suspensión mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los portadores y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tal como el ácido oleico, hallan un uso en la preparación de inyectables.

[0078] Los compuestos de la presente divulgación también puede administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco.

Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles. Además, los compuestos pueden administrarse por vía ocular por medio de soluciones o ungüentos. Además, la administración transdérmica de los compuestos objeto se puede lograr por medio de parches iontoforéticos y similares. Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente divulgación. Como se usa en el presente documento, la aplicación tópica también incluye el uso de enjuagues bucales y gárgaras.

[0079] Los compuestos de esta divulgación también se pueden acoplar con un portador que sea un polímero adecuado para portadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxietil-aspartamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la divulgación pueden acoplarse a un portador que sea una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques de hidrogeles reticulados o anfipáticos. Los polímeros y las matrices de polímeros semipermeables se pueden formar en artículos con forma específica, tales como válvulas, stents, tubos, prótesis y similares. En una realización de la divulgación, el compuesto de la divulgación se acopla a un polímero o una matriz de polímero semipermeable que se forma como un stent o un dispositivo de injerto de stent.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES Y TRASTORNOS

[0080] Los compuestos de la divulgación se pueden usar como inmunomoduladores. Los compuestos de la divulgación se pueden usar como

agonistas, antagonistas, agonistas parciales, agonistas inversos, inhibidores de PD-1 y/o PD-L1 en una variedad de contextos, tanto *in vitro* como *in vivo*. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se pueden usar como inhibidores de la interacción proteína proteína PD-1/PD-L1. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se pueden usar como inhibidores de PD-L1. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se pueden usar como inhibidores de la interacción proteína proteína CD80/PD-L1. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se pueden usar para inhibir la interacción entre PD-1 y PD-L1 y/o PD-1 y CD80 y/o PD-1 y PD-L2 *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se pueden usar para inhibir VISTA y/o TIM-3. En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación pueden ser inhibidores de la interacción proteína proteína PD-1/PD-L1 e inhibidores de VISTA y/o TIM-3. En algunas realizaciones, además de ser inhibidores de la interacción proteína proteína PD-1/PD-L1, los compuestos de la divulgación pueden ser inhibidores de CTLA-4 y/o BTLA y/o LAG-3 y/o KLRG-1 y/o 2B4 y/o CD160 y/o HVEM y/o CD48 y/o E-cadherina y/o MHC-II y/o galectina-9 y/o CD86 y/o PD-L2 y/o VISTA y/o TIM-3 y/o CD80.

[0081] Los compuestos de la divulgación pueden ponerse en contacto con el receptor con el que interactúan, en una solución acuosa y en condiciones adecuadas de otro modo para la unión del ligando al receptor. El receptor puede estar presente en suspensión (p. ej., en una membrana aislada o preparación celular), en una célula cultivada o aislada, o en un tejido u órgano.

[0082] Preferentemente, la cantidad de los compuestos de la divulgación en contacto con el receptor debería ser suficiente para inhibir la unión de PD-1/PD-L1 *in vitro* según se mide, por ejemplo, usando un ELISA. El receptor puede estar presente en solución o suspensión, en una preparación de células cultivadas o aisladas, o dentro de un paciente.

[0083] En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación son útiles para restaurar y aumentar la activación de las células T. En algunas

realizaciones, los compuestos de la presente divulgación son útiles para potenciar una respuesta inmune en un paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación son útiles para tratar, prevenir o ralentizar la progresión de enfermedades o trastornos en una variedad de áreas terapéuticas, tales como cáncer y enfermedades infecciosas.

[0084] En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para tratar a pacientes que padecen afecciones que responden a la modulación de la interacción proteína proteína PD-1/PD-L1.

[0085] En algunas realizaciones, se proporciona un método para modular una respuesta inmune mediada por la vía de señalización de PD-1 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación que incluye un compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición que comprende un compuesto de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0086] En algunas realizaciones, se proporciona un método para mejorar, estimular, modular y/o aumentar la respuesta inmune en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación que incluye un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición de un compuesto de la presente divulgación que incluye un compuesto de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0087] En algunas realizaciones, se proporciona un método para inhibir el crecimiento, la proliferación o la metástasis de células cancerosas en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación que incluye un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición de un compuesto de la presente divulgación que

incluye un compuesto de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0088] En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar a un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación que incluye un compuesto de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición de un compuesto de la presente divulgación que incluye un compuesto de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0089] En algunas realizaciones, el sujeto padece una enfermedad o un trastorno seleccionado del grupo que consiste en una enfermedad infecciosa, una enfermedad infecciosa bacteriana, una enfermedad infecciosa viral, una enfermedad infecciosa fúngica, un tumor sólido, una neoplasia maligna hematológica, un trastorno inmunológico, un trastorno inflamatorio enfermedad y cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en melanoma, glioblastoma, tumor de esófago, carcinoma nasofaríngeo, melanoma uveal, linfoma, linfoma linfocítico, linfoma primario del CNS, linfoma de células T, linfoma difuso de células B grandes, linfoma mediastínico primario de células B grandes, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a la castración, leucemia mielocítica crónica, sarcoma de Kaposi, fibrosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, angiosarcoma, linfangiosarcoma, sinovioma, meningioma, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de tejido blando, sarcoma, sepsis, tumor biliar, carcinoma de células basales, neoplasia del timo, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de útero, cáncer de la glándula suprarrenal, infección hepática, carcinoma de células de Merkel, tumor nervioso, linfoma del centro folicular, cáncer de colon, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia, leucemias crónicas o agudas (incluida la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica), mieloma múltiple, tumor de ovario, síndrome mielodisplásico,

melanoma maligno cutáneo o intraocular, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas (SCLC), NSCLC no escamosas, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, carcinoma pancreático, cáncer pancreático, adenocarcinoma ductal pancreático, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de cabeza o cuello, tracto gastrointestinal, cáncer de estómago, HIV, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, virus del herpes, virus del papiloma, influenza, cáncer óseo, cáncer de piel, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de testículo, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer de uréter, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (CNS), angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma pituitario, cáncer epidermoide, abestosis, carcinoma, adenocarcinoma, carcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, carcinoma de células de transición, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, adenoma pleomórfico, papiloma de células hepáticas, adenoma tubular renal, cistadenoma, papiloma, adenoma, leiomioma, rabdomioma, hemangioma, linfangioma, osteoma, condroma, lipoma y fibroma.

[0090] En algunas realizaciones, adicionalmente se administra al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en un agente antimicrobiano, un agente antivírico, un agente citotóxico, un agente modulador de la expresión génica, un agente quimioterapéutico, un agente anticáncer, un agente antiangiogénico, un agente inmunoterapéutico, un agente antihormonal, un agente antifibrótico, radioterapia, un agente radioterapéutico, un agente

antineoplásico y un agente antiproliferación. En algunas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales es un antagonista de un receptor de quimiocina y/o quimioatrayente, que incluye, a mero título enunciativo, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CCR12, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, C3aR y/o C5aR. Los antagonistas de los receptores de quimiocinas y/o quimioatrayentes se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en WO2007/002667, WO2007/002293, WO/2003/105853, WO/2007/022257, WO/2007/059108, WO/2007/044804, WO2007/115232, WO2007/115231, WO2008/147815, WO2010/030815, WO2010/075257, WO2011/163640, WO2010/054006, WO2010/051561, WO2011/035332, WO2013/082490, WO2013/082429, WO2014/085490, WO2014/100735, WO2014/089495, WO2015/084842, WO2016/187393, WO2017/127409, WO 2017/087607, WO2017/087610, WO2017/176620, WO2018/222598, WO2018/222601, WO2013/130811, WO2006/076644, WO2008/008431, WO2009/038847, WO2008/008375, WO2008/008374, WO2008/010934, WO2009/009740, WO2005/112925, WO2005/112916, WO2005/113513, WO2004/085384, WO2004/046092. Los antagonistas de los receptores de quimiocinas y/o quimioatrayentes también incluyen CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX3587, CCX3624, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, CCX3022 y/o CCX3384.

[0091] En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para inhibir una enfermedad infecciosa. La enfermedad infecciosa incluye, a mero título enunciativo, HIV, virus de la gripe, herpes, giardia, malaria, leishmania, la infección patógena por el virus Hepatitis (A, B y C), virus del herpes (p. ej. VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II, CMV y virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la influenza, flavivirus, ecovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus

del papiloma, virus del molusco, virus de la polio, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral, infección patógena por la bacteria clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumonococos, meningococos y conocolacos, *klebsiella*, *proteus*, *serratia*, *pseudomonas*, *E. coli*, *legionella*, difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme, infección patógena por los hongos *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*, e infección patógena por los parásitos *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia*, *Lepanishmania*, *Toxomaxomia gondi*, *Nippostrongylus brasiliensis*.

[0092] En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para inhibir la infección por HIV, retrasar la progresión del AIDS, agotar el reservorio viral del HIV o disminuir la gravedad de los síntomas o la infección por HIV y AIDS.

[0093] Los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para el tratamiento de cánceres y afecciones precancerosas en un sujeto.

[0094] Los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento incluyen, en general, administrar a un paciente de una cantidad eficaz de uno o más compuestos proporcionados en el presente documento. Los pacientes adecuados incluyen aquellos pacientes que padecen, o son susceptibles a (es decir, tratamiento profiláctico), un trastorno o una enfermedad identificada en el presente documento. Los pacientes típicos para el tratamiento como se describe en el presente documento incluyen mamíferos, particularmente primates, especialmente humanos. Otros pacientes adecuados incluyen animales de compañía domesticados como perros, gatos, caballos y similares, o animales de ganado como vacas, cerdos, ovejas y similares.

[0095] En general, los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprenden administrar a un paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos proporcionados en el presente documento. En una realización preferida, el compuesto o los compuestos de la divulgación se administran preferentemente a un paciente (p. ej., un ser humano) por vía intravenosa, oral o tópica. La cantidad eficaz puede ser una cantidad suficiente para modular la interacción PD-1/PD-L1 y/o una cantidad suficiente para reducir o aliviar los síntomas presentados por el paciente. Preferentemente, la cantidad administrada es suficiente para producir una concentración plasmática del compuesto (o su metabolito activo, si el compuesto es un profármaco) suficientemente alta para modular suficientemente la interacción PD-1/PD-L1. Los regímenes de tratamiento pueden variar según el compuesto utilizado y la afección particular a tratar; para el tratamiento de la mayoría de los trastornos, se prefiere una frecuencia de administración de 4 veces al día o menos. En general, se prefiere más un esquema de administración de 2 veces al día, particularmente preferentemente la administración una vez al día. Sin embargo, se entenderá que la concentración de la dosis específica y el esquema de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos (es decir, otros fármacos que se administran al paciente) y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia, así como el criterio del médico que prescribe. En general, se prefiere el uso de la dosis mínima suficiente para proporcionar una terapia eficaz. Generalmente, se puede controlar la eficacia terapéutica en los pacientes utilizando criterios médicos o veterinarios adecuados para la afección que se está tratando o previniendo.

COMBINACIONES

[0096] Un medicamento concomitante que comprende los compuestos de la presente divulgación y otro fármaco pueden administrarse como una preparación combinada en la que ambos componentes están contenidos en una única formulación, o administrarse como formulaciones separadas. La administración mediante formulaciones separadas incluye la administración simultánea y la administración con algunos intervalos de tiempo. En el caso de la administración con algunos intervalos de tiempo, el compuesto de la presente divulgación puede administrarse primero, seguido de otro fármaco, o puede administrarse primero otro fármaco, seguido por el compuesto de la presente divulgación. El método de administración de los respectivos fármacos puede ser el mismo o diferente.

[0097] La dosificación del otro fármaco se puede seleccionar de forma adecuada, según una dosis que se haya utilizado clínicamente. La proporción de composición del compuesto de la presente divulgación y el otro fármaco puede seleccionarse apropiadamente según la edad y el peso del sujeto a administrar, el método de administración, el tiempo de administración, el trastorno a tratar, el síntoma y una combinación de estos. Por ejemplo, el otro fármaco puede usarse en una cantidad de 0,01 a 100 partes en masa, según 1 parte en masa del compuesto de la presente divulgación. El otro fármaco puede ser una combinación de dos o más tipos de fármacos arbitrarios en una proporción adecuada.

[0098] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar o combinar con uno o más agentes terapéuticos tales como un agente antimicrobiano, un agente antivírico, un agente citotóxico, un agente modulador de la expresión génica, un agente quimioterapéutico, un agente anticáncer, un agente antiangiogénico, un agente inmunoterapéutico, un agente antihormonal, un agente antifibrótico, radioterapia, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico y un agente antiproliferación. Estos agentes terapéuticos pueden estar en forma de compuestos, anticuerpos, polipéptidos o polinucleótidos.

[0099] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar o combinar con uno o más de un anticuerpo terapéutico, un anticuerpo biespecífico

y una proteína terapéutica “similar a un anticuerpo” (como DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, derivados de Fab), un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), un virus, un virus oncolítico, modificadores o editores de genes como CRISPR (incluido CRISPR Cas9), nucleasas con dedos de zinc o nucleasas sintéticas (TALEN), un agente inmunoterapéutico de células T CAR (receptor de antígeno quimérico), o cualquier combinación de estos.

[0100] Los ejemplos de quimioterapéuticos incluyen un agente de alquilación, agente de nitrosourea, antimetabolito, antibióticos contra el cáncer, alcaloide de origen vegetal, inhibidor de topoisomerasa, fármaco hormonal, antagonista hormonal, inhibidor de aromatasa, inhibidor de la glicoproteína P, derivado del complejo de platino, otros fármacos inmunoterapéuticos y otros fármacos anticancerosos.

[0101] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar o combinar con un adyuvante del tratamiento del cáncer, tal como un fármaco para el tratamiento de la leucopenia (neutropenia), un fármaco para el tratamiento de la trombocitopenia, un fármaco antiemético y de intervención para el dolor del cáncer, de forma concomitante o en forma de mezcla.

[0102] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar o combinar con un inhibidor de cinasa.

[0103] En una realización, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar con otros inmunomoduladores y/o un agente potenciador de forma concomitante o en forma de mezcla. Los ejemplos del inmunomodulador incluyen diversas citocinas, vacunas y adyuvantes. Los ejemplos de estas citocinas, vacunas y adyuvantes que estimulan las respuestas inmunes incluyen, entre otros, GM-CSF, M-CSF, G-CSF, interferón- α , β o γ , IL-1, IL-2, IL-3, IL-12, poli (I:C) y CPG. Los agentes potenciadores incluyen ciclofosfamida y análogos de ciclofosfamida, anti-TGF e imatinib (Gleevac), un inhibidor de la mitosis, tal como paclitaxel, Sunitinib (Sutent) u otros agentes antiangiogénicos, un inhibidor de la aromatasa, tal como letrozol, un receptor de adenosina A2a (A2AR)

antagonista, un inhibidor de la angiogénesis, antraciclinas, oxaliplatino, doxorubicina, antagonistas de TLR4 y antagonistas de IL-18.

[0104] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar o combinar con uno o más moduladores de CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, ChemR23, C5aR, C5a y C5. En algunas realizaciones, el modulador es un antagonista.

[0105] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar o combinar con uno o más antagonistas del receptor de quimiocinas y/o quimioatrayentes descritos, por ejemplo, en WO2007/002667, WO2007/002293, WO/2003/105853, WO/2007/022257, WO/2007/059108, WO/2007/044804, WO2007/115232, WO2007/115231, WO2008/147815, WO2010/030815, WO2010/075257, WO2011/163640, WO2010/054006, WO2010/051561, WO2011/035332, WO2013/082490, WO2013/082429, WO2014/085490, WO2014/100735, WO2014/089495, WO2015/084842, WO2016/187393, WO2017/127409, WO 2017/087607, WO2017/087610, WO2017/176620, WO2018/222598, WO2018/222601, WO2013/130811, WO2006/076644, WO2008/008431, WO2009/038847, WO2008/008375, WO2008/008374, WO2008/010934, WO2009/009740, WO2005/112925, WO2005/112916, WO2005/113513, WO2004/085384, WO2004/046092. Los antagonistas de los receptores de quimiocinas y/o quimioatrayentes útiles en la presente divulgación también incluyen CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX3587, CCX3624, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, CCX168-M1, CCX3022 y/o CCX3384.

DOSIFICACIÓN

[0106] Las concentraciones de dosificación del orden de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento o la prevención de afecciones que implican la interacción

PD-1/PD-L1 (aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por humano paciente por día). La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales del portador para producir una única forma farmacéutica variará según el huésped tratado y el modo particular de administración. Las formas unitarias de dosificación generalmente contendrán entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo. Para compuestos administrados por vía oral, transdérmica, intravenosa o subcutánea, se prefiere que se administre una cantidad suficiente del compuesto para lograr una concentración sérica de 5 ng (nanogramos)/mL-10 µg (microgramos)/mL de suero, más preferentemente debería administrarse compuesto suficiente para lograr una concentración sérica de 20 ng-1 µg/mL de suero, más preferentemente se debería administrar compuesto suficiente para lograr una concentración sérica de 50 ng/mL-200 ng/mL de suero. Para la inyección directa en la membrana sinovial (para el tratamiento de la artritis), se deben administrar suficientes compuestos para lograr una concentración local de aproximadamente 1 micromolar.

[0107] La frecuencia de la dosificación también puede variar según el compuesto usado y la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos, se prefiere un esquema de administración de 4 veces al día, tres veces al día o menos, particularmente preferentemente un esquema de administración de una vez al día o 2 veces al día. Sin embargo, se entenderá que la concentración de la dosis específica para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción, la combinación de fármacos (es decir, otros fármacos que se administran al paciente), la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia y otros factores, incluido el criterio del médico que prescribe.

[0108] En otro aspecto de la divulgación, los compuestos de la divulgación se pueden usar en una variedad de aplicaciones no farmacéuticas *in vitro* e *in vivo*. Los compuestos de la divulgación también se pueden usar como controles positivos en ensayos para la actividad de interacción de PD-1/PD-L1, es decir, como estándares para determinar la capacidad de un agente candidato para unirse a PD-1 y/o PD-L1, o como radiotrazadores para imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) o para tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

[0109] También dentro del alcance de la presente divulgación están los kits que comprenden un compuesto de la presente divulgación o sus sales farmacéuticamente aceptables e instrucciones de uso. El kit también puede contener al menos un reactivo adicional. Los kits suelen incluir una etiqueta que indica el uso previsto del contenido del kit. El término “etiqueta” incluye cualquier escritura o material grabado suministrado en o con el kit, o que, de otro modo, esté adjunto al kit.

EJEMPLOS

[0110] Los siguientes ejemplos ilustran varios métodos para preparar compuestos de esta divulgación, incluidos los compuestos de Fórmulas (I), (Ia) o (Ib). Se ofrecen los siguientes ejemplos para ilustrar, pero no para limitar la divulgación reivindicada.

[0111] Los reactivos y disolventes utilizados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.). Los espectros de ^1H NMR se registraron en un espectrómetro de NMR Varian Mercury de 400 MHz. Se proporcionan picos significativos en relación con TMS y se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete) y número de protones. Los resultados de la espectrometría de masas se expresan como la relación entre masa y carga. En los ejemplos, se informa un único valor m/z para el ión $\text{M}+\text{H}$ (o, como se indica, $\text{M}-\text{H}$) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones de isótopos corresponden a la fórmula esperada en todos los casos. El análisis de

espectrometría de masas de ionización por electropulverización (ESI), se realizó en un espectrómetro de masas por electropulverización Hewlett-Packard MSD usando la HPLC HP1100 para la entrega de la muestra. Normalmente, el analito se disolvió en metanol o CH_3CN a 0,1 mg/mL y se infundió 1 microlitro con el disolvente de administración en el espectrómetro de masas, que escaneó de 100 Dalton a 1000 Dalton. Todos los compuestos pudieron analizarse en el modo ESI positivo o negativo, utilizando acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 1% como disolvente de administración.

[0112] Las siguientes abreviaturas se utilizan en los ejemplos y a lo largo de toda la descripción de la divulgación: TLC son las siglas en inglés para cromatografía en capa fina.

[0113] Los compuestos dentro del alcance de esta divulgación se pueden sintetizar como se describe a continuación, usando una variedad de reacciones conocidas por el experto en la materia. Un experto en la técnica también reconocerá que se pueden emplear métodos alternativos para sintetizar los compuestos diana de esta divulgación, y que los enfoques descritos en el cuerpo de este documento no son exhaustivos, pero proporcionan rutas prácticas y ampliamente aplicables a los compuestos de interés.

[0114] Pueden existir ciertas moléculas reivindicadas en esta patente en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas, y todas estas variantes de estos compuestos se reivindican, a menos que se especifique un enantiómero específico.

[0115] La descripción detallada de los procedimientos experimentales utilizados para sintetizar compuestos clave en este texto conduce a moléculas que se describen a través de los datos físicos que las identifican, así como por las representaciones estructurales asociadas con ellas.

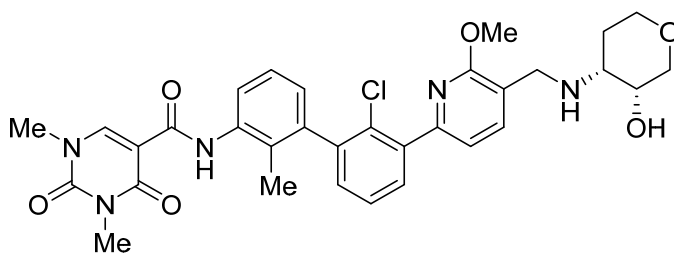
[0116] Los expertos en la técnica también reconocerán que, durante los procedimientos de elaboración estándar en química orgánica, suelen utilizarse ácidos y bases. A veces, se producen sales de los compuestos parentales, si

poseen la acidez o basicidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales descritos en esta patente.

Ejemplo

1:

***N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0117] Paso a: A una mezcla de 1,3-dimetil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (3,6 g, 9,0 mmol), 1,3-dibromo-2-clorobenceno (6,9 g, 25,5 mmol) y K₂CO₃ (3,8 g, 27,5 mmol) en *p*-dioxano (40 mL) y DI H₂O (6 mL) se le agregó complejo de Pd(dppf)Cl₂ con diclorometano (912 mg, 1,12 mmol). La mezcla reactiva se desgasificó y agitó en atmósfera de N₂ a 90 °C durante 2 horas. El contenido se diluyó con EtOAc, se filtró con Celite, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice para obtener *N*-(3'-bromo-2'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó (ES) *m/z* para C₂₀H₁₈BrClN₃O₃ [M + H]⁺ 462,0; se halló 462,0.

[0118] Paso b: A una mezcla de *N*-(3'-bromo-2'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (1,4 g, 3,03 mmol), diborano de pinacol (1,0 g, 3,94 mmol) y KOAc (1,2 g, 10,2 mmol) en *p*-dioxano (18 mL) se le agregó complejo de Pd(dppf)Cl₂ con diclorometano (350 mg, 0,43 mmol). La mezcla

reactiva se desgasificó (N₂) y agitó en atmósfera de N₂ a 90 °C durante 3 horas. El contenido se diluyó con EtOAc, se filtró con Celite, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice para obtener *N*-(2'-cloro-2-metil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó (ES) *m/z* para C₂₆H₃₀BClN₃O₅ [M + H]⁺ 510,2; se halló 510,1.

[0119] Paso c: A una mezcla de *N*-(2'-cloro-2-metil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (400 mg, 0,78 mmol), 6-cloro-2-metoxinicotinaldehído (200 mg, 1,17 mmol) y K₂CO₃ (350 mg, 2,53 mmol) en *p*-dioxano (10 mL) y DI H₂O (2 mL) se le agregó complejo de Pd(dppf)Cl₂ con diclorometano (70 mg, 0,086 mmol). La mezcla reactiva se desgasificó y agitó en atmósfera de N₂ a 95 °C durante 2 horas. El contenido se diluyó con EtOAc, se filtró con Celite, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó (ES) *m/z* para C₂₇H₂₄ClN₄O₅ [M + H]⁺ 519,1; se halló 519,1.

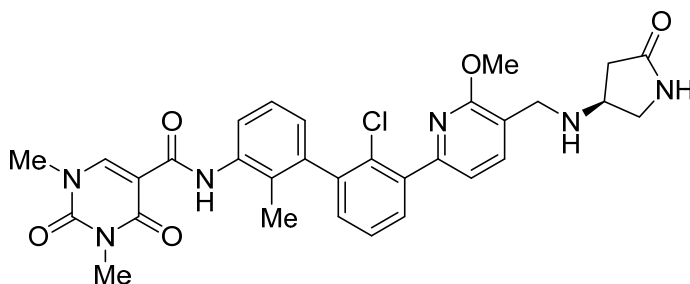
[0120] Paso d: A una solución agitada de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (40 mg, 0,077 mmol) y (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ol clorhidrato (24 mg, 0,154 mmol) en dicloroetano (2 mL) y etanol (1 mL) se le agregó trietilamina (2 gotas) y luego ácido acético (2 gotas). La mezcla reactiva se agitó a 70 °C durante 1 h, luego se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH₃CN (10 mg, 0,154 mmol) lentamente. El contenido se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se filtró y luego se purificó mediante HPLC preparativa para obtener

N-(2'-cloro-3'-(5-((((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 3H), 7,00 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,11 – 3,93 (m, 6H), 3,61 – 3,36 (m, 10H), 2,13 (s, 4H), 1,87 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₂H₃₄ClN₅O₆ [M + H]⁺ 620,2; se halló 620,2.

