



مدينة الملك عبدالعزيز
للعلوم والتقنية KACST

[11] رقم البراءة: ٢٦٢٨
[45] تاريخ المنح: ١٤٣٢/٠٥/٢٠ هـ
الموافق: ٢٠١١/٠٤/٢٤ م

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

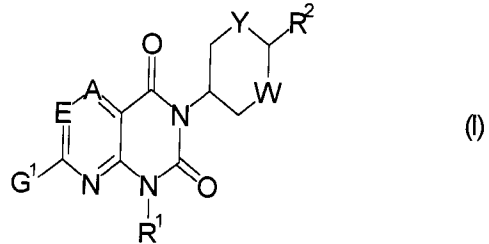
[30] بيانات الأسبقية:	[72] اسم المخترع: روجير فيكتور بونيرت، أوستين بيم، سيمون فريزر هنت، فرانك بوركامب، سيمون دي سوسا، هيتش جاينتال ساغاني، بريميجي ميجاني، روهان جان كوكس، مارك ديكنسون
٢٠٠٧/٠١/١١ م ٨٨٤٤٥٤/٦٠ US	[73] مالك البراءة: استرازينيكا ايه بي
٢٠٠٧/٠٦/٠٤ م ٩٤١٧٤٩/٦٠ US	عنوانه: سوديرتالجي، اس اي - ١٥١ ٨٥، السويد
٢٠٠٧/٠٧/٢٦ م ٩٥٢٠٤٧/٦٠ US	جنسيته: سويدية
[51] التصنيف الدولي (IPC ⁸): C07D 471/04 A61K 31/395	[74] الوكيل: سليمان ابراهيم العمار
[56] المراجع:	[21] رقم الطلب: ٠٨٢٨٠٧٨٣
١٩٩٣/٠٩/٣٠ م ٩٣١٩٠٦٨ WO	[22] تاريخ الإيداع: ١٤٢٨/١٢/٣٠ هـ
١٩٧٤/٠٩/٢٤ م ٣٨٣٨١٥٦ US	الموافق: ٢٠٠٨/