Ejemplo

2:

(*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



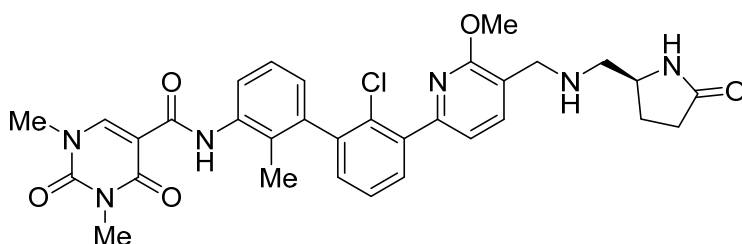
[0121] El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (4*S*)-4-aminopirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado

(*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,17 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 3H), 7,04 – 6,97 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,24 (tt, *J* = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 3,87 (dd, *J* = 11,7, 7,6 Hz, 1H), 3,63 – 3,53

(m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,31 (p, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 17,8, 8,8$ Hz, 1H), 2,57 (dd, $J = 17,8, 4,7$ Hz, 1H), 2,13 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{31}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 603,2; se halló 603,2.

Ejemplo**3:**

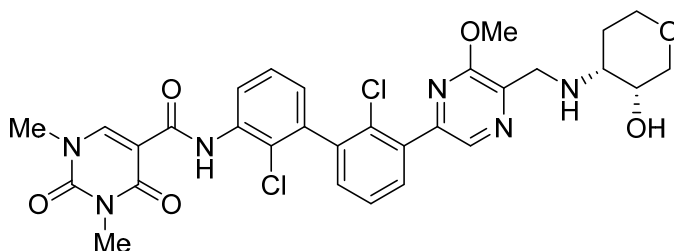
(S)-N-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0122] El compuesto del título se preparó a partir de N-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (S)-5-aminometilpirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (S)-N-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 4,13 – 4,00 (m, 4H), 3,55 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 3,39 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 3,34 – 3,22 (m, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,92 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{32}H_{33}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 617,2; se halló 617,2.

Ejemplo**4:**

N-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3R,4R)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

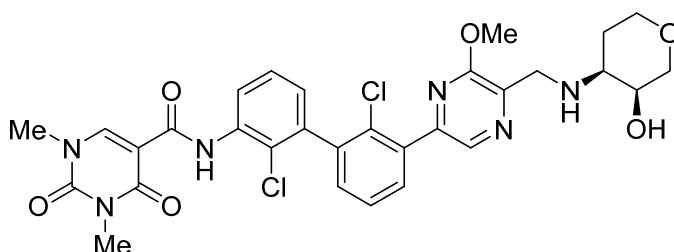


[0123] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 20,5 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,10 – 3,95 (m, 3H), 3,64 – 3,53 (m, 5H), 3,52 – 3,42 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₀H₃₀Cl₂N₆O₆ [M + H]⁺ 641,2; se halló 641,1.

Ejemplo

5:

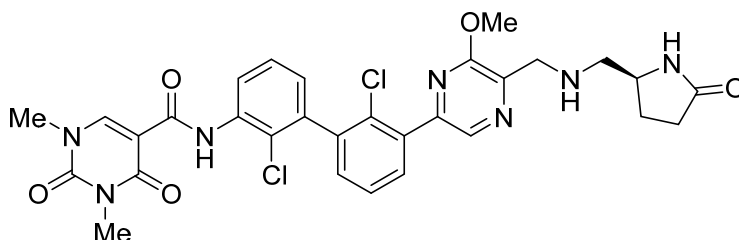
***N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3*S*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0124] El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,

4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (3*S*,4*S*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3*S*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,73 – 7,71 (m, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,10 – 3,96 (m, 3H), 3,62 – 3,56 (m, 5H), 3,50 – 3,47 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,20 – 2,14 (m, 1H), 1,97 – 1,91 (m, 1H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₀H₃₀Cl₂N₆O₆ [M + H]⁺ 641,2; se halló 641,0.

Ejemplo 6:
(*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



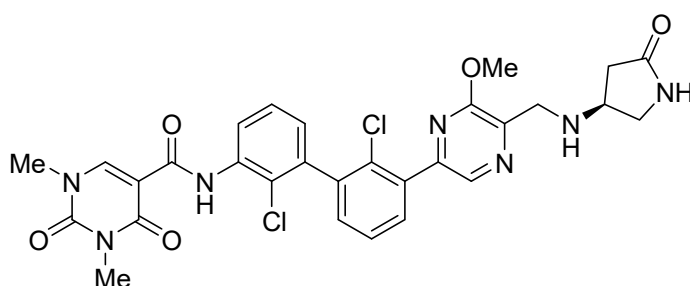
[0125] El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (*S*)-5-aminometilpirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado

(*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,59 – 8,52 (m, 2H), 7,71 (dd,

$J = 7,6, 1,5 \text{ Hz, } 1\text{H}$), $7,57 \text{ (dd, } J = 7,7, 7,7 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $7,48 - 7,37 \text{ (m, } 2\text{H})$, $7,11 \text{ (d, } J = 7,5 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $4,53 \text{ (d, } J = 3,8 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $4,13 \text{ (d, } J = 1,1 \text{ Hz, } 4\text{H})$, $3,56 \text{ (d, } J = 1,1 \text{ Hz, } 3\text{H})$, $3,41 - 3,29 \text{ (m, } 6\text{H})$, $2,50 - 2,34 \text{ (m, } 3\text{H})$, $1,97 \text{ (q, } J = 10,0 \text{ Hz, } 1\text{H})$. MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 638,1; se halló 638,0.

Ejemplo**7:**

(S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



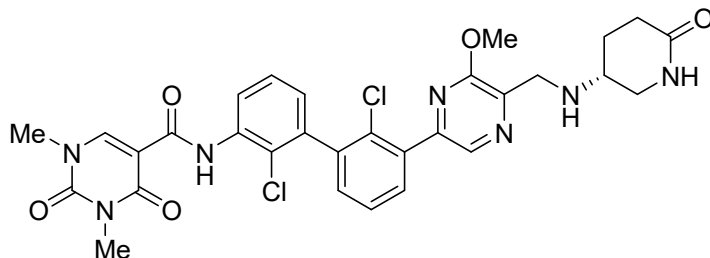
[0126] El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (S)-4-aminopirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado

(S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-3-il)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 9,1 \text{ Hz, } 2\text{H}$), 7,72 (d, $J = 8,2 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,57 (d, $J = 14,8 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 7,8 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 4,53 (s, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 3,69 – 3,60 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,65 (dd, $J = 18,5, 6,6 \text{ Hz, } 1\text{H}$). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 624,2; se halló 624,0.

Ejemplo**8:**

(R)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((6-oxopiperidin-3-il)amino)metil)pirazin-

2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



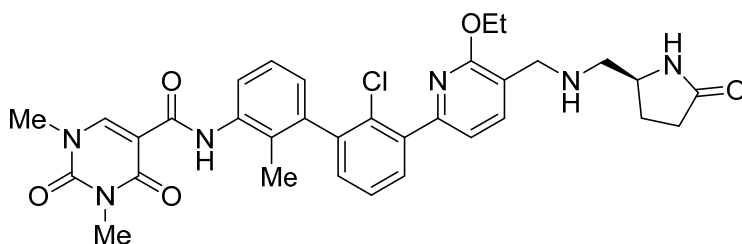
[0127] El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (*R*)-5-aminopiperidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado

(*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((6-oxopiperidin-3-il)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,65 – 4,49 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,88 – 3,73 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,55 – 2,49 (m, 2H), 2,45 – 2,38 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₂₉H₂₇Cl₂N₇O₅ [M + H]⁺ 638,2; se halló 638,0.

Ejemplo

9:

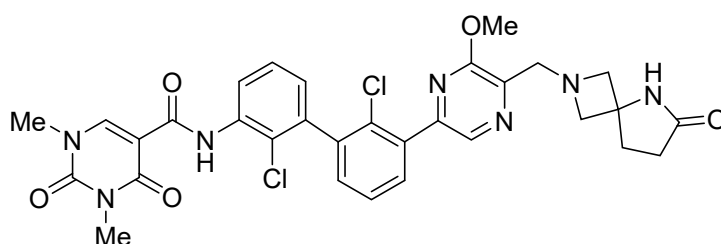
(*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-etoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0128] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(6-etoxi-5-formilpiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (S)-(5-oxopirrolidin-2-il)metanamina clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (S)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-etoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,93 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,29 (td, *J* = 6,8, 5,6, 2,8 Hz, 3H), 7,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,21 (d, *J* = 33,5 Hz, 3H), 3,58 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,20 – 3,00 (m, 2H), 2,34 (s, 4H), 2,16 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₃H₃₆ClN₆O₅ [M + H]⁺ 631,2; se halló 631,2.

Ejemplo**10:**

***N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((6-oxo-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

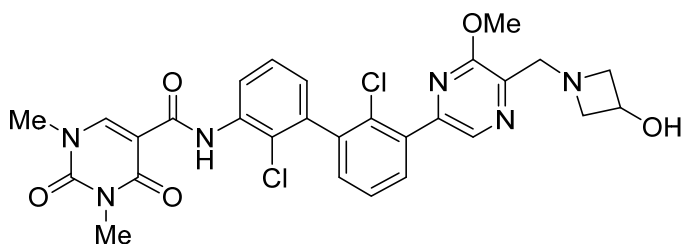


[0129] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y 2,5-diazaespiro[3,4]octan-6-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado

N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((6-oxo-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,58 – 8,48 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,56 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 3,39 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,35 – 3,29 (m, 3H), 2,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,43 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₁H₃₀Cl₂N₇O₅ [M + H]⁺ 650,2; se halló 650,0.

Ejemplo**11:**

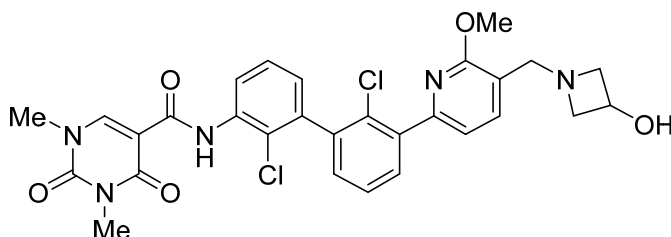
***N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0130] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y azetidin-3-ol utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 – 8,50 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,11 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,81 – 4,63 (m, 3H), 4,42 – 4,27 (m, 2H), 4,12 (m, 5H), 4,06 – 4,03 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,35 (m, 3H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₂₈H₂₇Cl₂N₆O₅ [M + H]⁺ 597,1; se halló 597,0.

Ejemplo**12:**

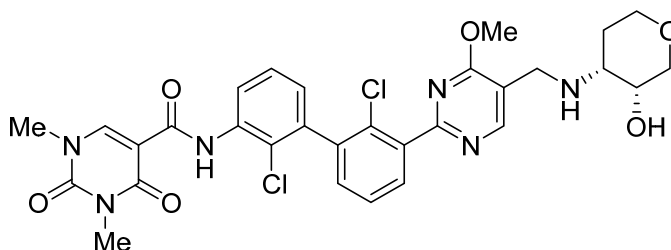
***N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0131] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y acetidin-3-ol utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,62 – 4,41 (m, 4H), 4,09 – 4,02 (m, 5H), 3,54 (s, 3H), 3,37 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 596,1; se halló 596,2.

Ejemplo**13:**

***N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-4-metoxipirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



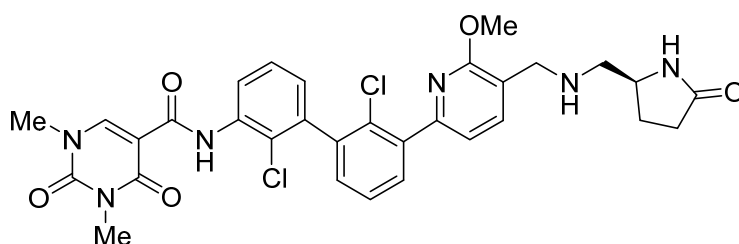
[0132] Paso a: A una mezcla de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (1,0 g, 1,9 mmol), 2-cloro-4-metoxipirimidin-5-carbaldehído (400 mg, 2,3 mmol), solución 2 M de K₂CO₃ (3 mL, 6 mmol) en *p*-dioxano (20 mL) se le agregó Pd(PF₃)₄ (260 mg, 0,22 mmol). La mezcla reactiva se desgasificó durante 5 minutos y se agitó a 80 °C durante 2 horas. El dioxano se eliminó de la mezcla reactiva a presión reducida y el residuo se extrajo en una mezcla de cloroformo y agua. Los contenidos se filtraron y el filtrado se evaporó y secó para obtener *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-4-metoxipirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₂₅H₂₀Cl₂N₂O₅ [M + H]⁺ 540,0; se halló 540,1.

[0133] Paso b: A una suspensión agitada de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-4-metoxipirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (39 mg, 0,07 mmol) y (3*R*,4*R*)-aminooxan-3-ol clorhidrato (47 mg, 0,3 mmol) en MeOH al 20% en volumen en DCM se le agregó Et₃N (43 μ L, 0,31 mmol). Tras agitar durante 5 minutos, se agregó Na(OAc)₃BH (78 mg, 0,37 mmol) a la mezcla reactiva. Se agregó una parte adicional de Na(OAc)₃BH (82 mg, 0,39 mmol) y el contenido se agitó durante otras 15 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de *p*-dioxano, DMSO, TFA y agua; luego, se filtró. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-4-metoxipirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,41 – 3,23 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,08 – 3,96 (m, 3H), 3,62 – 3,52 (m, 5H), 3,52 – 3,43 (m, 1H), 3,38

(s, 3H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 1,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 12,4 Hz, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{30}H_{31}Cl_2N_6O_6$ $[M + H]^+$ 641,2; se halló 641,0.

Ejemplo**14:**

(S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



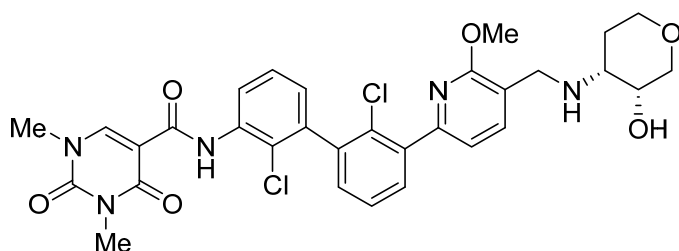
[0134] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y

(S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener

(S)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,14 – 4,01 (m, 4H), 3,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 3,39 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 3,30 – 3,20 (m, 3H), 2,40 (dd, $J = 11,8, 11,1$ Hz, 2H), 2,03 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 1,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{31}Cl_2N_6O_5$ $[M + H]^+$ 637,2; se halló 637,2.

Ejemplo**15:**

***N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

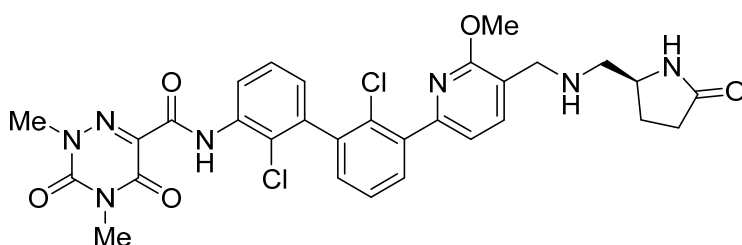


[0135] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2*H*-piran-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 3H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,12 – 3,93 (m, 6H), 3,62 – 3,42 (m, 6H), 3,39 (s, 3H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 1,87 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₁H₃₂Cl₂N₅O₆ [*M* + *H*]⁺ 640,2; se halló 640,5.

Ejemplo

16:

(*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,4-dimetil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxamida



[0136] Paso a: A una mezcla de ácido 2,4-dimetil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carboxílico (200 mg,

1,1 mmol), 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (350 mg, 1,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,35 mL, 2,0 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó (1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato (600 mg, 1,6 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener *N*-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,4-dimetil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

[0137] Paso b: A una mezcla de *N*-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,4-dimetil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol), 6-(3-bromo-2-clorofenil)-2-metoxinicotinaldehído (70 mg, 0,21 mmol) y solución 2 M de K₂CO₃ (1 mL, 2 mmol) en dioxano (4 mL) se le agregó complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (39 mg, 0,05 mmol). La mezcla reactiva se desgasificó y agitó en atmósfera de N₂ a 90 °C durante 1 hora. El contenido se diluyó con EtOAc y agua, la fase orgánica se recogió y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice para obtener *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,4-dimetil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxamida. MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₂₅H₂₀Cl₂N₅O₅ [*M* + *H*]⁺ 640,1; se halló 639,7.

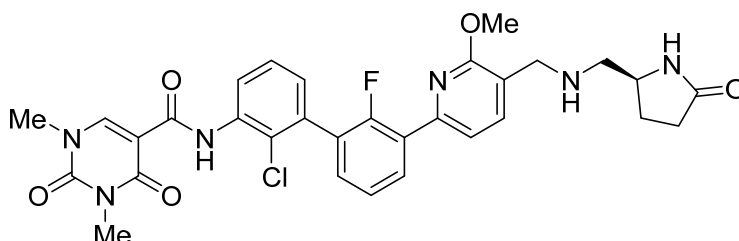
[0138] Paso c: A una mezcla de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,4-dimetil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxamida (94 mg, 0,17 mmol) y (*S*)-5-aminometilpirrolidin-2-ona clorhidrato (51 mg, 0,34 mmol) en MeOH al 20% en volumen en DCM se le agregó Et₃N (47 μL, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se agregó Na(OAc)₃BH (116 mg,

0,55 mmol). Tras agitar durante 25 minutos, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en dioxano, MeCN, agua y TFA; luego, se filtró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2,4-dimetil-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,68 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 2,48 – 2,34 (m, 3H), 1,97 – 1,87 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para C₃₀H₃₀Cl₂N₇O₅ [M + H]⁺ 638,2; se halló 638,5.

Ejemplo

17:

(S)-N-(2-cloro-2'-fluoro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

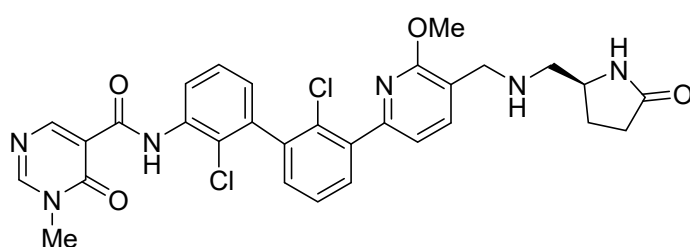


[0139] El compuesto se preparó a partir de N-(2-cloro-2'-fluoro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (S)-5-aminometilpirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-N-(2-cloro-2'-fluoro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz,

1H), 7,46 – 7,39 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,09 – 4,00 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 2,52 – 2,28 (m, 3H), 1,99 – 1,90 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{31}ClFN_6O_5$ $[M + H]^+$ 621,2, se halló 621,5.

Ejemplo**18:**

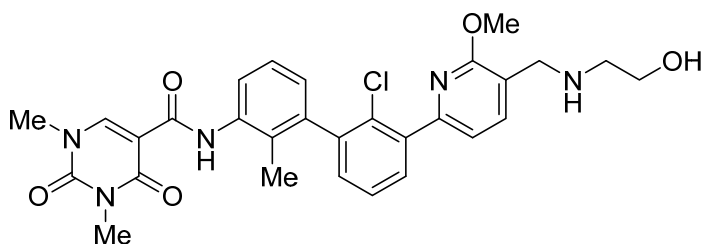
(S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamid
a



[0140] El compuesto se preparó a partir de N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida y (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,94 – 11,89 (m, 1H), 8,94 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 – 8,55 (m, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,56 – 7,35 (m, 4H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,13 – 3,99 (m, 4H), 3,65 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 3,29 (d, $J = 19,8$ Hz, 3H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 1,92 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{30}H_{29}Cl_2N_6O_4$ $[M + H]^+$ 607,2; se halló 607,1.

Ejemplo**19:**

N-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hidroxietil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

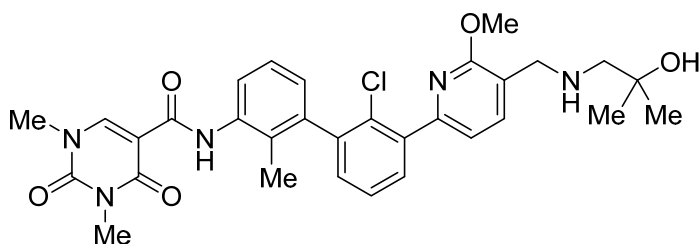


[0141] Una mezcla de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (50 mg, 0,096 mmol), 2-aminoetan-1-ol (40 mg, 0,65 mmol) y AcOH (50 mg, 0,83 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le agregó NaBH(OAc)₃ (61 mg, 0,29 mmol). Después de 2 horas, la reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,16 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,20 (d, *J* = 4,8, 4,8 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₂₉H₃₁ClN₅O₅ [M + H]⁺ 564,2; se halló 564,5.

Ejemplo

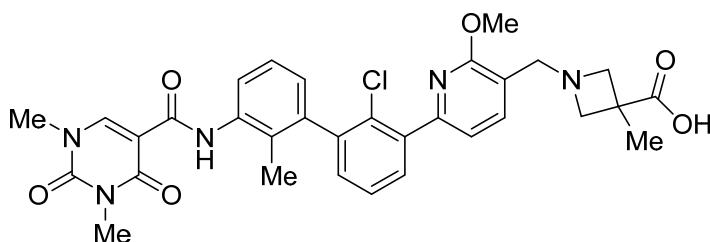
20:

***N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0142] Una mezcla de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (50 mg, 0,096 mmol), 1-amino-2-metilpropan-2-ol (50 mg, 0,56 mmol) y AcOH (50 mg, 0,83 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le agregó NaBH(OAc)₃ (70 mg, 0,33 mmol). Después de 1 horas, la reacción se desactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 2H), 7,30 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (s, 6H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₁H₃₅ClN₅O₅ [M + H]⁺ 592,2; se halló 592,5.

Ejemplo 21: ácido 1-((6-(2-cloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metilazetidín-3-carboxílico

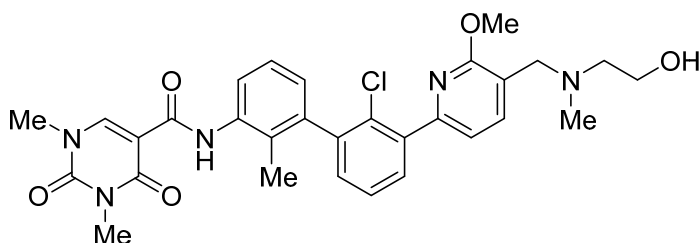


[0143] Una mezcla de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (50 mg, 0,096 mmol), ácido 3-metilazetidín-3-carboxílico (30 mg, 0,26 mmol) y AcOH (30 mg, 0,50 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla se le agregó NaBH(OAc)₃ (70 mg, 0,33 mmol). Tras agitar durante 30 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 2 gotas de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 1-((6-(2-cloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metilazetidín-3-carboxílico. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,16 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,30 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,56 – 4,50 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,61 (s, 3H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₂H₃₃ClN₅O₆ [M + H]⁺ 618,2; se halló 618,6.

Ejemplo

22:

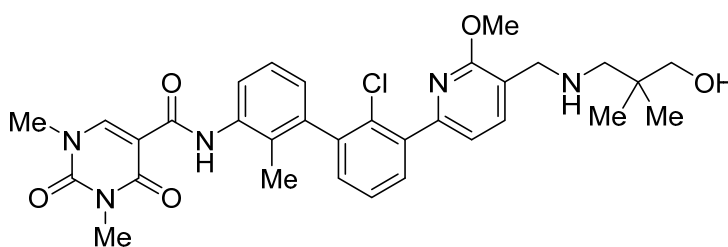
***N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0144] Una mezcla de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (50 mg, 0,096 mmol), 2-(metilamino)etan-1-ol (40 mg, 0,53 mmol) y AcOH (30 mg, 0,50 mmol) en DCM (2 mL) y EtOH (1 mL) se calentó a 60 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH₃CN (25 mg, 0,40 mmol). Tras agitar durante 30 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 1 gota de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,14 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₀H₃₃ClN₅O₅ [M + H]⁺ 578,2; se halló 578,5.

Ejemplo**23:**

***N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

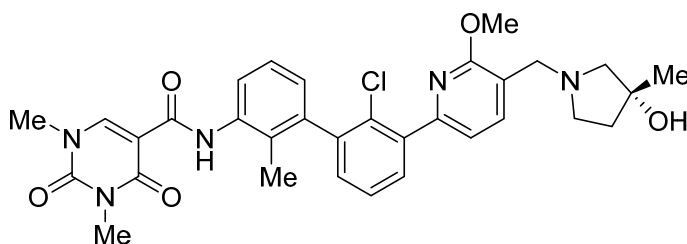


[0145] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol utilizando un procedimiento similar al **Ejemplo 1**.

El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 7,03 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 0,94 (s, 6H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 606,2; se halló 606,6.

Ejemplo**24:**

(*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

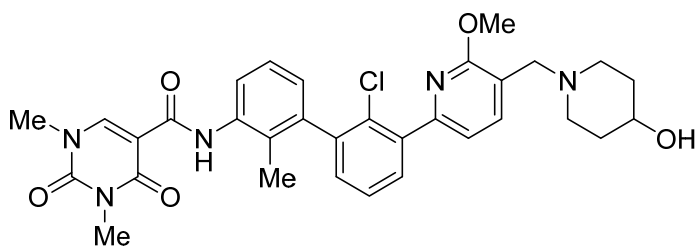


[0146] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (3*R*)-3-metilpirrolidin-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice para obtener (*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 – 3,80 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,09 – 3,00 (m, 1H), 2,88 – 2,69 (m, 3H), 2,14 (s, 3H),

1,96 – 1,89 (m, 2H), 1,37 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{32}H_{35}ClN_5O_5$ [$M + H$]⁺ 604,2; se halló 604,5.

Ejemplo**25:**

***N*-(2'-cloro-3'-(5-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

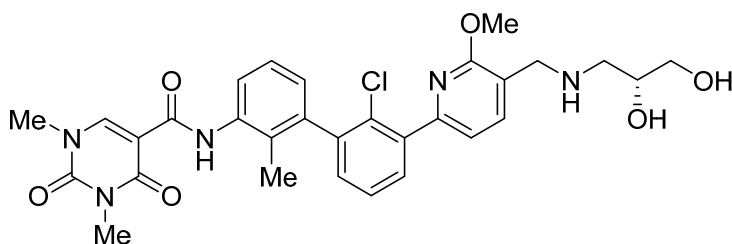


[0147] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y piperidin-4-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,00 – 6,98 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 – 3,45 (m, 6H), 3,27 (s, 3H), 2,73 – 2,69 (m, 2H), 2,14 – 2,09 (m, 5H), 1,74 – 1,70 (m, 2H), 1,47 – 1,37 (m, 2H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{32}H_{35}ClN_5O_5$ [$M + H$]⁺ 604,2; se halló 604,5.

Ejemplo**26:**

***(R)*-N-(2'-cloro-3'-(5-(((2,3-dihidroxipropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



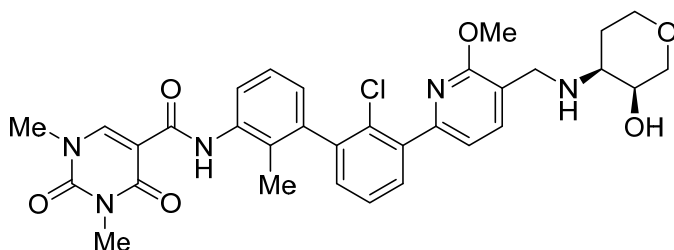
[0148] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (*R*)-3-amino-1,2-propanodiol utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice para obtener

(*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2,3-dihidroxiopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 – 3,83 (m, 2H), 3,83 – 3,76 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,54 – 3,50 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,86 – 2,79 (m, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 2,14 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 594,2; se halló 594,3.

Ejemplo

27:

N-(2'-cloro-3'-(5-(((3*S*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

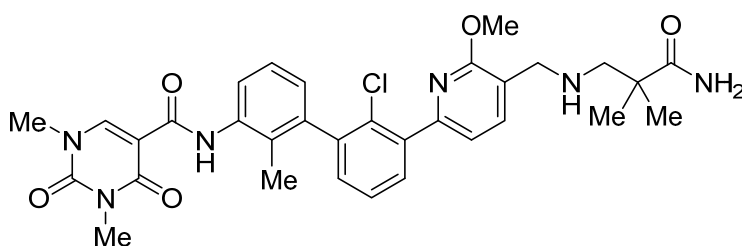


[0149] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,

4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y
 (3*S*,4*S*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-((((3*S*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 6,99 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,79 – 3,61 (m, 5H), 3,55 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,58 – 1,50 (m, 1H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₂H₃₄ClN₅O₆ [M + H]⁺ 620,2; se halló 620,2.

Ejemplo**28:**

***N*-(3'-(5-(((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



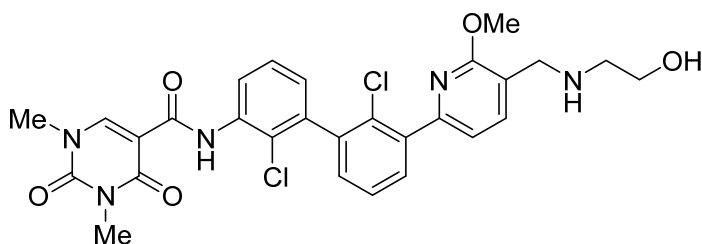
[0150] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y 3-amino-2,2-dimetilpropanamida utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener

N-(3'-(5-(((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 1H), 7,86

(d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 3H), 7,02 – 7,00 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,35 (s, 6H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{32}H_{36}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 619,2; se halló 619,5.

Ejemplo**29:**

***N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2-hidroxietil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**[0151]**

Una

mezcla

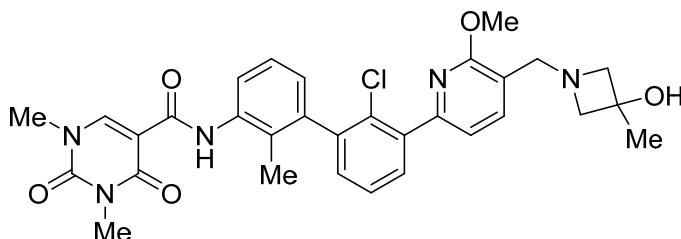
de

N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (42 mg, 0,078 mmol), 2-aminoetan-1-ol (15 mg, 0,25 mmol) y AcOH (32 mg, 0,53 mmol) en DCM (1,5 mL) y EtOH (0,75 mL) se calentó a 60 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se le agregó $NaBH_3CN$ (25 mg, 0,40 mmol). Tras agitar durante 15 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 1 gota de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2-hidroxietil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 – 8,50 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 7,09 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,85 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{28}H_{28}Cl_2N_5O_5$ $[M + H]^+$ 584,1; se halló 584,4.

Ejemplo**30:**

***N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-**

metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

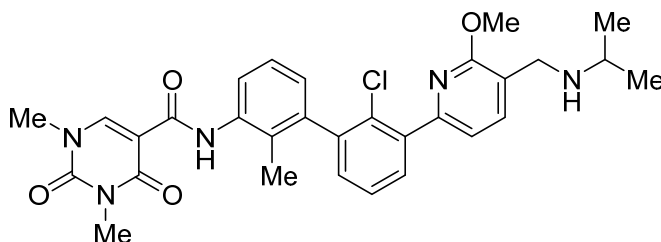


[0152] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y 3-metilazetidín-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 2H), 7,43 – 7,21 (m, 4H), 7,03 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (m, 5H), 3,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 590,2; se halló 590,5.

Ejemplo

31:

***N*-(2'-cloro-3'-(5-((isopropilamino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

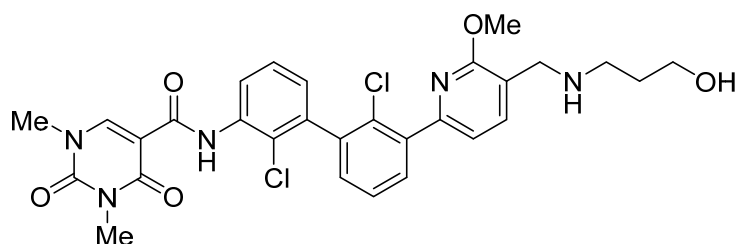


[0153] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida e isopropilamina clorhidrato

utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-((isopropilamino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,13 – 8,11 (m, 1H), 7,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 3H), 7,01 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 6H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 562,2; se halló 562,5.

Ejemplo**32:**

***N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3-hidroxiopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

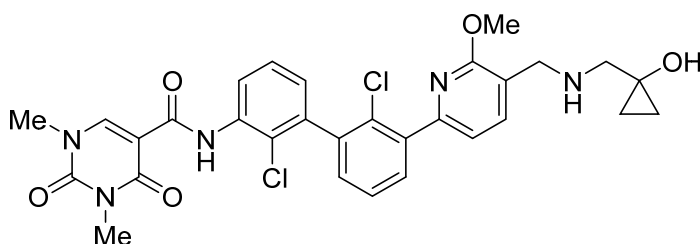


[0154] Una mezcla de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (42 mg, 0,078 mmol), 1-(aminometil)ciclopropan-1-ol (40 mg, 0,46 mmol) y AcOH (32 mg, 0,53 mmol) en DCM (1,5 mL) y EtOH (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 0,5 horas. El contenido se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH_3CN (25 mg, 0,40 mmol). Tras agitar durante 5 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 1 gota de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3-hidroxiopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 – 8,50 (m, 1H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,42

– 7,33 (m, 3H), 7,08 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,95 (m, 2H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{29}H_{30}Cl_2N_5O_5$ $[M + H]^+$ 598,2; se halló 598,2.

Ejemplo**33:**

***N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((1-hidroxiciclopropil)metil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**[0155]**

Una

mezcla

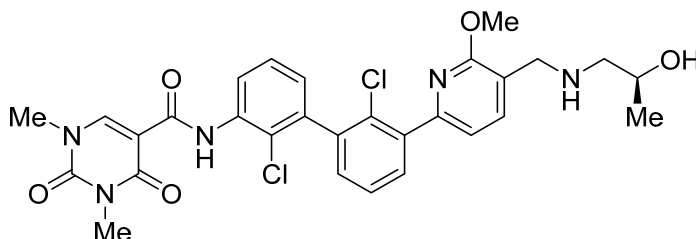
de

N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (42 mg, 0,078 mmol), 1-(aminometil)ciclopropan-1-ol (40 mg, 0,46 mmol) y AcOH (32 mg, 0,53 mmol) en DCM (1,5 mL) y EtOH (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 0,5 horas. El contenido se enfrió a 0 °C y se agregó $NaBH_3CN$ (25 mg, 0,40 mmol). Tras agitar durante 5 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 1 gota de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((1-hidroxiciclopropil)metil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 – 8,51 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 0,91 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 0,73 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{30}H_{30}Cl_2N_5O_5$ $[M + H]^+$ 610,2; se halló 610,1.

Ejemplo**34:**

***(S)*-N-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2-hidroxipropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-**

[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



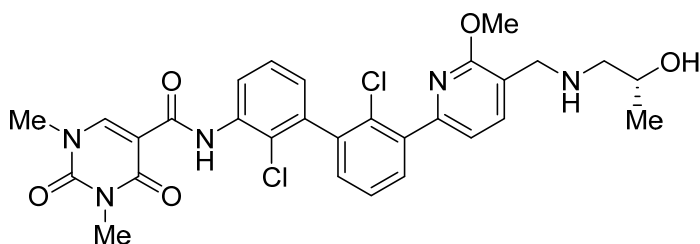
[0156] Una mezcla de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (45 mg, 0,083 mmol), (S)-1-aminopropan-2-ol (30 mg, 0,40 mmol) y AcOH (27 mg, 0,45 mmol) en DCM (1,5 mL) y EtOH (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 0,5 horas. El contenido se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH₃CN (20 mg, 0,32 mmol). Tras agitar durante 5 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 1 gota de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2-hidroxiopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 3H), 7,10 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,13 (dd, *J* = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₂₉H₃₀Cl₂N₅O₅ [M + H]⁺ 598,2; se halló 598,5.

Ejemplo

35:

(R)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2-hidroxiopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

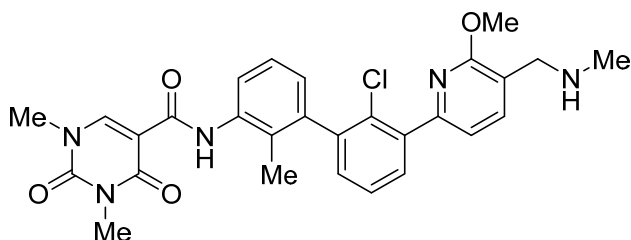


[0157] Una mezcla de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (42 mg, 0,078 mmol), (*R*)-1-aminopropan-2-ol (20 mg, 0,27 mmol) y AcOH (27 mg, 0,45 mmol) en DCM (1,5 mL) y EtOH (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 0,5 horas. El contenido se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH₃CN (20 mg, 0,32 mmol). Tras agitar durante 5 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 1 gota de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2-hidroxiopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 3H), 7,09 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,11 (dd, *J* = 12,4, 3,2 Hz, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₂₉H₃₀Cl₂N₅O₅ [*M* + *H*]⁺ 598,2; se halló 598,5.

Ejemplo

36:

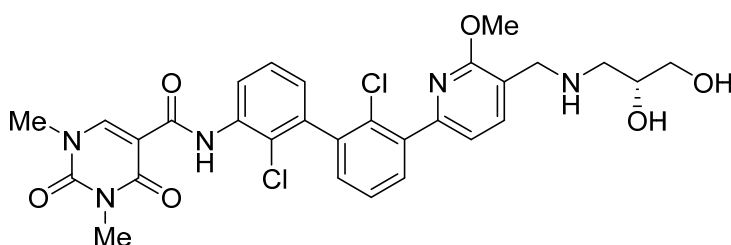
***N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((metilamino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0158] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y metilamina clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((metilamino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 6,99 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,20 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 534,2; se halló 534,1.

Ejemplo**37:**

(*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2,3-dihidroxiopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0159] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (*R*)-3-amino-1,2-propanodiol utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener

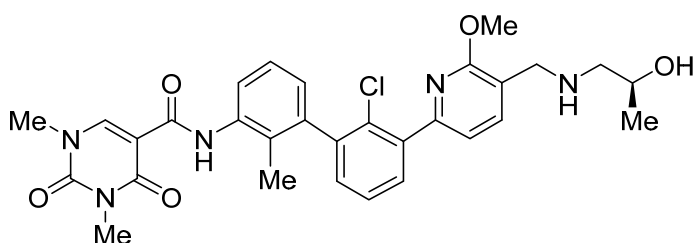
(*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((2,3-dihidroxiopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (dd, $J = 8,4$,

1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{29}H_{30}Cl_2N_5O_6$ $[M + H]^+$ 614,2; se halló 614,5.

Ejemplo**38:**

(S)-N-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hidroxiopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

**[0160]**

Una

mezcla

de

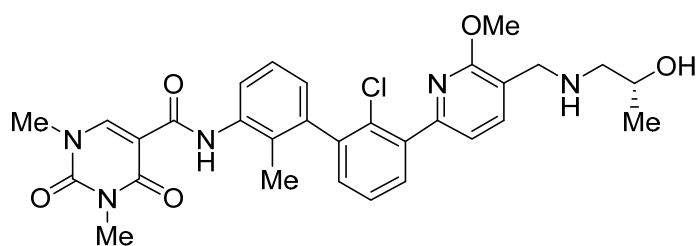
N-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (45 mg, 0,086 mmol), (S)-1-aminopropan-2-ol (20 mg, 0,27 mmol) y HOAc (27 mg, 0,45 mmol) en DCM (1,5 mL) y EtOH (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 0,5 horas. El contenido se enfrió a 0 °C y se agregó $NaBH_3CN$ (20 mg, 0,32 mmol). Tras agitar durante 10 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 1 gota de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-N-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hidroxiopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (dd, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 13,2, 3,2$ Hz, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,24 (d,

$J = 6,4 \text{ Hz}$, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 578,2; se halló 578,5.

Ejemplo**39:**

(*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hidroxipropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

**[0161]**

Una

mezcla

de

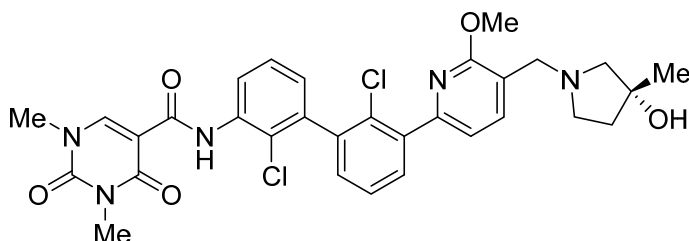
N-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (45 mg, 0,086 mmol), (*R*)-1-aminopropan-2-ol (20 mg, 0,27 mmol) y AcOH (27 mg, 0,45 mmol) en DCM (1,5 mL) y EtOH (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 0,5 horas. El contenido se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH_3CN (20 mg, 0,32 mmol). Tras agitar durante 10 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 1 gota de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((2-hidroxipropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (dd, $J = 6,8$, 6,8 Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,0$, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,6$, 7,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,2$, 1,6 Hz, 2H), 7,29 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 12,4$, 3,2 Hz, 1H), 2,94 – 2,87 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 578,2; se halló 578,5.

Ejemplo**40:**

(*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-6-metoxipirid

in-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

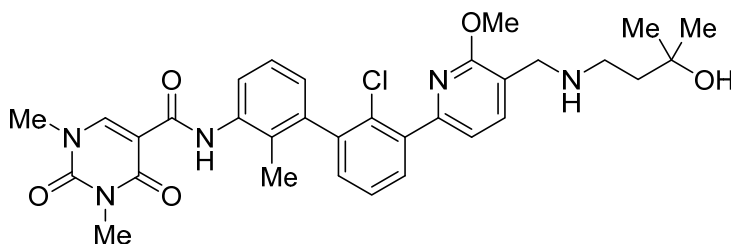


[0162] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (3*R*)-3-metilpirrolidin-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice para obtener (*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,54 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,66 – 3,53 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,47 – 3,36 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,27 – 3,11 (m, 2H), 2,14 – 2,03 (m, 2H), 1,43 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 624,2; se halló 624,5.

Ejemplo

41:

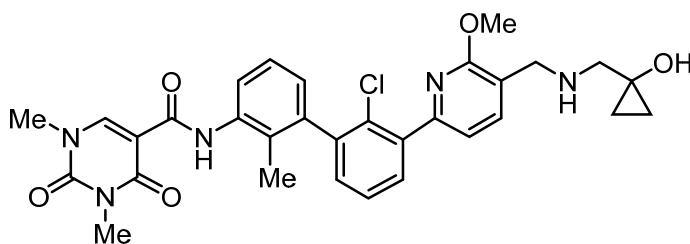
***N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0163] Una mezcla de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (50 mg, 0,096 mmol), 4-amino-2-metilbutan-2-ol (20 mg, 0,19 mmol) y AcOH (22 mg, 0,37 mmol) en DCM (1,5 mL) y EtOH (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 0,5 horas. El contenido se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH₃CN (25 mg, 0,40 mmol). Tras agitar durante 10 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 1 gota de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,26 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₂H₃₇ClN₅O₅ [M + H]⁺ 606,2; se halló 606,6.

Ejemplo**42:**

***N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1-hidrox ciclopropil)metil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



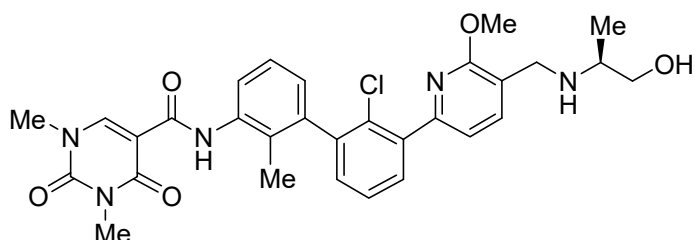
[0164] Una mezcla de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (45 mg, 0,086 mmol), 1-(aminometil)ciclopropan-1-ol (25 mg, 0,29 mmol) y AcOH (22 mg, 0,37 mmol) en DCM (1,5 mL) y EtOH (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 0,5 horas. El

contenido se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH₃CN (25 mg, 0,40 mmol). Tras agitar durante 10 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 1 gota de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1-hidroxipropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,17 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 0,91 (dd, *J* = 6,4, 6,4 Hz, 2H), 0,73 (dd, *J* = 6,2, 6,2 Hz, 2H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₁H₃₃ClN₅O₅ [M + H]⁺ 590,2; se halló 590,5.

Ejemplo

43:

(*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1-hidroxipropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

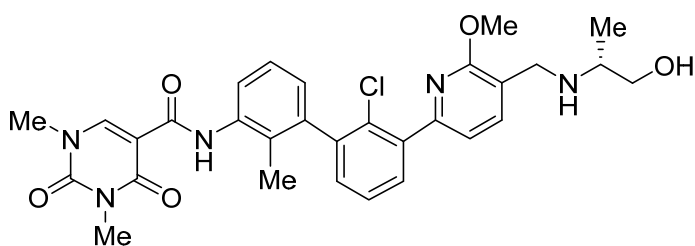


[0165] Una mezcla de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (45 mg, 0,086 mmol), *L*-alaninol (30 mg, 0,40 mmol) y AcOH (27 mg, 0,45 mmol) en DCM (1,5 mL) y EtOH (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 0,5 horas. El contenido se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH₃CN (30 mg, 0,48 mmol). Tras agitar durante 15 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 1 gota de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1-hidroxipropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxam

ida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,14 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (dd, $J = 7,4$, 7,4 Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,6$, 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,86 (dd, $J = 12,0$, 4,0 Hz, 1H), 3,66 – 3,60 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,44 – 3,36 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 578,2; se halló 578,5.

Ejemplo**44:**

(*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1-hidroxiopropan-2-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

**[0166]**

Una

mezcla

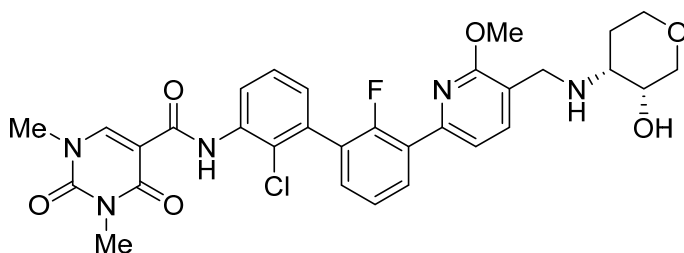
de

N-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (45 mg, 0,086 mmol), *D*-alaninol (30 mg, 0,40 mmol) y AcOH (27 mg, 0,45 mmol) en DCM (1,5 mL) y EtOH (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 0,5 horas. El contenido se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH_3CN (30 mg, 0,48 mmol). Tras agitar durante 15 minutos a 0 °C, la reacción se desactivó con 1 gota de agua. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (*R*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1-hidroxiopropan-2-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,13 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,6$, 7,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (dd, $J = 8,0$, 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,86 (dd, $J = 12,0$, 4,0 Hz, 1H), 3,66 – 3,60

(m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,43 – 3,36 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{30}H_{33}ClN_5O_5$ $[M + H]^+$ 578,2; se halló 578,5.

Ejemplo**45:**

***N*-(2-cloro-2'-fluoro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

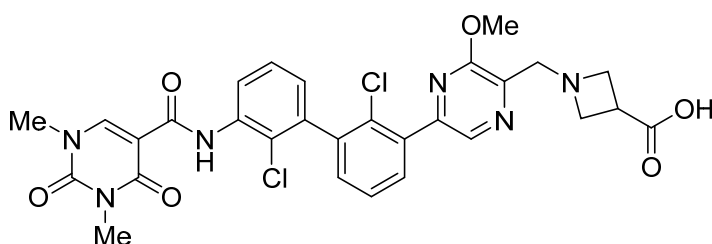


[0167] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2-cloro-2'-fluoro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (3*R*,4*R*)-4-aminooxan-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2-cloro-2'-fluoro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 3H), 7,18 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,07 – 3,94 (m, 3H), 3,59 – 3,42 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{32}ClFN_5O_6$ $[M + H]^+$ 624,2, se halló 624,5.

Ejemplo**46:**

***N*-(2'-cloro-3'-(5-(((1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

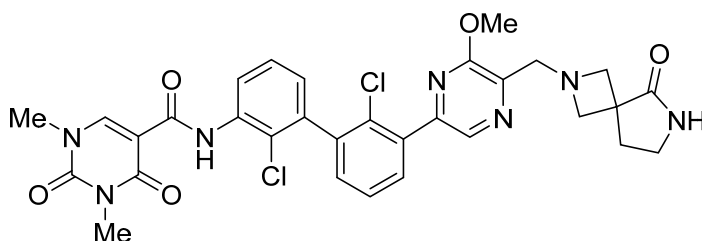
Ejemplo 47: ácido 1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico



[0169] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y ácido azetidin-3-carboxílico clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado

ácido 1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)azetidin-3-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,70 – 4,55 (bs, 2H), 4,50 – 4,35 (bs, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,78 (bs, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 625,1; se halló 625,0.

Ejemplo 48: *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((5-oxo-2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-yl)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

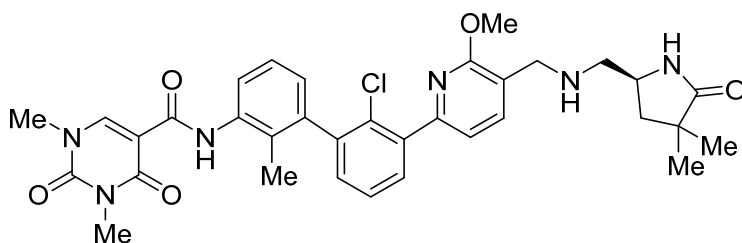


[0170] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y 2,6-diazaespiro[3,4]octan-5-ona tosilato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((5-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-2-il)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,56 (d, $J =$

8,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,71 (bs, 1H), 4,47 (bs, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,41 – 3,29 (bs, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,58 (bs, 2H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{30}Cl_2N_7O_5$ $[M + H]^+$ 650,2; se halló 650,0.

Ejemplo**49:**

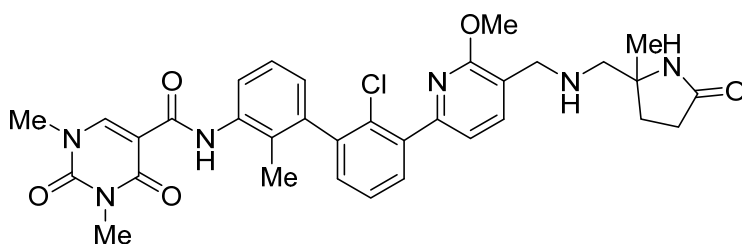
(S)-N-(2'-cloro-3'-(5-(((4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0171] El compuesto se preparó a partir de N-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (S)-5-(aminometil)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-N-(2'-cloro-3'-(5-(((4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,75 – 3,63 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,81 (dd, $J = 12,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,51 (dd, $J = 12,0, 8,9$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (dd, $J = 12,8, 6,9$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 5,3$ Hz, 6H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{34}H_{38}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 645,2; se halló 645,6.

Ejemplo**50:**

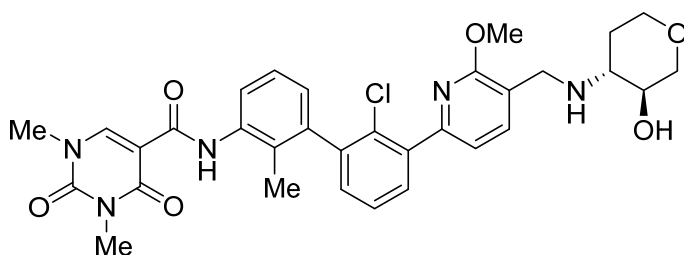
***N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((2-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0172] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y 5-(aminometil)-5-metilpirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((2-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 – 3,75 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,67 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,54 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (ddd, $J = 12,7, 8,9, 7,6$ Hz, 1H), 1,85 (ddd, $J = 12,9, 8,3, 8,3$ Hz, 1H), 1,27 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 631,2; se halló 631,2.

Ejemplo**51:**

***N*-(2'-cloro-3'-(5-(((3*S*,4*R*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

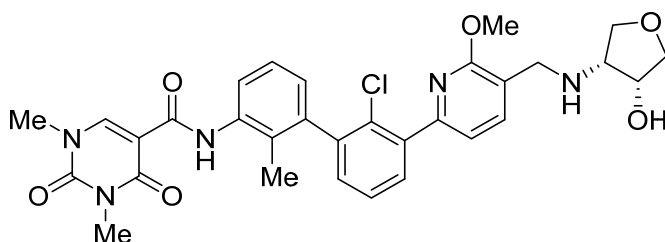


[0173] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (3*S*,4*R*)-4-aminotetrahydro-2*H*-piran-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-((((3*S*,4*R*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,89 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,10 – 3,92 (m, 6H), 3,75 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,51 – 3,36 (m, 6H), 3,17 (dd, *J* = 10,9, 9,8 Hz, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₂H₃₅ClN₅O₆ [M + H]⁺ 620,2; se halló 620,2.

Ejemplo

52:

***N*-(2'-cloro-3'-(5-((((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

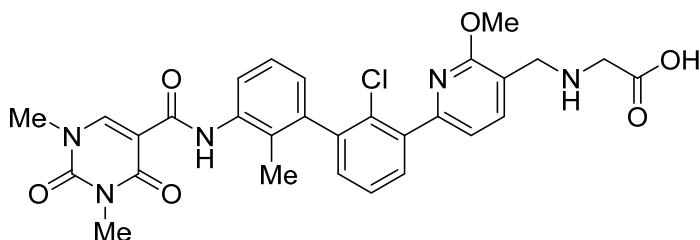


[0174] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,

4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y
 (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahidrofuran-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento
 similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC
 preparativa para obtener
N-(2'-cloro-3'-(5-((((3*R*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)amino)metil)-6-metoxipiri-
 din-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-
 -5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,19 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,11
 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,50
 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,60 –
 4,58 (m, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,07 – 4,01 (m, 1H), 3,97 – 3,83
 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para
 C₃₁H₃₃ClN₅O₆ [M + H]⁺ 606,2; se halló 606,5.

Ejemplo**53:**

((6-(2-cloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)glicina

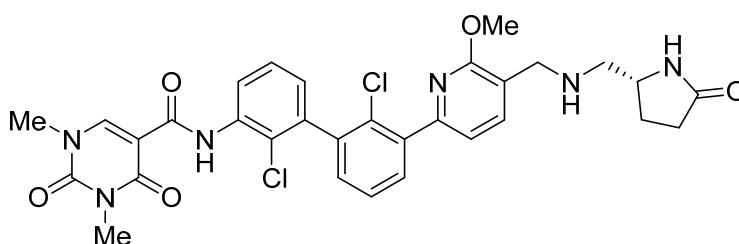


[0175] Una mezcla de
N-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,
 4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (50 mg, 0,096 mmol), glicina
 (30 mg, 0,04 mmol) y AcOH (75 mg, 1,3 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a
 temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla se le agregó NaBH(OAc)₃
 (70 mg, 0,33 mmol). Tras agitar 1 h a temperatura ambiente, el material crudo se
 purificó mediante HPLC preparativa para obtener
 ((6-(2-cloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-
 2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)glicina. ¹H NMR (400 MHz,
 CD₃OD) δ 11,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* =

7,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 2H), 7,29 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{29}H_{29}ClN_5O_6$ $[M + H]^+$ 578,2; se halló 578,5.

Ejemplo**54:**

(*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

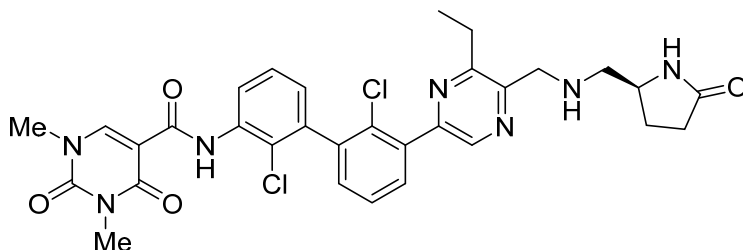


[0176] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (*R*)-5-aminometilpirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice. El material se trató con HCl 1 N en Et₂O (1 mL) y se trituró con MeCN (5 mL) para obtener (*R*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 4,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 4,14 – 4,03 (m, 4H), 3,56 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H), 3,39 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H), 3,26 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 1,98 – 1,88 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{31}Cl_2N_6O_5$ $[M + H]^+$ 637,2; se halló 637,5.

Ejemplo**55:**

(*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazi

n-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

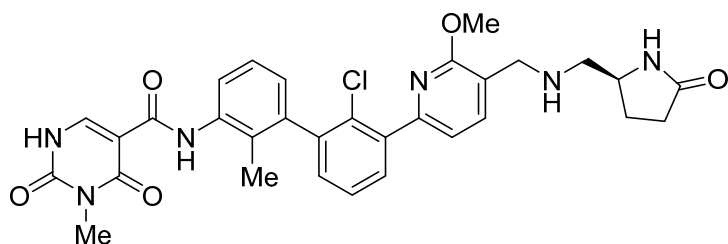


[0177] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-formilpirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (*S*)-5-aminometilpirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice, seguida de una HPLC preparativa, para obtener (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,73 – 4,58 (m, 2H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 3,42 – 3,27 (m, 5H), 2,95 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,50 – 2,35 (m, 3H), 2,02 – 1,94 (m, 1H), 1,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 636,2; se halló 636,2.

Ejemplo

56:

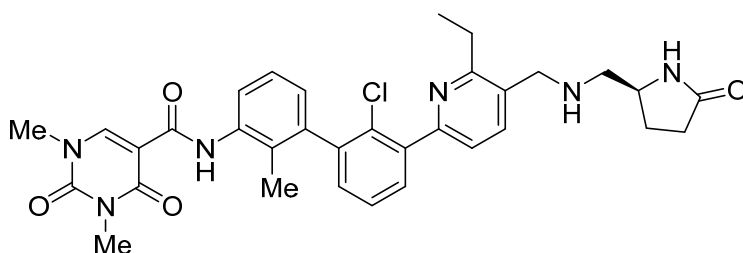
(*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0178] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (S)-5-aminometilpirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice, seguida de una HPLC preparativa, para obtener (S)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,17 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 2H), 4,13 – 4,00 (m, 4H), 3,39 – 3,22 (m, 5H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,96 – 1,88 (m, 1H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₁H₃₂ClN₆O₅ [*M* + H]⁺ 603,2; se halló 603,6.

Ejemplo**57:**

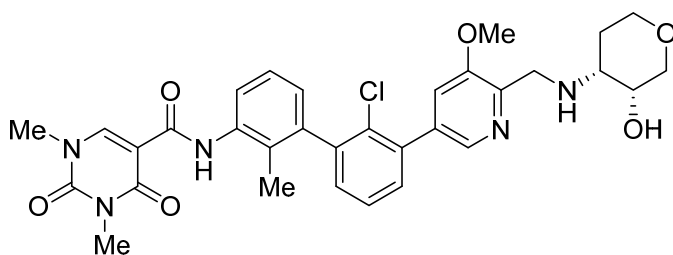
(S)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-etil-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0179] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(6-etil-5-formilpiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (S)-5-aminometilpirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice, seguida de una HPLC preparativa, para obtener

(S)-N-(2'-cloro-3'-(6-etil-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,50 – 4,42 (m, 2H), 4,09 – 4,02 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,42 – 3,31 (m, 5H), 3,01 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,48 – 2,35 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,5 Hz, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 615,2; se halló 615,6.

Ejemplo 58: N-(2'-cloro-3'-(6-(((3R,4R)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)amino)metil)-5-metoxipiridin-3-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida

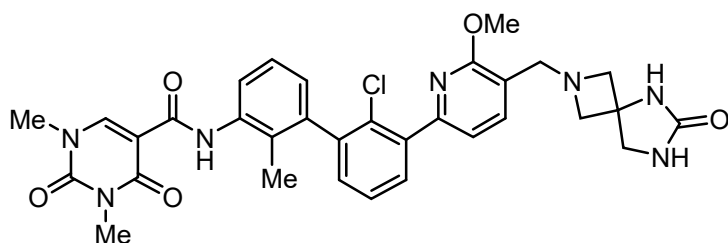


[0180] Una mezcla de N-(2'-cloro-3'-(6-formil-5-metoxipiridin-3-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (32 mg, 0,061 mmol), (3R,4R)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ol clorhidrato (20 mg, 0,13 mmol), Et_3N (75 mg, 0,74 mmol) y AcOH (150 mg, 2,5 mmol) en EtOH (1,5 mL) y DCM (1,5 mL) se calentó a 70 °C durante 0,5 horas. El contenido se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH_3CN (30 mg, 0,44 mmol). Tras agitar durante 5 minutos a 0 °C, la mezcla se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(2'-cloro-3'-(6-(((3R,4R)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)amino)metil)-5-metoxipiridin-3-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,33 (d, J =

1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,37 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,2, 8,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,08 – 3,94 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,62 – 3,54 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,96 – 1,88 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{32}H_{35}ClN_5O_6$ $[M + H]^+$ 620,2; se halló 620,2.

Ejemplo**59:**

***N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((6-oxo-2,5,7-triazaespiro[3,4]octan-2-il)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

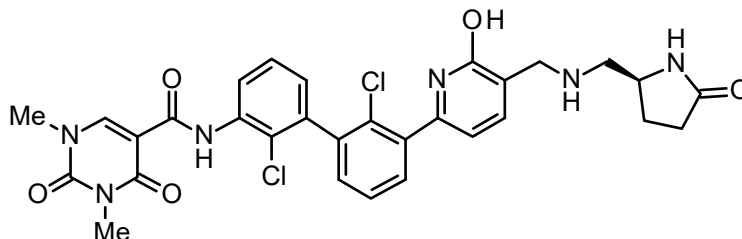


[0181] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y 2,5,7-triazaespiro[3,4]octan-6-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((6-oxo-2,5,7-triazaespiro[3,4]octan-2-il)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 2H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 3H), 6,99 – 6,92 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,56 – 3,43 (m, 9H), 3,27 (s, 3H), 3,14 – 3,12 (m, 2H), 2,09 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{32}H_{32}ClN_7O_5$ $[M + H]^+$ 630,2; se halló 630,2.

Ejemplo**60:**

***(S)*-(2,2'-dicloro-3'-(6-hidroxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)p**

iridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

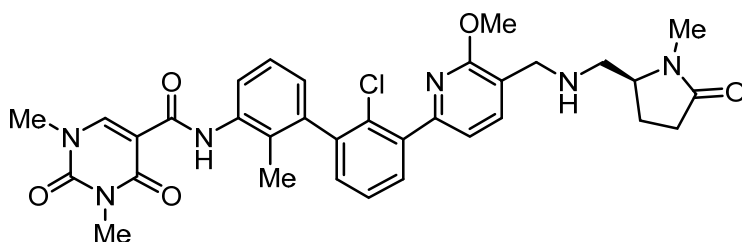


[0182] A una solución de (S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (50 mg, 0,078 mmol) en 2 mL de MeOH a 0 °C se le agregó lentamente una solución de ácido clorhídrico (0,5 mL, 37% en agua). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-hidroxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (ddd, J = 8,4, 2,4, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,59 – 7,36 (m, 4H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 6,46 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,53 – 4,38 (m, 2H), 3,89 – 3,85 (m, 1H), 3,79 – 3,68 (m, 1H), 3,64 – 3,56 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,57 – 2,54 (m, 2H), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para C₃₀H₂₉Cl₂N₆O₅ [M + H]⁺ 623,2; se halló 623,5.

Ejemplo

61:

(S)-N-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

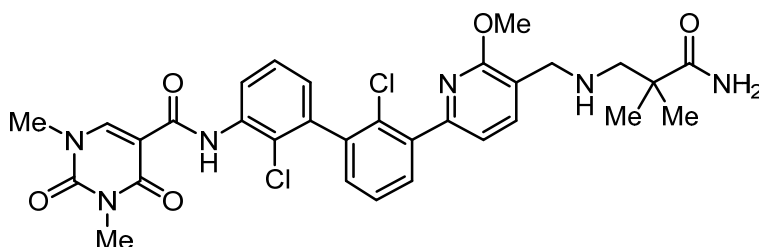


[0183] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (S)-5-(aminometil)-1-metilpirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((((1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 – 8,25 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,61 – 3,55 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,68 (s, 5H), 2,28 (ddd, J = 16,1, 9,9, 6,6 Hz, 1H), 2,20 – 1,98 (m, 5H), 1,91 – 1,79 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 631,2; se halló 631,2.

Ejemplo

62:

N-(3'-(5-(((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

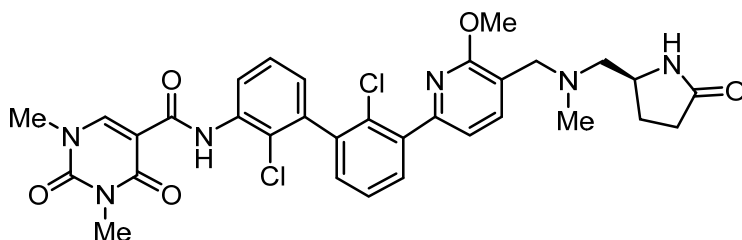


[0184] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-di

oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y
3-amino-2,2-dimetilpropanamida utilizando un procedimiento similar al paso d del
Ejemplo 1. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para
obtener

N-(3'-(5-(((3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2,2'-dicloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 3H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 1,34 (s, 6H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 639,2; se halló 639,2.

Ejemplo 63:
(S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((metil((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

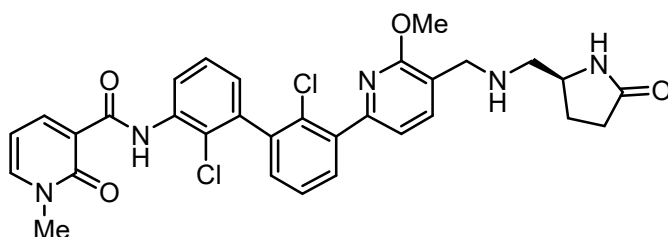


[0185] El compuesto se preparó a partir de
N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y
(S)-5-((metilamino)metil)pirrolidin-2-ona utilizando un procedimiento similar al
paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa
para obtener
(S)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((metil((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 – 7,66 (m, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 1H),

7,44 – 7,39 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,01 – 3,97 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,20 – 3,10 (m, 3H), 2,95 – 2,86 (m, 1H), 2,68 – 2,50 (m, 2H), 2,20 – 2,10 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{32}H_{33}Cl_2N_6O_5$ $[M + H]^+$ 651,2; se halló 651,1.

Ejemplo**64:**

(S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

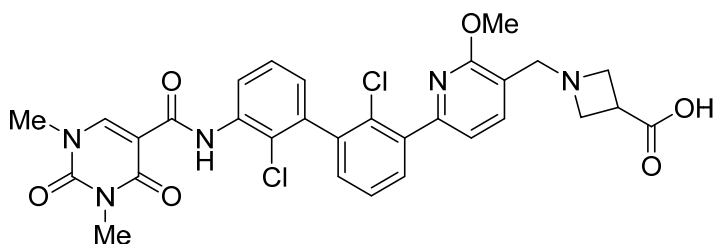


[0186] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida y (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 12,66 (s, 1H), 8,62 – 8,61 (m, 2H), 8,03 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,68 – 7,66 (m, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,07 – 4,02 (m, 4H), 3,71 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H), 3,29 – 3,25 (m, 2H), 2,48 – 2,35 (m, 3H), 1,98 – 1,89 (s, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{29}Cl_2N_5O_4$ $[M + H]^+$ 606,2; se halló 606,2.

Ejemplo**65:****ácido**

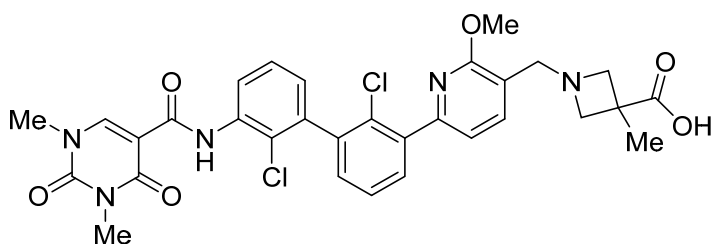
1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)azetidin-3-carboxílico

o



[0187] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y ácido azetidín-3-carboxílico utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)azetidina-3-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,57 – 8,49 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,53 – 7,50 (m, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,42 (d, $J = 8,9$ Hz, 4H), 4,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 3,79 – 3,65 (m, 1H), 3,56 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 3,39 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 624,1; se halló 624,1.

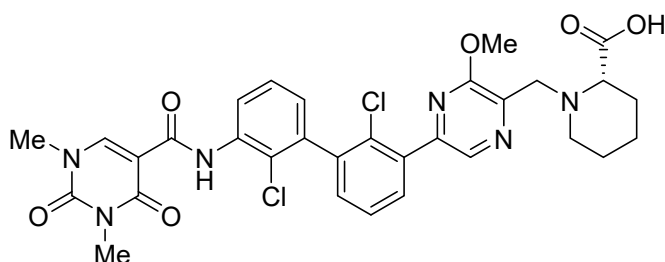
Ejemplo 66: ácido 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metilazetidín-3-carboxílico



[0188] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y ácido 3-metilazetidín-3-carboxílico utilizando un procedimiento similar al paso d del

Ejemplo 1. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metilazetidina-3-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,68 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 4,55 – 4,51 (m, 4H), 4,16 – 4,09 (m, 5H), 3,55 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,62 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 638,2; se halló 638,1.

Ejemplo **67:ácido**
(S)-1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)piperidin-2-carboxílico



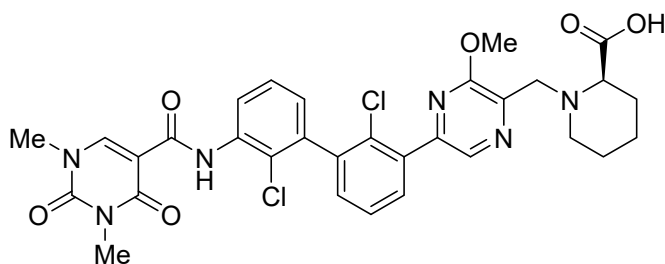
[0189] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y ácido (S)-piperidin-2-carboxílico utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido (S)-1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)piperidin-2-carboxílico.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 – 8,54 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,27 – 4,21 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,79 (d, $J =$

12,6 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,38 – 2,32 (m, 1H), 2,09 – 1,65 (m, 6H).

MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{31}Cl_2N_6O_6$ $[M + H]^+$ 653,2; se halló 653,1.

Ejemplo 68: **ácido**
(R)-1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)piperidin-2-carboxílico

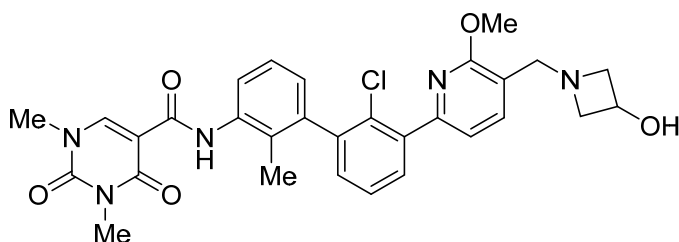


[0190] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y ácido (*R*)-piperidin-2-carboxílico utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el ácido (*R*)-1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)piperidin-2-carboxílico.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 – 8,54 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,59 – 7,56 (m, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,27 – 4,20 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,79 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,38 – 2,33 (m, 1H), 2,09 – 1,65 (m, 6H).

MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{31}Cl_2N_6O_6$ $[M + H]^+$ 653,2; se halló 653,2.

Ejemplo 69:
***N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0191] Paso a: A un matraz que contenía 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (15 g, 65 mmol) y 1,3-dibromo-2-clorobenceno (52,5 g, 194 mmol) en 375 mL de dioxano se le agregó solución 2 M de K_2CO_3 (110 mL) y complejo de $Pd(dppf)Cl_2$ con DCM (5,25 g, 6,4 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 10 minutos, luego se calentó a 90 °C durante 2 horas. La reacción desactivó con solución saturada de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3'-bromo-2'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina.

[0192] Paso b: A una solución de 3'-bromo-2'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina (7 g, 23,7 mmol) en 40 mL de dioxano se le agregó bispinacolato diboro (6,3 g, 24,9 mmol), a lo que le siguió KOAc (5,8 g, 59,1 mmol) y complejo de $Pd(dppf)Cl_2$ con DCM (1,93 g, 2,4 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 10 minutos, luego se calentó a 90 °C toda una noche. El contenido se filtró con Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2'-cloro-2-metil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-amin a. MS: Se calculó (ES) m/z para $C_{19}H_{24}BCINO_2$ $[M + H]^+$ 344,2; se halló 344,1.

[0193] Paso c: A una solución de 2'-cloro-2-metil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-amin a (6,4 g, 18,6 mmol) en 124 mL de DMF se le agregó ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (3,4 g, 18,6 mmol), DIPEA (4,9 mL, 27,9 mmol) y HATU (8,5 g, 22,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se agregó una cantidad adicional de ácido

1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (0,34 g, 0,99 mmol), DIPEA (0,49 mL, 2,8 mmol) y HATU (0,85g, 2,23 mmol). Tras agitar toda una noche, la reacción se desactivó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener *N*-(2'-cloro-2-metil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó (ES) *m/z* para C₂₆H₂₉BClN₃O₅ [M + H]⁺ 510,2; se halló 510,1.

[0194] Paso d: A una solución de *N*-(2'-cloro-2-metil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (4,2 g, 8,3 mmol) en 82,5 mL de dioxano se le agregó 6-cloro-2-metoxinicotinaldehído (1,4 g, 8,3 mmol), 2 M K₂CO₃ (14 mL) y Pd(PF₃)₄ (0,95 g, 0,82 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos, luego se calentó a 100 °C durante 2 horas. El contenido se filtró con Celite y las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa acuosa se lavó con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener

N-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₂₇H₂₄ClN₄O₅ [M + H]⁺ 519,1; se halló 519,0.

[0195] Paso e: A una solución de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol) en 3,2 mL de DCM y 1,5 mL de EtOH se le agregó azetidin-3-ol (17 mg, 0,23 mmol), Et₃N (0,07 mL, 0,5 mmol) y AcOH (0,04 mL, 0,70 mmol). La mezcla reactiva se calentó a 70 °C durante 1 h, luego se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH₃CN (18 mg,

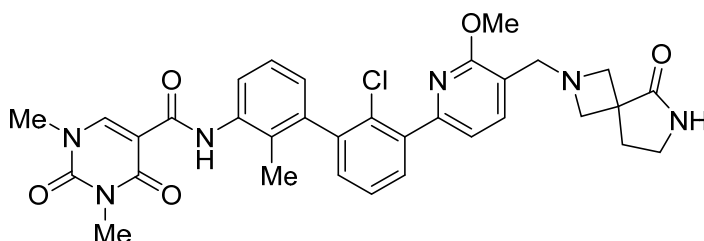
0,29 mmol) lentamente. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se desactivó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, seguida de una HPLC preparativa, para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,16 (m, 3H), 6,96 (dd, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 4,45 – 4,13 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (bs, 4H), 3,49 (s, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,01 (bs, 2H), 2,07 (s, 3H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₀H₃₁ClN₅O₅ [M + H]⁺ 576,2; se halló 576,0.

Ejemplo

70:

***N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((5-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-2-il)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



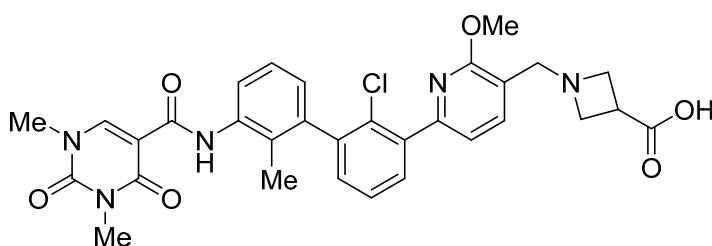
[0196] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y 2,6-diazaespiro[3,4]octan-5-ona utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener

N-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((5-oxo-2,6-diazaespiro[3,4]octan-2-il)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carb

oxamida. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,24 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,79 – 7,56 (m, 3H), 7,50 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,42 – 7,13 (m, 3H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,34 – 3,29 (m, 3H), 3,28 – 3,17 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,12 (s, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,07 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 629,2; se halló 629,0.

Ejemplo**71:****ácido**

1-((6-(2-cloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)azetidin-3-carboxílico

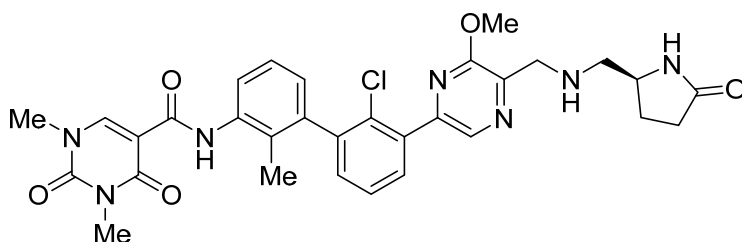


[0197] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y ácido azetidin-3-carboxílico utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 1-((6-(2-cloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)azetidin-3-carboxílico.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 3H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,37 (bs, 2H), 4,19 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 4H), 4,07 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 604,2; se halló 603,9.

Ejemplo**72:**

(S)-N-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0198] Paso a: A una solución de *N*-(2'-cloro-2-metil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (1,0 g, 2,0 mmol) en 20 mL de dioxano se le agregó 5-cloro-3-metoxipirazin-2-carbaldehído (0,42 g, 2,0 mmol), solución 2 M de K_2CO_3 (6,7 mL) y $Pd(PF_3)_4$ (0,23 g, 0,20 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 10 minutos, luego se calentó a 100 °C durante 1 hora. La reacción desactivó con H_2O y la capa acuosa se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó (ES) m/z para $C_{26}H_{23}ClN_5O_5$ $[M + H]^+$ 520,1; se halló 519,9.

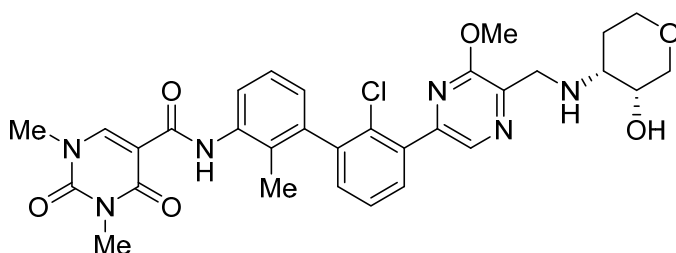
[0199] Paso b: A una solución de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol) en 3,2 mL de DCM y 1,5 mL de EtOH se le agregó (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (35 mg, 0,23 mmol), Et_3N (0,07 mL, 0,5 mmol) y AcOH (0,04 mL, 0,70 mmol). El contenido se calentó a 70 °C durante 1 h, luego se enfrió a 0 °C y se agregó $NaBH_3CN$ (18 mg, 0,29 mmol) lentamente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se desactivó con H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, seguida de una HPLC preparativa,

para obtener
 (S)-N-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirazin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3 H), 4,04 (s, 2H), 3,90 – 3,84 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,91 – 2,72 (m, 2H), 2,38 – 2,23 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,90 – 1,76 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_7\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 618,2; se halló 618,2.

Ejemplo

73:

N-(2'-cloro-3'-(5-(((3R,4R)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

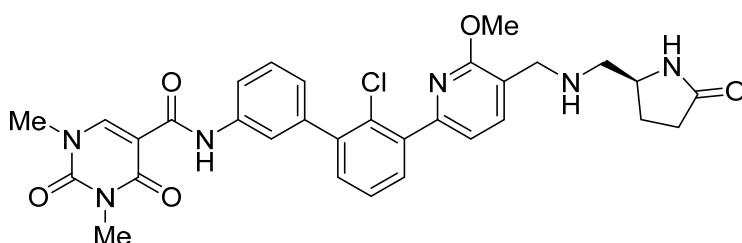


[0200] El compuesto se preparó a partir de N-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (3R,4R)-4-aminotetrahidro-2H-piran-3-ol utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(2'-cloro-3'-(5-(((3R,4R)-3-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipirazin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,06 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d,

$J = 7,6$ Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,06 – 3,93 (m, 1H), 3,87 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3 H), 3,76 – 3,69 (m, 1H), 3,68 – 3,60 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,38 – 3,28 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,85 – 2,79 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,58 – 1,50 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{34}ClN_6O_6$ $[M + H]^+$ 621,2; se halló 621,2.

Ejemplo**74:**

(S)-N-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0201] Paso a: A una solución de ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (3,0 g, 16,3 mmol) en 110 mL of DMF se le agregó 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,59 g, 16,3 mmol), DIPEA (4,33 mL, 24,8 mmol) y HATU (7,53 g, 19,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se desactivó con H_2O . El sólido se filtró, se lavó con H_2O y luego con heptano para obtener 1,3-dimetil-2,4-dioxo-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó (ES) m/z para $C_{19}H_{25}BN_3O_5$ $[M + H]^+$ 386,2; se halló 386,4.

[0202] Paso b: A una solución de 1,3-dimetil-2,4-dioxo-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (100 mg, 0,26 mmol) en 2 mL de THF y 2 mL de H_2O se le agregó 6-(3-bromo-2-clorofenil)-2-metoxinicotinaldehído (85 mg, 0,26 mmol), K_3PO_4 (137 mg, 0,65 mmol) y XFosPdG2 (20 mg, 0,03 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 durante 10 minutos y se agitó a

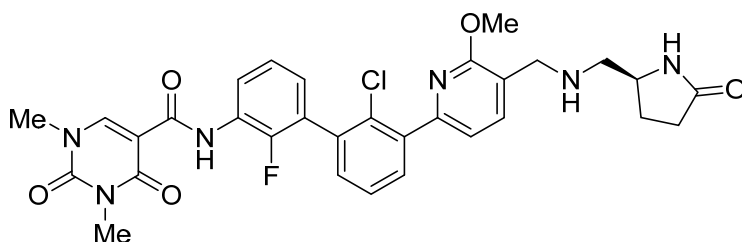
temperatura ambiente toda una noche. Los sólidos se filtraron y lavaron con EtOAc para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{26}H_{22}ClN_4O_5$ $[M + H]^+$ 505,1; se halló 505,4.

[0203] Paso c: A una solución de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (72 mg, 0,14 mmol) en 3,2 mL de DCM y 1 mL de EtOH se le agregó (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (25 mg, 0,17 mmol), Et_3N (0,06 mL, 0,43 mmol) y AcOH (0,04 mL, 0,70 mmol). El contenido se calentó a 70 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó $Na(OAc)_3BH$ (90 mg, 0,42 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 20 min., la reacción se desactivó con H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, seguida de una HPLC preparativa, para obtener (S)-*N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,12 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 2H), 7,74 – 7,60 (m, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 – 3,67 (bs, 2H), 3,66 – 3,58 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,30 – 3,28 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,53 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,22 – 1,97 (m, 3H), 1,81 – 1,58 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{32}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 603,2; se halló 603,5.

Ejemplo

75:

(S)-*N*-(2'-cloro-2-fluoro-3'-(6-metoxi-5-((((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0204] Paso a: A una solución de ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (1,62 g, 8,8 mmol) en 59 mL of DMF se le agregó 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,09 g, 8,8 mmol), DIPEA (2,3 mL, 13,2 mmol) y HATU (8,04 g, 21,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se desactivó con H₂O. El sólido se filtró, se lavó con H₂O y luego con heptano para obtener *N*-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó (ES) *m/z* para C₁₉H₂₄BN₃O₅ [M + H]⁺ 404,2; se halló 404,4.

[0205] Paso b: A una solución de *N*-(2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (100 mg, 0,26 mmol) en 1 mL de THF y 1 mL de H₂O se le agregó 6-(3-bromo-2-clorofenil)-2-metoxinicotinaldehído (81 mg, 0,25 mmol), K₃PO₄ (132 mg, 0,62 mmol) y XFosPdG2 (20 mg, 0,03 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los sólidos se filtraron y lavaron con EtOAc para obtener *N*-(2'-cloro-2-fluoro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₂₆H₂₁ClFN₄O₅ [M + H]⁺ 523,1, se halló 523,3.

[0206] Paso c: A una solución de *N*-(2'-cloro-2-fluoro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (83 mg, 0,16 mmol) en 1 mL de DCM y 1 mL de EtOH se le agregó (*S*)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (28 mg,

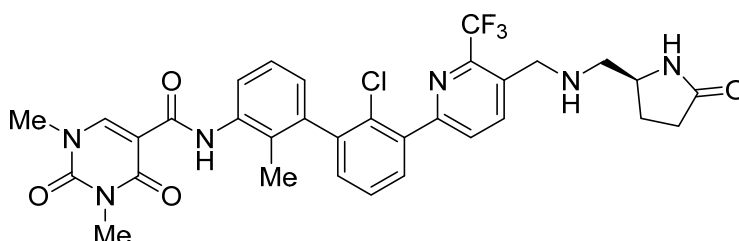
0,19 mmol), Et₃N (0,07 mL, 0,5 mmol) y AcOH (0,04 mL, 0,70 mmol). El contenido se calentó a 70 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó Na(OAc)₃BH (100 mg, 0,47 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se desactivó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, seguida de una HPLC preparativa, para obtener

(S)-N-(2'-cloro-2-fluoro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,46 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1 H), 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (bs, 2H), 3,66 – 3,57 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,30 – 3,28 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,18 – 2,00 (m, 3H), 1,71 – 1,62 (m, 1H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₁H₃₁ClFN₆O₅ [M + H]⁺ 621,2, se halló 621,5.

Ejemplo

76:

(S)-N-(2'-cloro-2-metil-3'-(5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0207] Paso a: A una solución de ácido (3-bromo-2-clorofenil)borónico (860 mg, 3,6 mmol) y 6-cloro-2-(trifluorometil)nicotinaldehído (650 mg, 3,1 mmol) en 25,5 mL de dioxano se le agregó 2 M K₂CO₃ (4,7 mL, 10,9 mmol) y Pd(PF₃)₄ (420 mg, 0,36 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos y se

agitó a 100 °C durante 2 horas. La reacción desactivó con H₂O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6-(3-bromo-2-clorofenil)-2-(trifluorometil)nicotinaldehído. MS: Se calculó (ES) m/z para C₁₃H₇BrClF₃NO [M + H]⁺ 363,9; se halló 364,2.

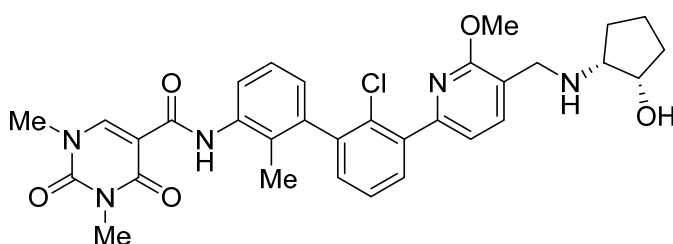
[0208] Paso b: A una solución de 1,3-dimetil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (270 mg, 0,68 mmol) en 10 mL de dioxano se le agregó 6-(3-bromo-2-clorofenil)-2-(trifluorometil)nicotinaldehído (250 mg, 0,69 mmol), solución 2 M de K₂CO₃ (1,2 mL, 2,4 mmol) y complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (170 mg, 0,21 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos, luego se calentó a 100 °C durante 1 hora. El contenido se filtró con Celite y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó (ES) m/z para C₂₇H₂₁ClF₃ N₄O₄ [M + H]⁺ 557,1; se halló 557,4.

[0209] Paso c: A una solución de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (100 mg, 0,18 mmol) en 1 mL de DCM y 1 mL de EtOH se le agregó (*S*)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona (40 mg, 0,27 mmol), Et₃N (0,09 mL, 0,65 mmol) y AcOH (0,06 mL, 1,0 mmol). El contenido se calentó a 70 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agregó Na(OAc)₃BH (114 mg, 0,54 mmol). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se agregó una cantidad adicional de Na(OAc)₃BH (114 mg, 0,54 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente toda una noche, el contenido se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para obtener

(S)-N-(2'-cloro-2-metil-3'-(5-((((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 1H), 4,06 (bs, 2H), 3,84 (dddd, $J = 6,5, 6,5, 6,5, 6,5$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,76 (dd, $J = 12,0, 4,8$ Hz, 1H), 2,69 (dd, $J = 12,0, 7,2$ Hz, 1H), 2,42 – 2,19 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,97 – 1,75 (m, 1H). MS: Se calculó (ES) m/z para $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 655,2; se halló 655,2.

Ejemplo**77:**

N-(2'-cloro-3'-(5-((((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

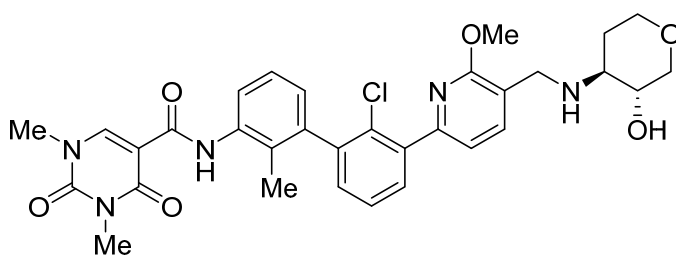


[0210] Paso a: A una solución agitada de N-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (52 mg, 0,1 mmol) y (1S,2R)-2-aminociclopentan-1-ol clorhidrato (28 mg, 0,2 mmol) en dicloroetano (2 mL) y EtOH (1 mL) se le agregó Et_3N (2 gotas) y AcOH (2 gotas). El contenido se agitó a 70 °C durante 1 h, luego se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH_3CN (13 mg, 0,2 mmol) lentamente. Tras agitar a 0 °C durante 10 minutos, la mezcla cruda se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(2'-cloro-3'-(5-((((1R,2S)-2-hidroxiciclopentil)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,89 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,25 – 8,18 (m,

1H), 7,66 – 7,55 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 7,03 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,87 – 3,73 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,90 – 1,70 (m, 4 H), 1,60 – 1,40 (m, 2H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{32}H_{35}ClN_5O_5$ $[M + H]^+$ 604,2; se halló 604,5.

Ejemplo**78:**

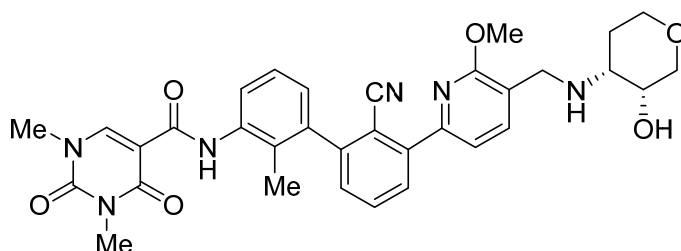
***N*-(2'-cloro-3'-(5-((((3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0211] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (3*R*,4*S*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-((((3*R*,4*S*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 3H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,53 – 3,35 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,90 – 1,70 (bs, 1H), 1,54 – 1,43 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{32}H_{35}ClN_5O_6$ $[M + H]^+$ 620,2; se halló 620,2.

Ejemplo**79:**

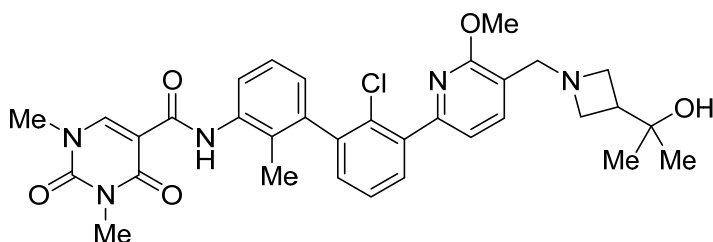
***N*-(2'-ciano-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0212] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-ciano-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (3*R*,4*R*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-ciano-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,93 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,73 – 7,63 (m, 2H), 7,42 – 7,30 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,04 (dd, *J* = 11,6, 4,1 Hz, 1H), 3,97 – 3,76 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,50 – 3,35 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,81 (dt, *J* = 11,1, 4,1 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,89 – 1,76 (m, 1H), 1,65 – 1,50 (m, 1H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₃H₃₅N₆O₆ [*M* + *H*]⁺ 611,3; se halló 611,2.

Ejemplo**80:**

***N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)azetidín-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

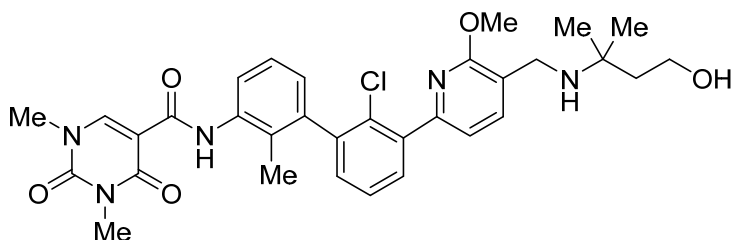


[0213] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y 2-(azetidin-3-il)propan-2-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-(2-hidroxiopropan-2-il)azetidin-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,44 – 3,30 (m, 4H), 2,49 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,18 (s, 6H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 618,2; se halló 618,6.

Ejemplo

81:

***N*-(2'-cloro-3'-(5-(((4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

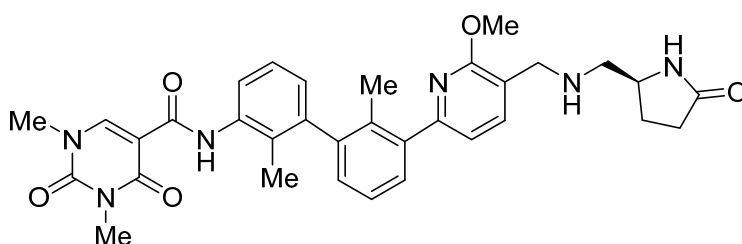


[0214] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y 3-amino-3-metilbutan-1-ol

utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-(((4-hidroxi-2-metilbutan-2-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,89 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,39 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,73 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₂H₃₇ClN₅O₅ [M + H]⁺ 606,2; se halló 606,6.

Ejemplo**82:**

(S)-N-(3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

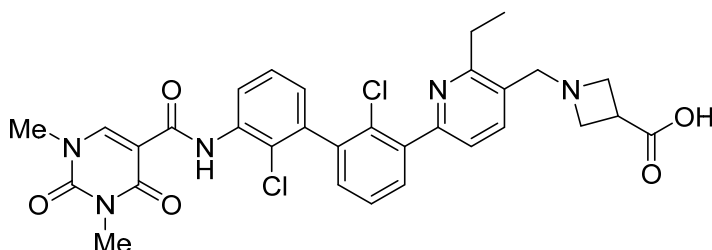


[0215] El compuesto se preparó a partir de *N*-(3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (S)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-*N*-(3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,16 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*

= 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,34 – 3,18 (m, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,97 – 1,85 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{33}H_{37}N_6O_5$ $[M + H]^+$ 597,3; se halló 597,3.

Ejemplo**83:****ácido**

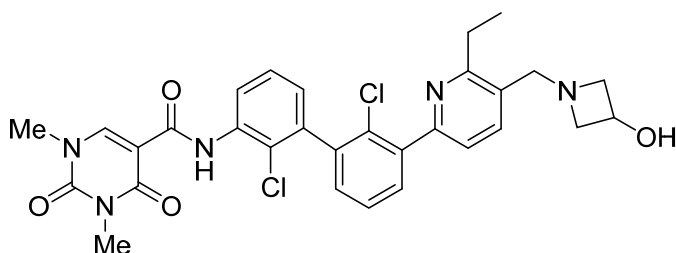
1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-etilpiridin-3-il)metil)azetidin-3-carboxílico



[0216] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-formilpiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y ácido azetidin-3-carboxílico utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-etilpiridin-3-il)metil)azetidin-3-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,49 – 4,42 (m, 4H), 3,82 – 3,68 (m, 1H), 3,55 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,39 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,05 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 9,6 Hz, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{30}Cl_2N_5O_5$ $[M + H]^+$ 622,2; se halló 622,1.

Ejemplo**84:**

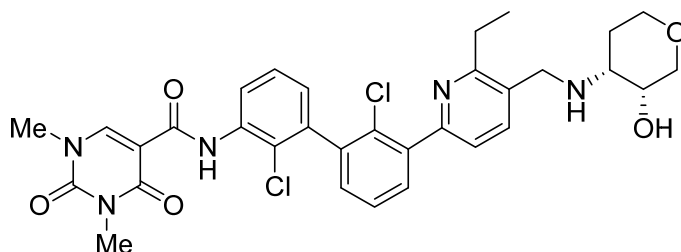
***N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0217] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-formilpiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y azetidin-3-ol utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 2H), 7,13 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,45 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,00 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 594,2; se halló 594,1.

Ejemplo**85:**

***N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

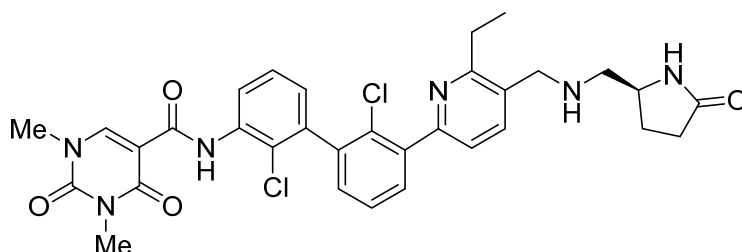


[0218] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-formilpiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y

(3*R*,4*R*)-4-aminotetrahidro-2*H*-piran-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase preparativa para obtener *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-((((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,49 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,02 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,62 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,48 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,15 – 2,29 (m, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,86 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₂H₃₄Cl₂N₅O₅ [M + H]⁺ 638,2; se halló 638,2.

Ejemplo**86:**

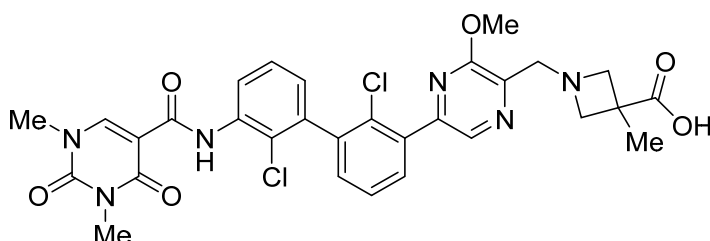
(*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-((((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0219] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-formilpiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (*S*)-5-(aminometil)pirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(6-etil-5-((((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,10 (dd, $J = 7,3$, 1,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,02 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,47 – 2,33 (m, 3H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 635,2; se halló 635,2.

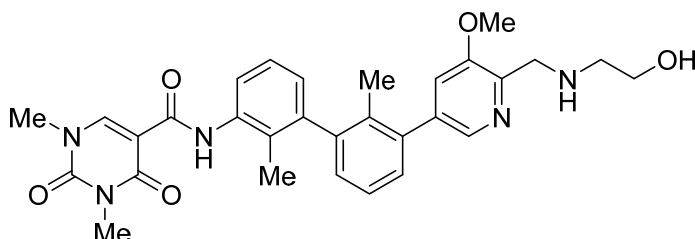
Ejemplo 87: ácido
1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)-3-metilazetidin-3-carboxílico



[0220] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y ácido 3-metilazetidin-3-carboxílico clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 1**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 1-((5-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-metoxipirazin-2-il)metil)-3-metilazetidin-3-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,0$, 8,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,10 (dd, $J = 7,3$, 1,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,54 (bs, 1H), 4,29 – 4,13 (bs, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,65 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 639,1; se halló 639,0.

Ejemplo**88:**

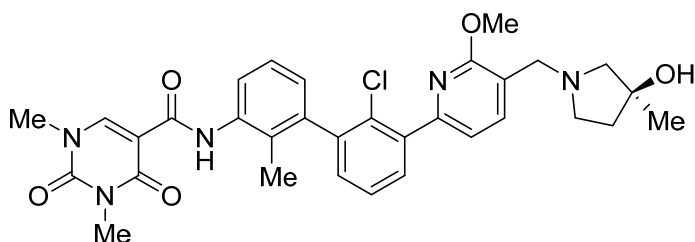
***N*-(3'-(6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-5-metoxipiridin-3-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



[0221] Una mezcla de *N*-(3'-(6-formil-5-metoxipiridin-3-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (40 mg, 0,080 mmol), 2-aminoetan-1-ol (60 mg, 1,0 mmol) y AcOH (90 mg, 1,5 mmol) en EtOH (2,0 mL) se calentó a 70 °C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó NaBH₃CN (40 mg, 0,63 mmol). Tras agitar durante 5 minutos a 0 °C, la mezcla se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(3'-(6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-5-metoxipiridin-3-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (ddd, *J* = 8,4, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,93 – 3,87 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,38 – 3,28 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₃₀H₃₄N₅O₅ [M + H]⁺ 544,3; se halló 544,3.

Ejemplo**89:**

(*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0222] Paso a: Se cargó un matraz de 3 L con ácido 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (50,0 g, 271 mmol) y diclorometano (800 mL). A esta suspensión se le agregó cloruro de oxalilo (32 mL, 370 mmol) y luego DMF (0,5 mL, 6 mmol). Tras agitar durante 90 minutos, la solución amarilla resultante se concentró a presión reducida. El sólido se transfirió a un balón de 3 cuellos de 3 L y se disolvió en diclorometano anhidro (800 mL). La solución se enfrió a 0 °C y se agregó 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (64,0 g, 275 mmol), a lo que le siguió el agregado gota a gota de Et₃N (116 mL, 832 mmol). La mezcla reactiva se agitó otras 13 horas. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se transfirió a un matraz de 1 L y se trituró con 600 mL de agua. La suspensión se agitó durante 1 día, luego se filtró y se lavó con agua y se secó para obtener 1,3-dimetil-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,81 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,36 (s, 12H). MS: Se calculó m/z (ES) para C₂₀H₂₇FN₃O₅ [M + H]⁺ 400,2; se halló 400,2. **[0223]**

Paso b: A una mezcla de ácido (3-bromo-2-clorofenil)borónico (30,0 g, 127,5 mmol), 6-cloro-2-metoxinicotinaldehído (23,0 g, 134,0 mmol) y K₂CO₃ (48,0 g, 347,8 mmol) en *p*-dioxano (450 mL) y DI H₂O (80 mL) se le agregó Pd(PF₃)₄ (7,4 g, 6,4 mmol). El contenido se desgasificó y agitó en atmósfera de N₂ a 92 °C durante 2 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (1 L), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con Et₂O (500 mL). El sólido se recogió por filtración para obtener

6-(3-bromo-2-clorofenil)-2-metoxinicotinaldehído. MS: Se calculó (ES) m/z para $C_{13}H_{10}BrClNO_2$ $[M + H]^+$ 326,0; se halló 325,9.

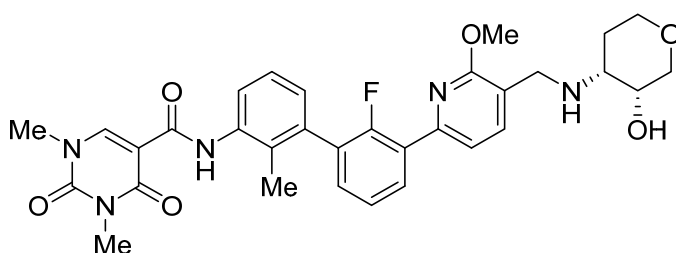
[0224] Paso c: A una mezcla de 1,3-dimetil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (27,4 g, 68,6 mmol), 6-(3-bromo-2-clorofenil)-2-metoxinicotinaldehído (22,4 g, 68,6 mmol) y K_2CO_3 (28,4 g, 205,8 mmol) en *p*-dioxano (500 mL) y DI H_2O (80 mL) se le agregó complejo de $Pd(dppf)Cl_2$ con DCM (5,6 g, 6,9 mmol). El contenido se desgasificó y agitó en atmósfera de N_2 a 92 °C durante 3 horas. La mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con Celite, se lavó con EtOAc (300 mL x 3) y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM, se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó a presión reducida y el sólido se trituroó con MeCN, se filtró y se lavó con MeCN para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. MS: Se calculó (ES) m/z para $C_{27}H_{24}ClN_4O_5$ $[M + H]^+$ 519,1; se halló 519,1.

[0225] Paso d: A una mezcla de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida (58 mg, 0,11 mmol) y (*S*)-3-metilpirrolidin-3-ol (43 mg, 0,31 mmol) en MeOH al 20% en volumen en DCM (2 mL) se le agregó trimetilamina (0,043 mL, 0,31 mmol). Tras agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (91 mg, 0,43 mmol) y se siguió agitando durante 1 día. La reacción se desactivó con agua (2 mL) y 2:1 $CHCl_3$ /2-propanol. La capa orgánica se evaporó a sequedad y el material crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado (*S*)-*N*-(2'-cloro-3'-(5-((3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, J =

8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6$, 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,0$, 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,12 – 4,06 (m, 3H), 3,88 – 3,57 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,53 – 3,35 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,24 – 3,10 (m, 1H), 2,32 – 2,14 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 – 1,93 (m, 1H), 1,45 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{32}H_{35}ClN_5O_5$ $[M + H]^+$ 604,2; se halló 604,5.

Ejemplo**90:**

***N*-(2'-fluoro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**



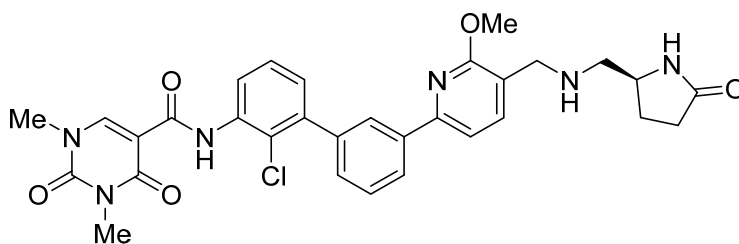
[0226] Este compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-fluoro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (3*R*,4*R*)-4-aminooxan-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 89**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado

N-(2'-fluoro-3'-(5-(((3*R*,4*R*)-3-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)metil)-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,19 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,16 – 8,08 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 7,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,28 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,38 – 4,20 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,06 – 3,93 (m, 3H), 3,60 – 3,53 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 3,39 (s, 3H),

2,20 (s, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,90 – 1,82 (m, 1H). MS: Se calculó (ES) m/z para $C_{32}H_{35}FN_5O_6$ $[M + H]^+$ 604,3; se halló 604,5.

Ejemplo**91:**

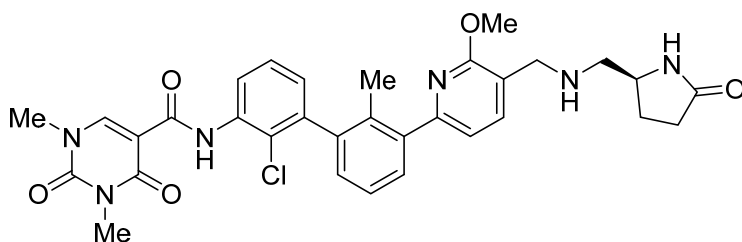
(S)-N-(2-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0227] Este compuesto se preparó a partir de *N*-(2-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (S)-5-aminometilpirrolidin-2-ona utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 89**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-*N*-(2-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,10 – 4,00 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,27 – 3,19 (m, 2H), 2,48 – 2,31 (m, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{32}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 603,2; se halló 602,8.

Ejemplo**92:**

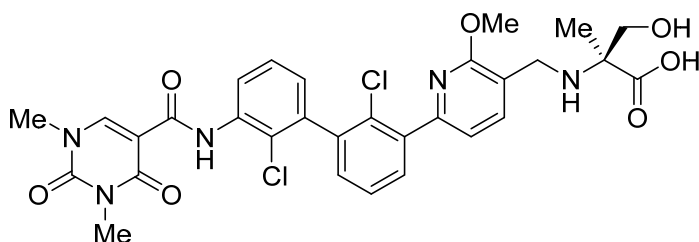
(S)-N-(2-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0228] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (S)-5-aminometilpirrolidin-2-ona utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 89**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener

(S)-*N*-(2-cloro-3'-(6-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 2H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,50 – 2,33 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,99 – 1,86 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 617,2; se halló 617,5.

Ejemplo 93: ácido
(S)-2-(((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

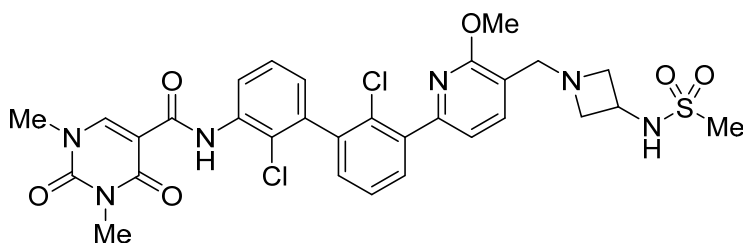


[0229] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-di

oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y ácido
 (S)-2-amino-3-hidroxi-2-metilpropanoico utilizando un procedimiento similar al
 paso d del **Ejemplo 89**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa
 para obtener ácido
 (S)-2-(((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carb
 oxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)amino)-3-hidroxi-2-metilprop
 anoico. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 d, J =
 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz,
 1H), 7,44 – 7,33 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,41 – 4,29 (m, 2H), 4,09 (s,
 3H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,88 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,63
 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para C₃₀H₃₀Cl₂N₅O₇ [M + H]⁺ 642,2; se halló
 642,5.

Ejemplo**94:**

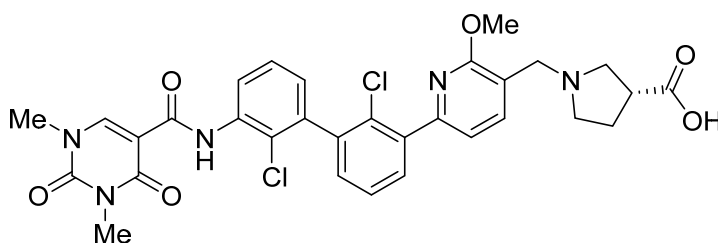
N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((3-(metilsulfonamido)azetidin-1-il)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0230] El compuesto se preparó a partir de
 N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-di
 oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y
 N-(azetidín)metanosulfonamida clorhidrato utilizando un procedimiento similar
 al paso d del **Ejemplo 89**. El producto crudo se purificó mediante HPLC
 preparativa para obtener
 N-(2,2'-dicloro-3'-(6-metoxi-5-((3-(metilsulfonamido)azetidin-1-il)metil)piridin-2-il)-
 -[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,61 – 4,34 (m, 5H), 4,32 – 4,13 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,99 (s, 3H). MS: Se calculó (ES) m/z para $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 673,1; se halló 672,7.

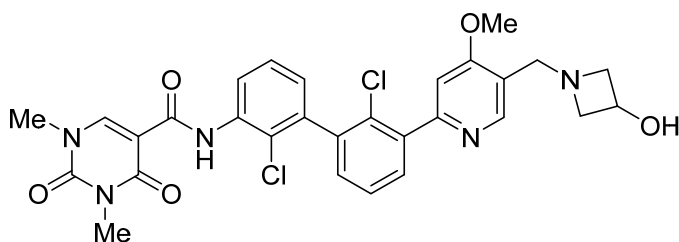
Ejemplo 95: **ácido**
(*R*)-1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico



[0231] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y ácido (*R*)-pirrolidin-3-carboxílico utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 89**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido (*R*)-1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,95 – 3,34 (m, 5H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,66 – 2,18 (m, 2H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 638,2; se halló 637,8.

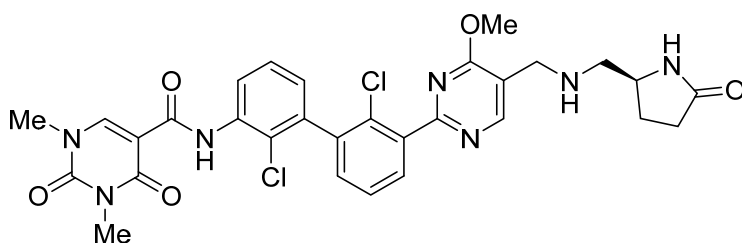
Ejemplo 96: ***N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-4-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida**



[0232] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-4-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y azetidin-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 89**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)-4-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,65 (bs, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,11 – 4,38 (m, 2H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H). MS: Se calculó *m/z* (ES) para C₂₉H₂₈Cl₂N₅O₅ [*M* + H]⁺ 596,1; se halló 595,8.

Ejemplo**97:**

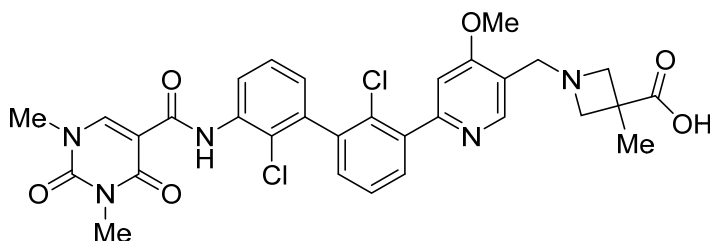
(*S*)-*N*-(2,2'-dicloro-3'-(4-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida



[0233] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-4-metoxipirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (*S*)-5-aminometilpirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al

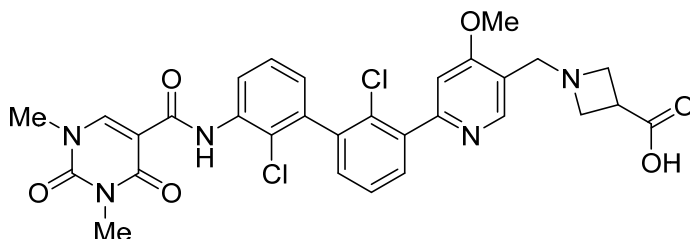
paso d del **Ejemplo 89**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(4-metoxi-5-((((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,00 – 1,88 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 638,2; se halló 638,2.

Ejemplo 98: ácido 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metilazetidina-3-carboxílico



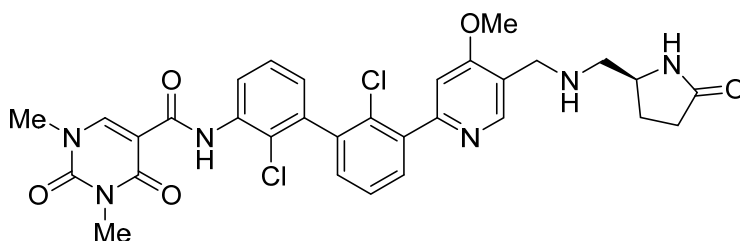
[0234] El compuesto se preparó a partir de N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-4-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y ácido 3-metil-3-azetidina carboxílico utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 89**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metilazetidina-3-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,62 – 4,51 (m, 4H), 4,15 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,62 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 638,2; se halló 638,0.

Ejemplo 99: ácido 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metoxipiridin-3-il)metil)-3-metil)azetidina-3-carboxílico



[0235] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-4-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y ácido 3-azetidina carboxílico utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 89**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido 1-((6-(2,2'-dicloro-3'-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metoxipiridin-3-il)metil)azetidina-3-carboxílico. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,49 – 4,38 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 3,78 – 3,66 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,39 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 624,1; se halló 623,9.

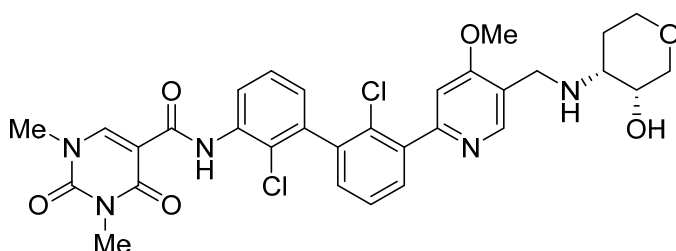
Ejemplo 100: (S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(4-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



[0236] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-4-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-di

oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (S)-5-aminometilpirrolidin-2-ona clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 89**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(4-metoxi-5-(((5-oxopirrolidin-2-il)metil)amino)metil)piridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,48 – 2,33 (m, 3H), 1,99 – 1,86 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para C₃₁H₃₁Cl₂N₆O₅ [M + H]⁺ 637,2; se halló 636,9.

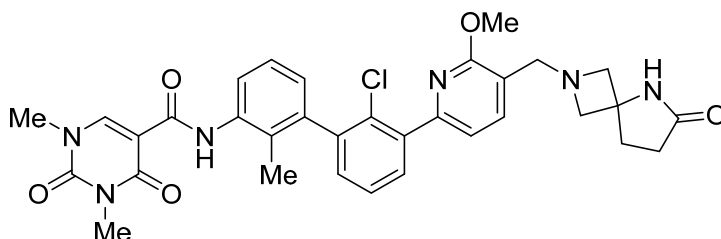
Ejemplo 101: N-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3R,4R)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)amino)metil)-4-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



[0237] El compuesto se preparó a partir de N-(2,2'-dicloro-3'-(5-formil-4-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y (3R,4R)-4-aminotetrahydro-2H-piran-3-ol clorhidrato utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 89**. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-(2,2'-dicloro-3'-(5-(((3R,4R)-3-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)amino)metil)-4-metoxipiridin-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, J =

7,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,46 – 4,26 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,08 – 3,95 (m, 3H), 3,61 – 3,42 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,90 – 1,83 (m, 1H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{31}H_{32}Cl_2N_5O_6$ $[M + H]^+$ 640,2; se halló 639,9.

Ejemplo 102: *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((6-oxo-2,5-diazaspiro[3.4]octan-2-il)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-yl)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida



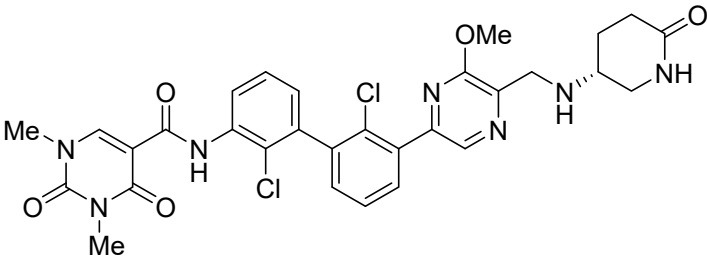
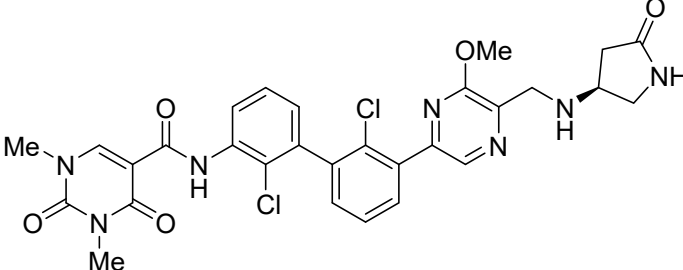
[0238] El compuesto se preparó a partir de *N*-(2'-cloro-3'-(5-formil-6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida y 2,5-diazaespiro[3,4]octan-6-ona utilizando un procedimiento similar al paso d del **Ejemplo 89**. El producto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener *N*-(2'-cloro-3'-(6-metoxi-5-((6-oxo-2,5-diazaespiro[3,4]octan-2-il)metil)piridin-2-il)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 11,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,18 (bs, 1H), 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,32 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,20 – 2,12 (m, 2H), 2,07 (s, 3H). MS: Se calculó m/z (ES) para $C_{33}H_{34}ClN_6O_5$ $[M + H]^+$ 629,2; se halló 629,0.

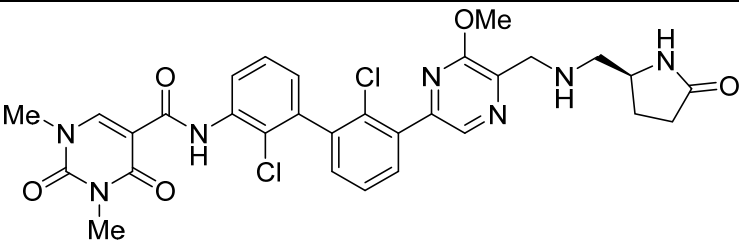
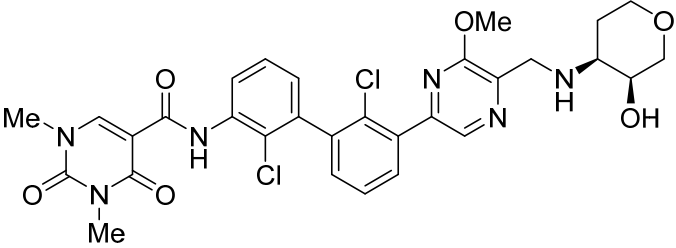
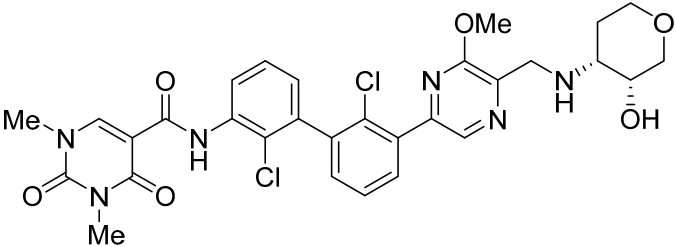
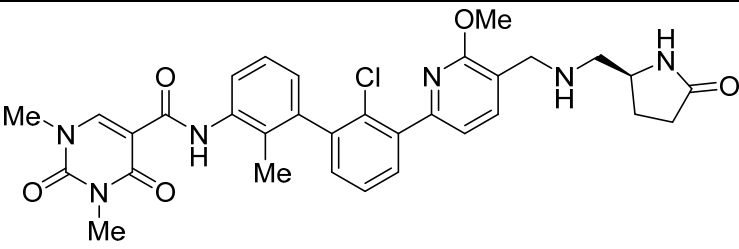
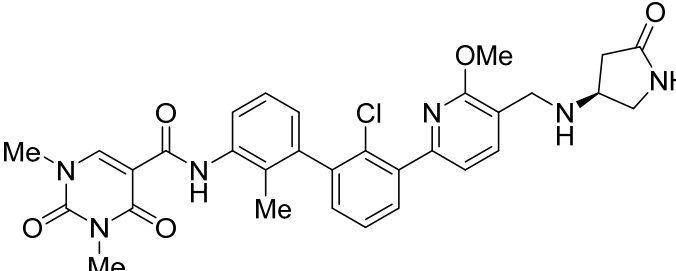
Ejemplo biológico: **Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas – ELISA**

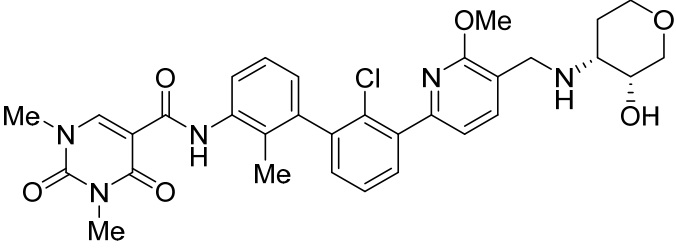
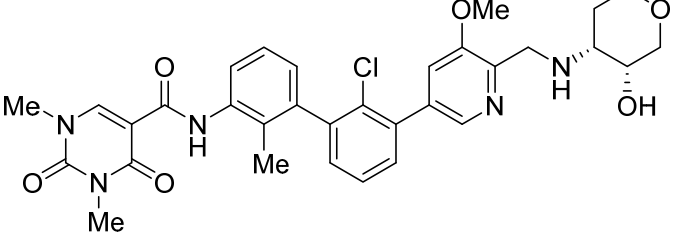
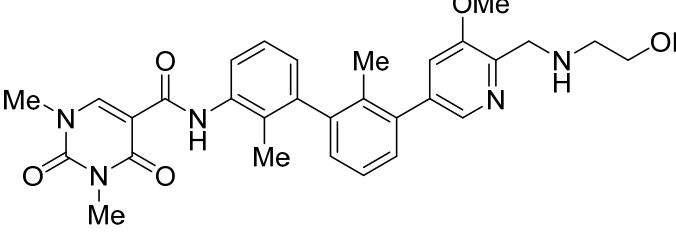
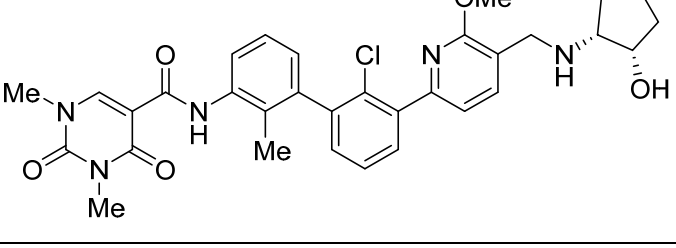
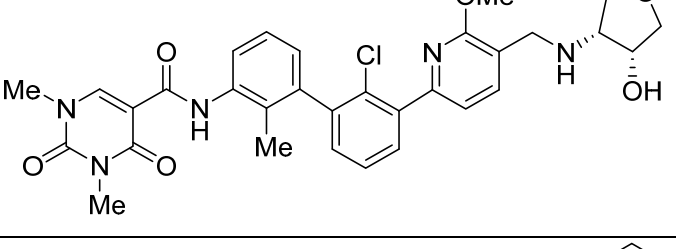
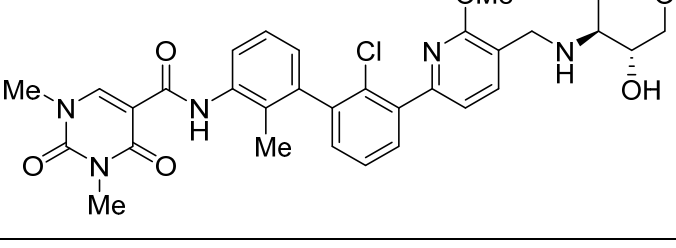
[0239] Se recubrieron placas de 96 pocillos con 1 $\mu g/mL$ de PD-L1 humano (obtenido de R&D) en PBS durante la noche a 4 °C. A continuación, los pocillos se bloquearon con BSA al 2% en PBS (P/V) con TWEEN-20 al 0,05% durante 1 hora a 37 °C. Las placas se lavaron 3 veces con PBS/TWEEN-20 al 0,05% y los

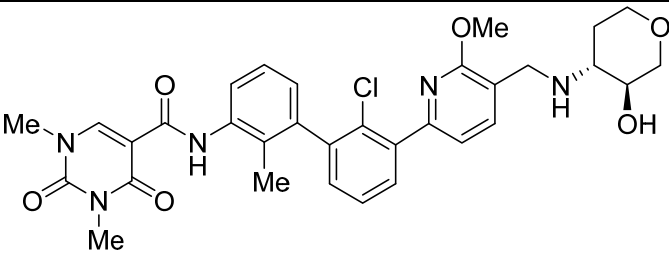
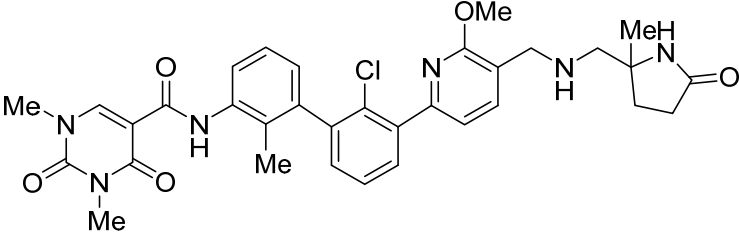
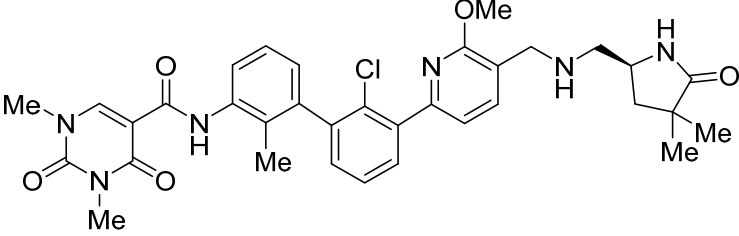
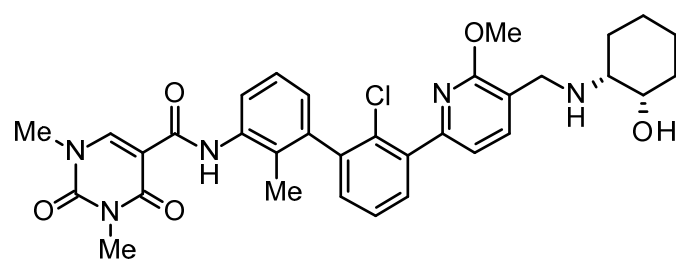
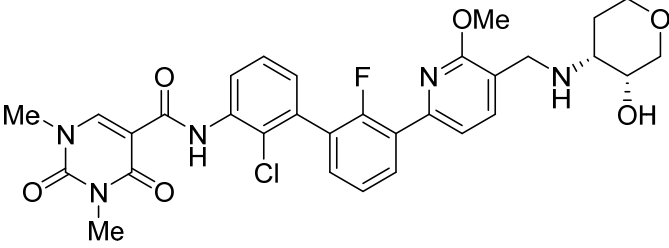
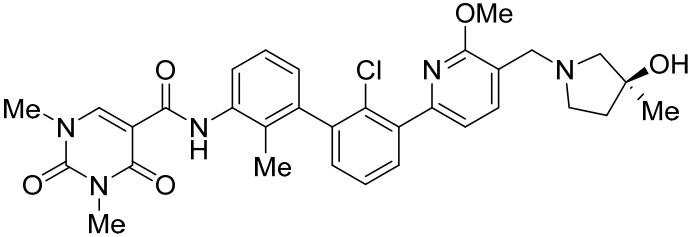
compuestos se diluyeron en serie (1:5) en medio de dilución y se añadieron a las placas ELISA. Se añadieron PD-1 humana y biotina 0,3 µg/mL (ACRO Biosystems) y se incubaron durante 1 hora a 37 °C, y después se lavaron 3 veces con PBS/TWEEN-20 al 0,05%. Se realizó un segundo bloque con BSA al 2% en PBS (P/V)/TWEEN-20 al 0,05% durante 10 minutos a 37 °C y las placas se lavaron 3 veces con PBS/TWEEN-20 al 0,05%. Se añadió estreptavidina-HRP durante 1 hora a 37 °C y, luego, se lavaron las placas 3 veces con PBS/TWEEN-20 al 0,05%. Se añadió sustrato TMB y se reactivó durante 20 minutos a 37 °C. Se añadió una solución de parada (H₂SO₄ acuoso 2 N). La absorbancia se leyó a 450 nm usando un espectrofotómetro de microplacas. Los resultados se muestran en la Tabla 1: Los valores de IC₅₀ se proporcionan de la siguiente manera: de 1000 a 10.000 nM (+); desde 10 hasta 1000 nM (++); menos de 10 nM (+++).

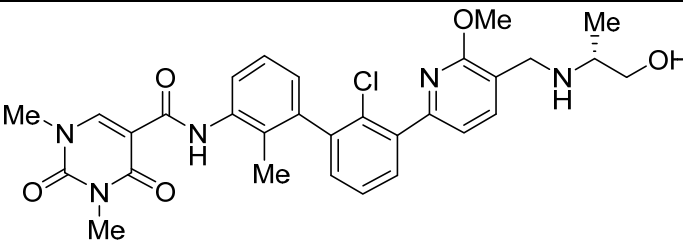
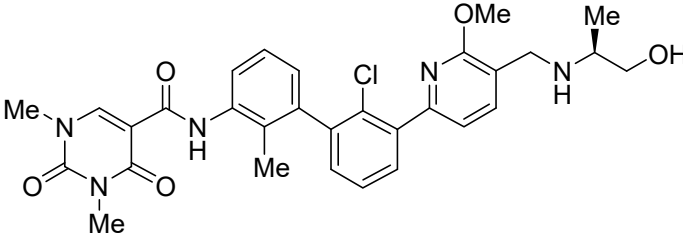
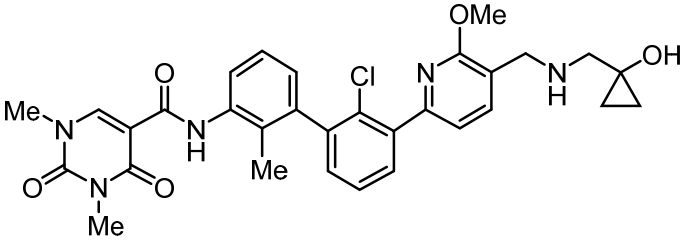
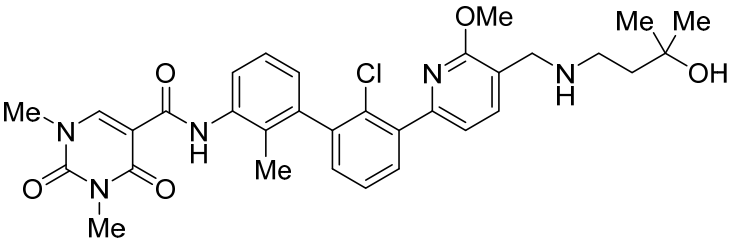
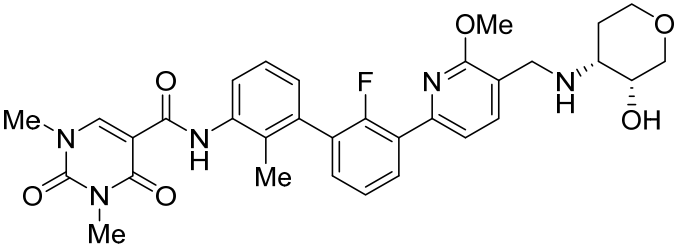
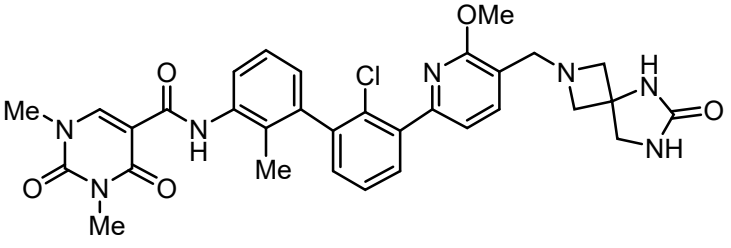
Tabla 1

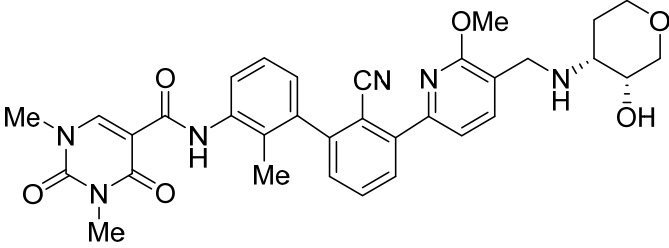
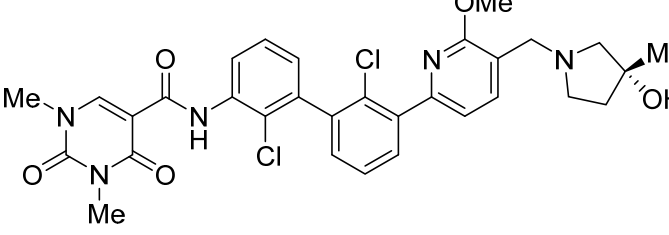
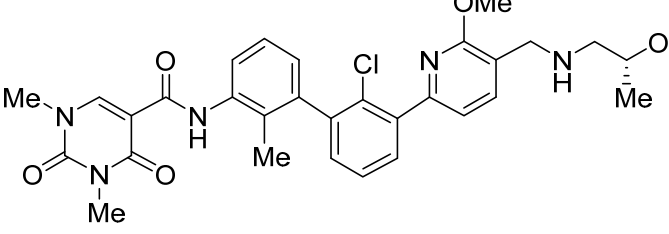
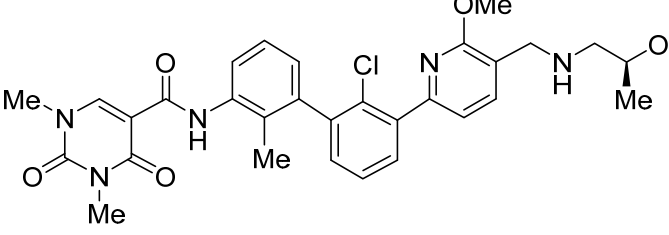
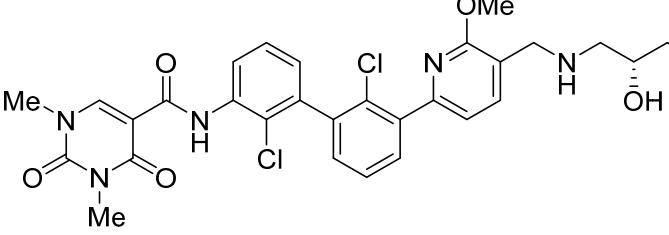
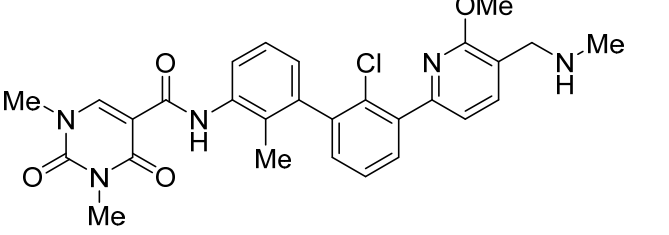
Compuesto	Estructura	ELISA IC ₅₀
1.001		+++
1.002		+++

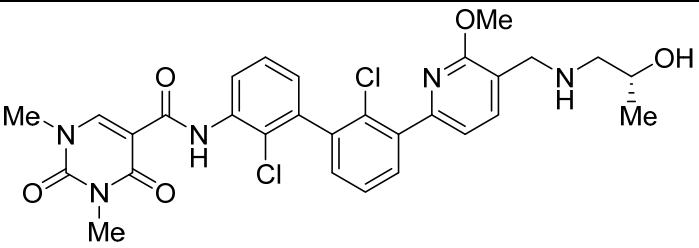
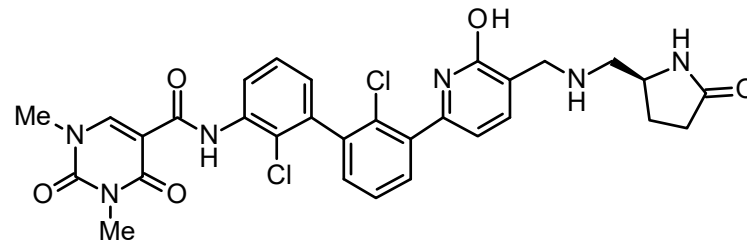
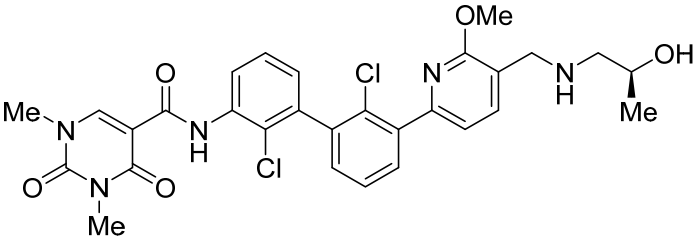
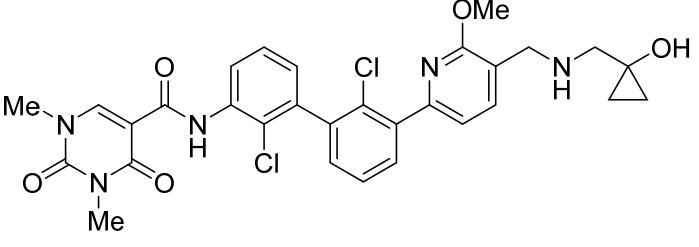
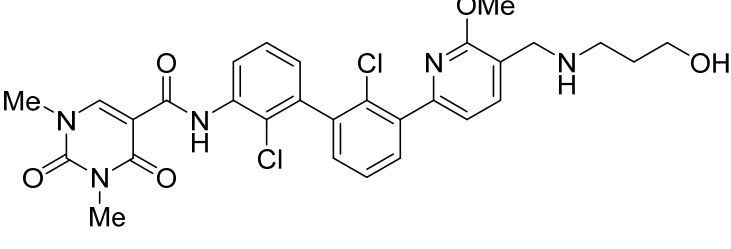
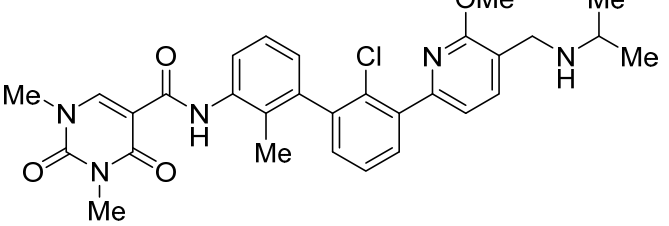
1.003		+++
1.004		+++
1.005		+++
1.006		+++
1.007		+++

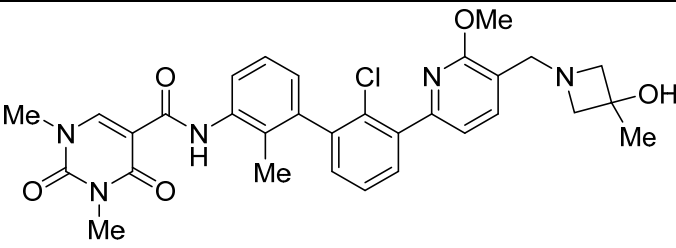
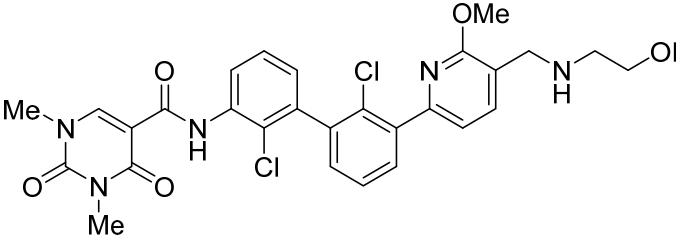
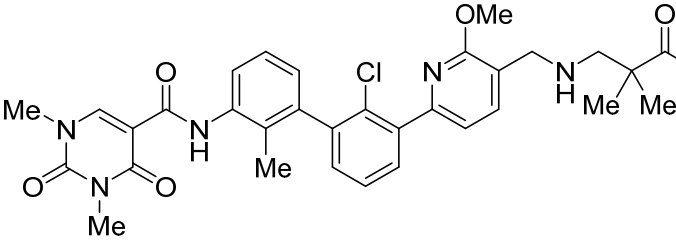
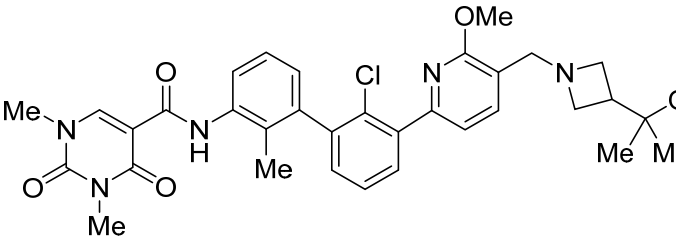
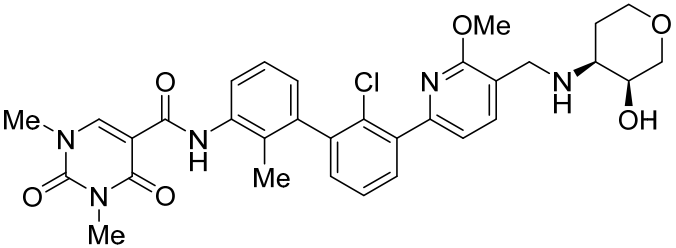
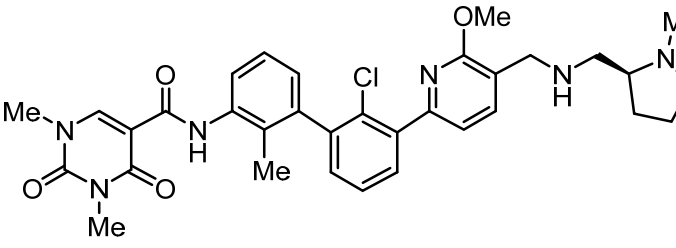
1.008		+++
1.009		+++
1.010		+++
1.011		+++
1.012		+++
1.013		+++

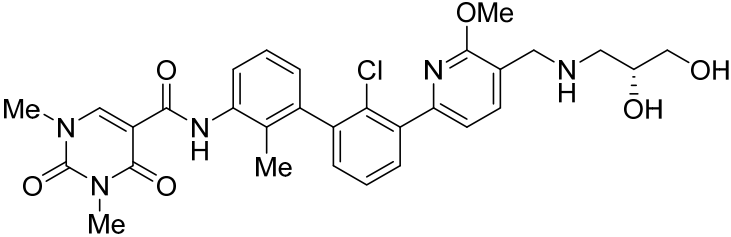
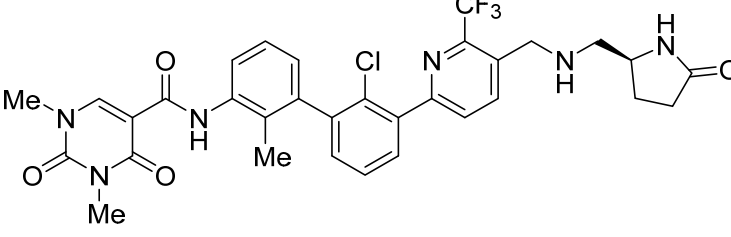
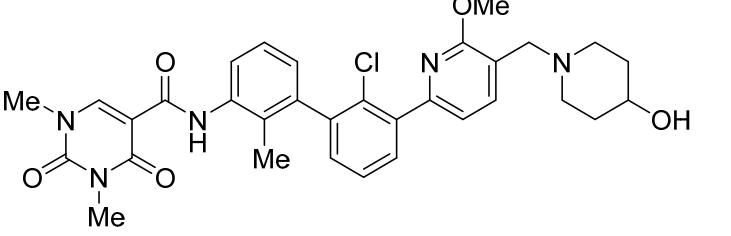
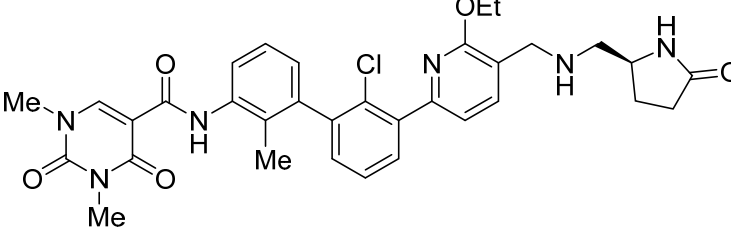
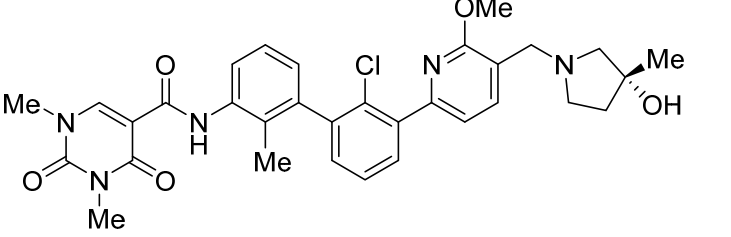
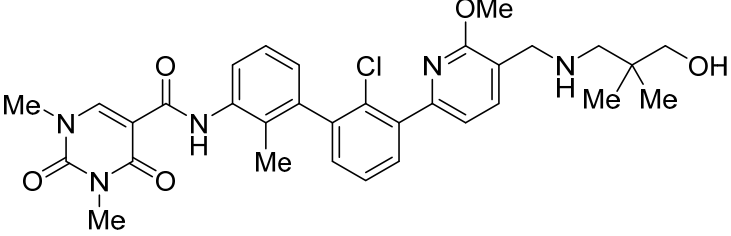
1.014		+++
1.015		+++
1.016		+++
1.017		+++
1.018		+++
1.019		+++

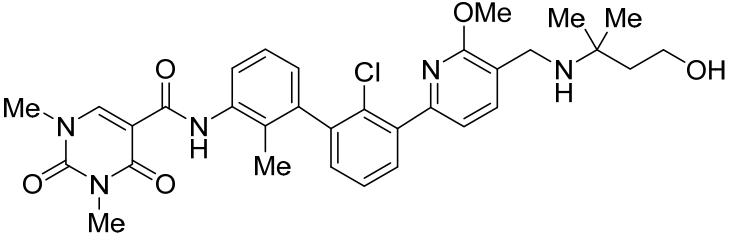
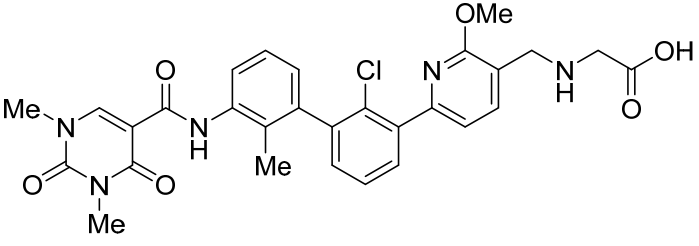
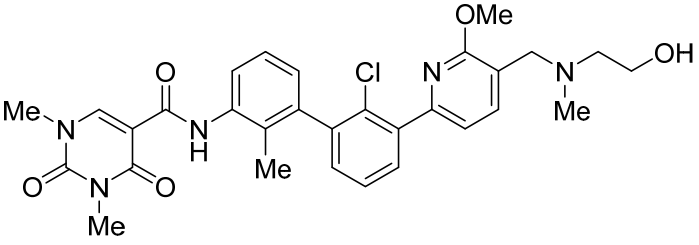
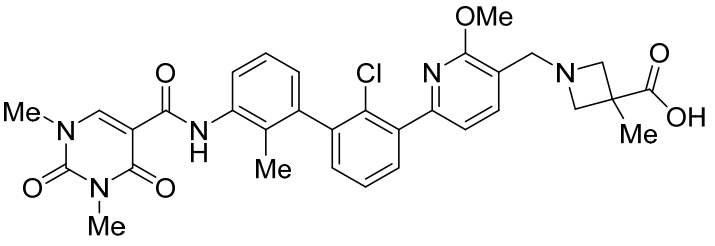
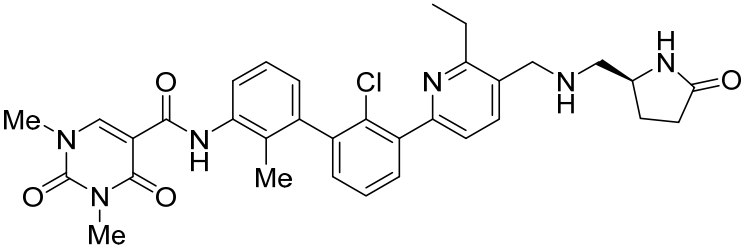
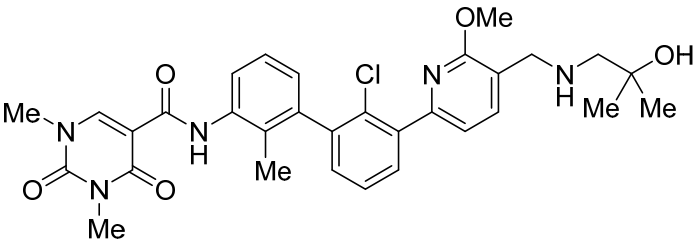
1.020		+++
1.021		+++
1.022		+
1.023		+++
1.024		+++
1.025		+++

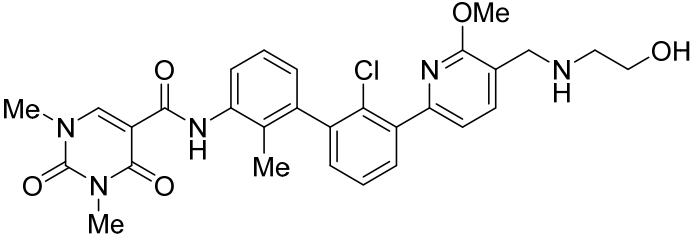
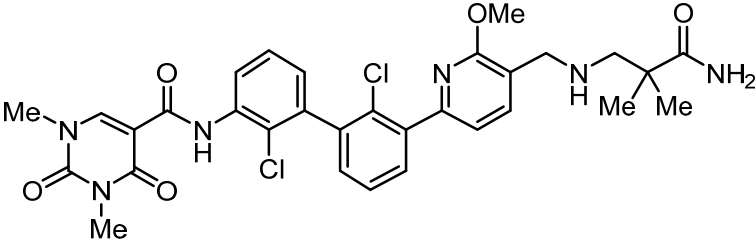
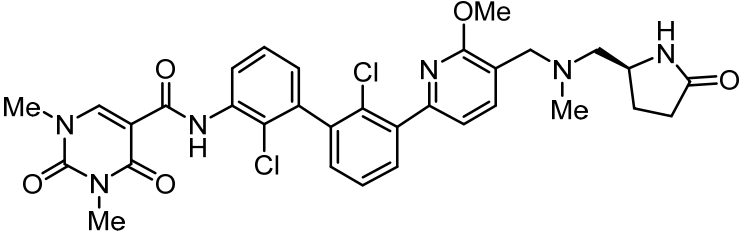
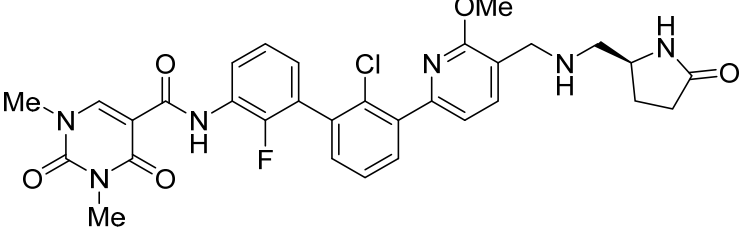
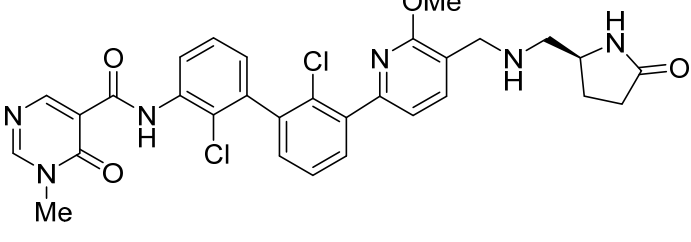
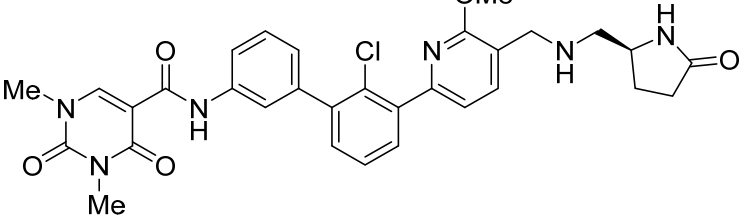
1.026		+++
1.027		+++
1.028		+++
1.029		+++
1.030		+++
1.031		+++

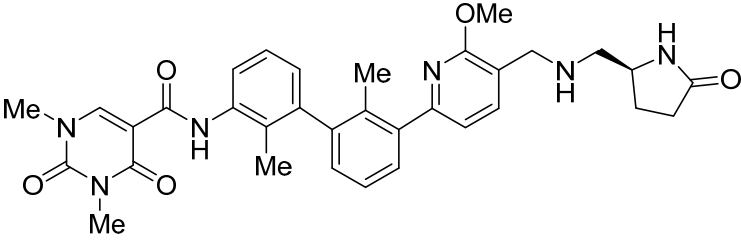
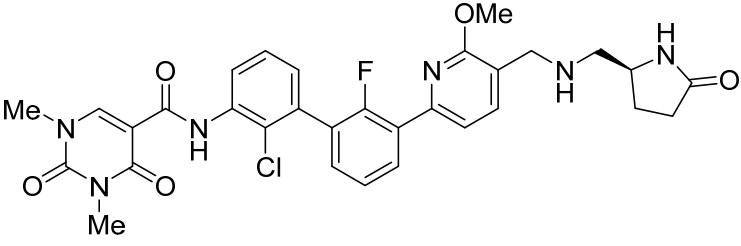
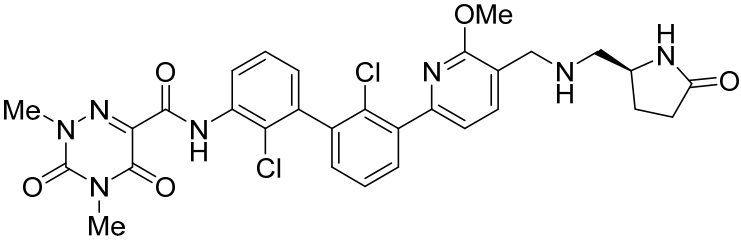
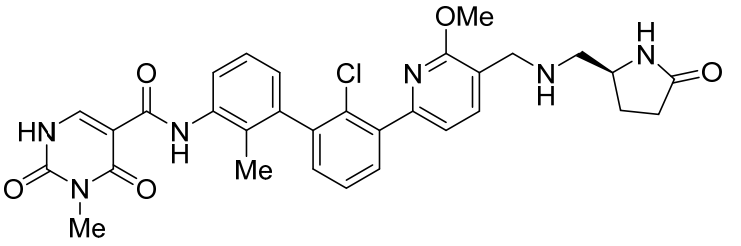
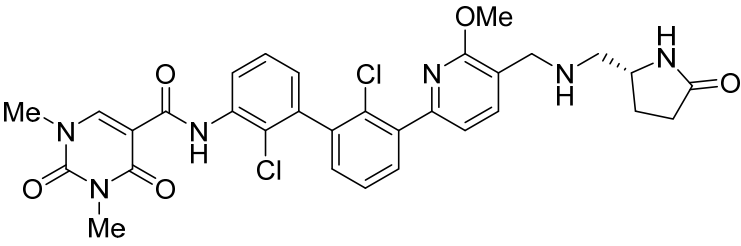
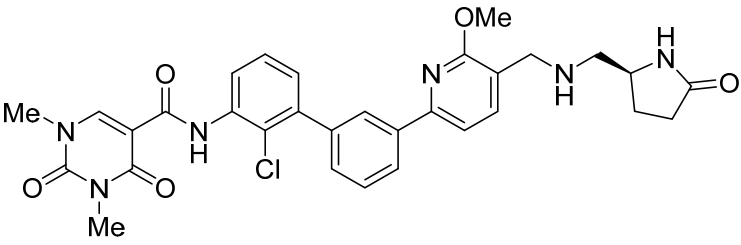
1.032		+++
1.033		++
1.034		+++
1.035		+++
1.036		+++
1.037		+++

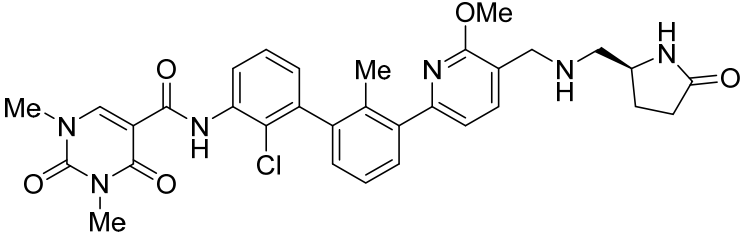
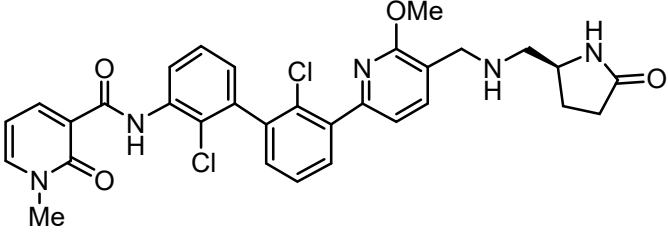
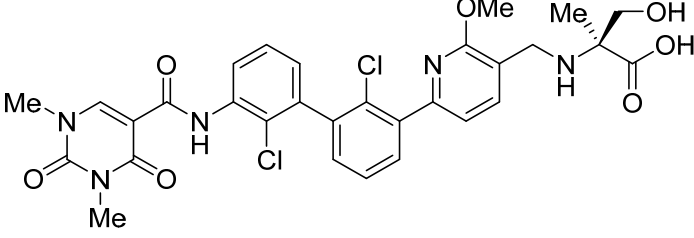
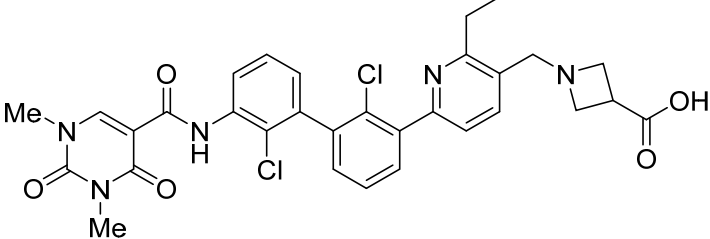
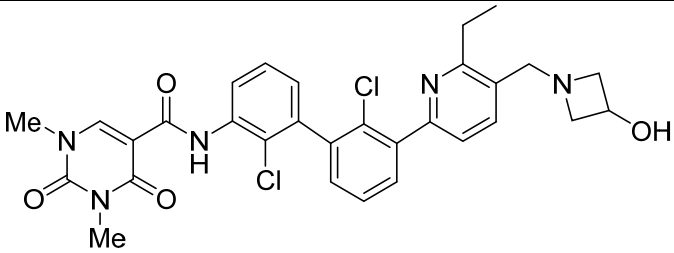
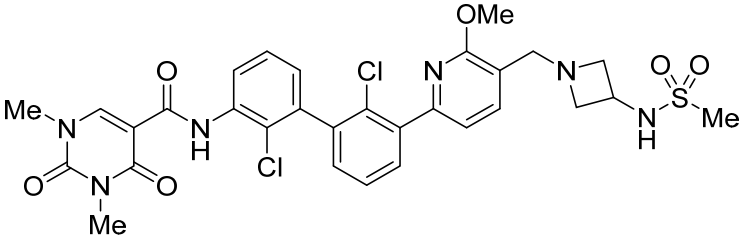
1.038		+++
1.039		+++
1.040		+++
1.041		+++
1.042		+++
1.043		+++

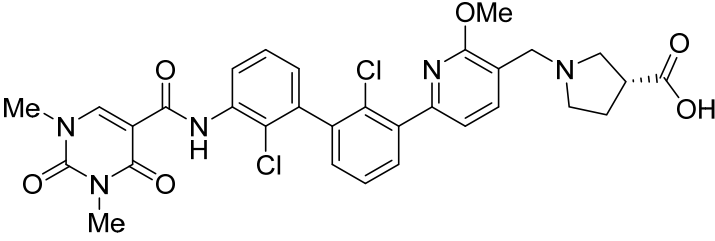
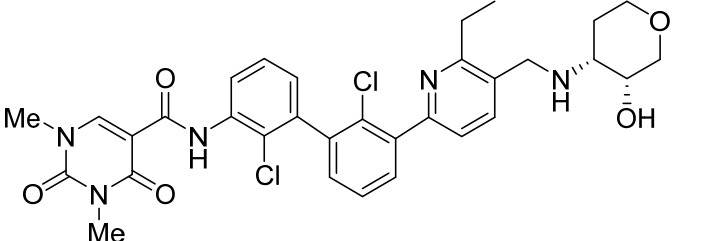
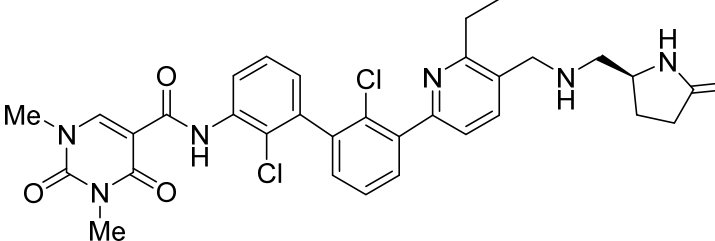
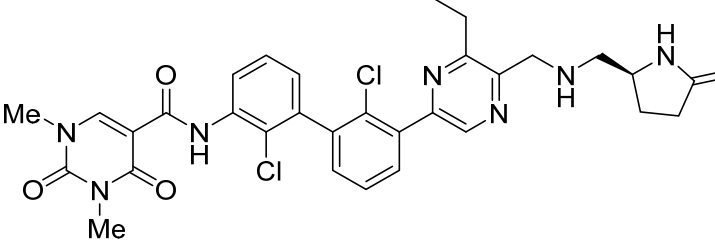
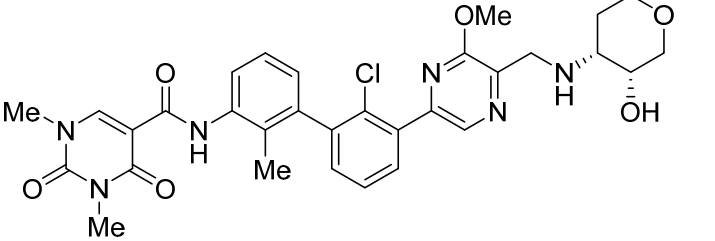
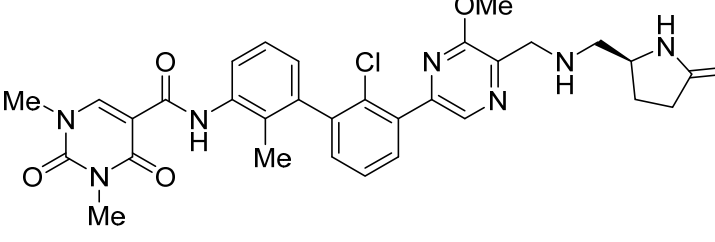
1.044		+++
1.045		+++
1.046		+++
1.047		+++
1.048		+++
1.049		+++

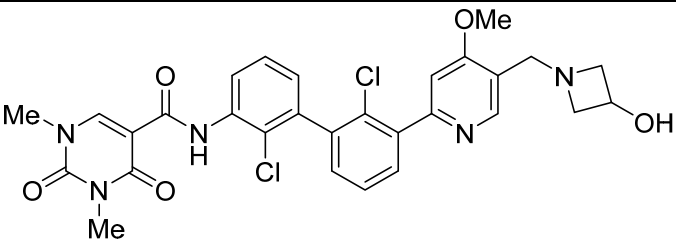
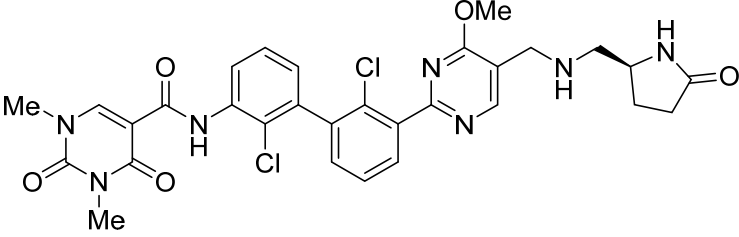
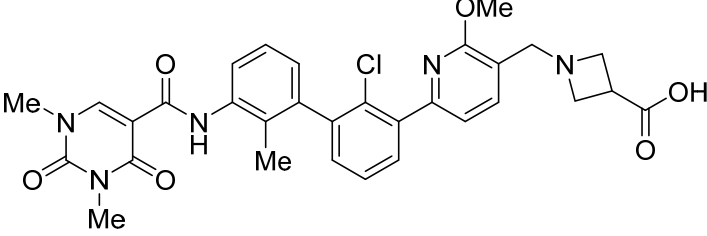
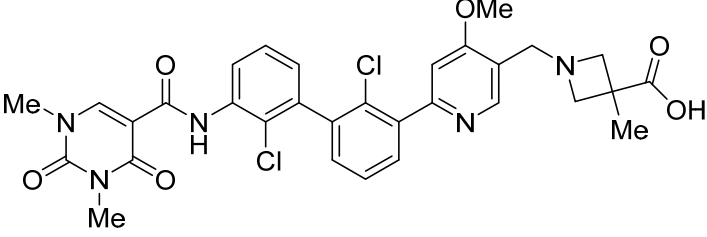
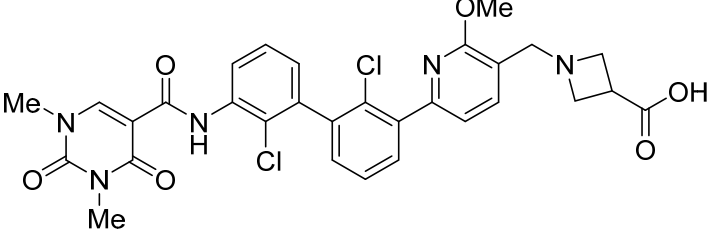
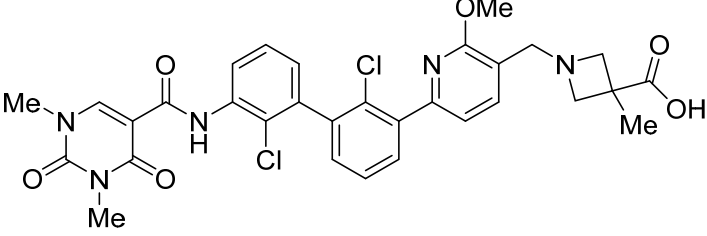
1.050		+++
1.051		+++
1.052		+++
1.053		+++
1.054		+++
1.055		+++

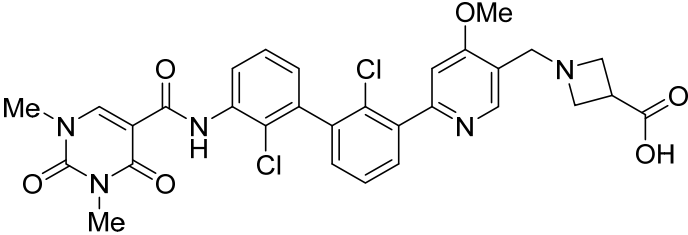
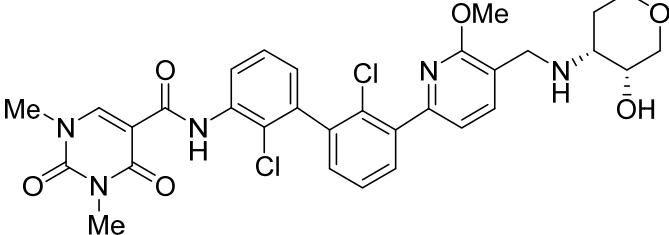
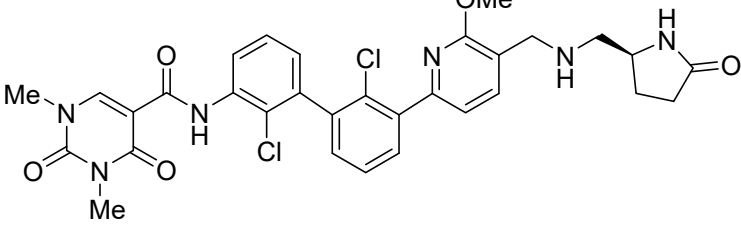
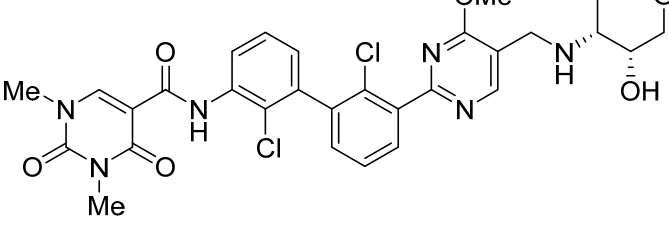
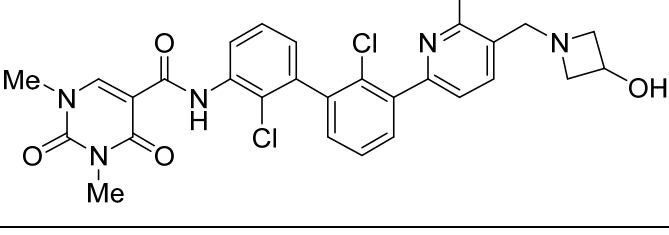
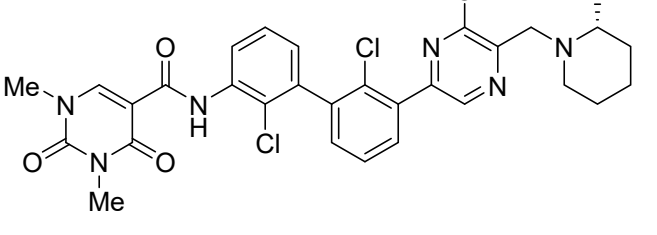
1.056		+++
1.057		+++
1.058		++
1.059		+++
1.060		+++
1.061		+++

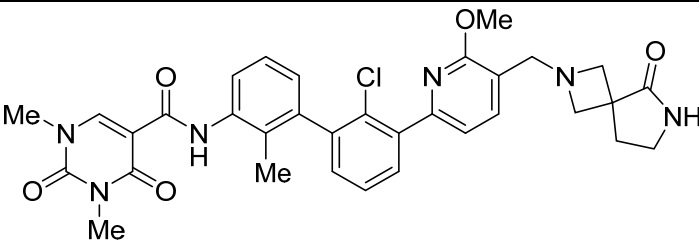
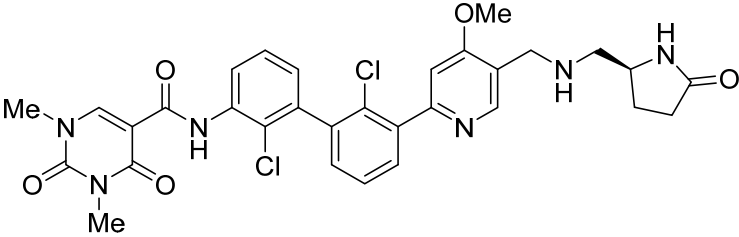
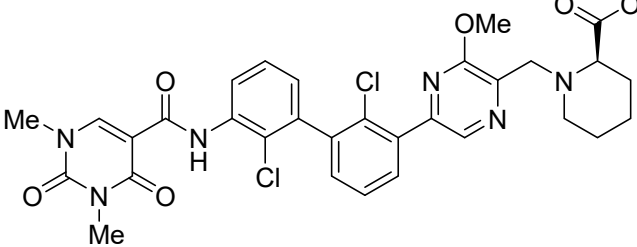
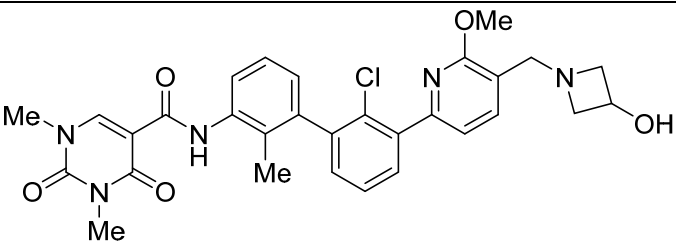
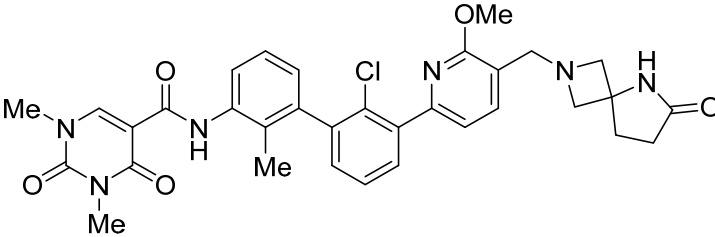
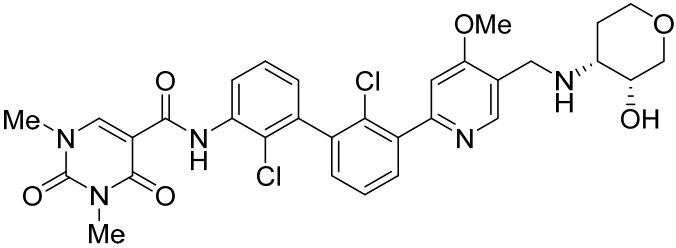
1.062		+++
1.063		+++
1.064		+++
1.065		+++
1.066		+++
1.067		+++

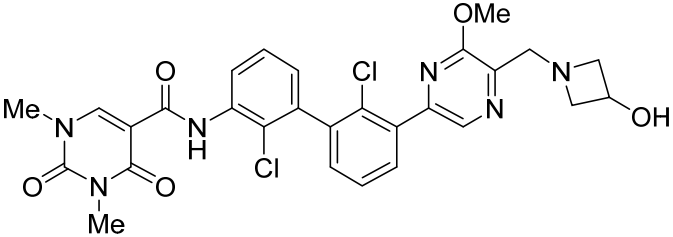
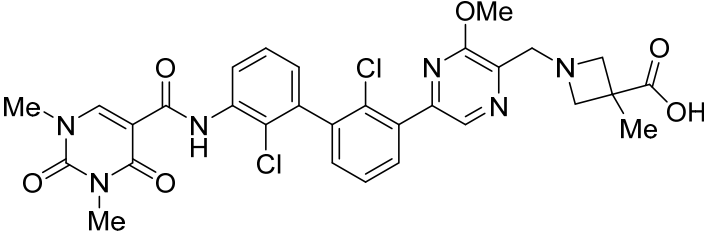
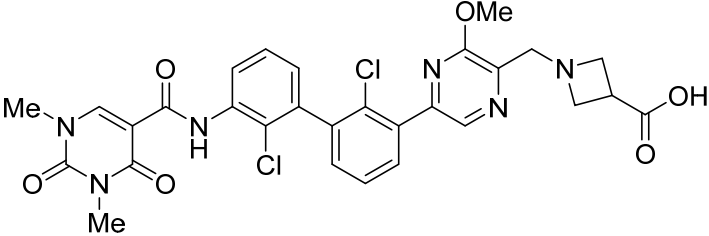
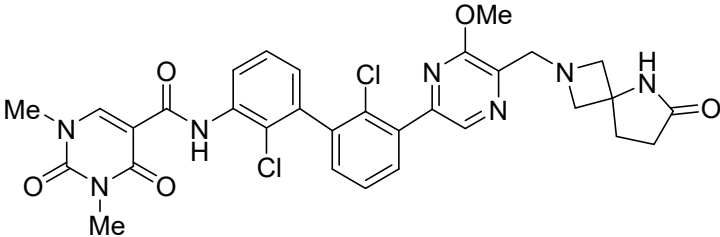
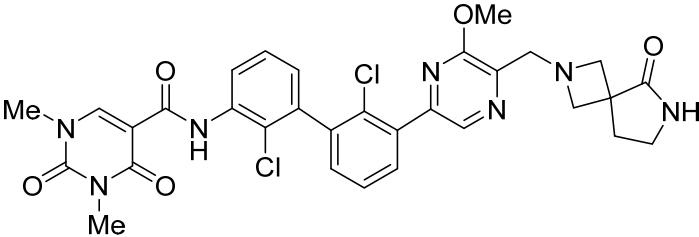
1.068		+++
1.069		+++
1.070		+++
1.071		+++
1.072		++
1.073		+++

1.074		+++
1.075		+++
1.076		+++
1.077		+++
1.078		+++
1.079		+++

1.080		++
1.081		+++
1.082		+++
1.083		+++
1.084		+++
1.085		+++

1.086		+++
1.087		+++
1.088		+++
1.089		+++
1.090		+++
1.091		+++

1.092		+++
1.093		+++
1.094		+++
1.095		+++
1.096		+++
1.097		+++

1.098		+++
1.099		+++
1.100		+++
1.101		+++
1.102		+++

[0240] En el presente documento se describen realizaciones particulares de esta invención, incluido el mejor modo que conocen los inventores para realizar la invención. Tras la lectura de la descripción anterior, los individuos que trabajan en la técnica podrán concebir variaciones de las realizaciones divulgadas y se espera que esos expertos puedan emplear tales variaciones según corresponda. En consecuencia, se pretende que la invención se practique de manera diferente

a la específicamente descrita en el presente documento, y que la invención incluya todas las modificaciones y equivalentes del objeto listado en las reivindicaciones aquí adjuntas en la medida que lo permita la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos arriba en todas las variaciones posibles de estas están implicadas por la invención a menos que se indique lo contrario en el presente documento o a menos que se contradiga claramente de otra forma por contexto.

[0241] Todas las publicaciones, solicitudes de patente, números de acceso y otras referencias citadas en esta memoria se incorporan como referencia en el presente documento y como si cada publicación o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente para incorporarse como referencia.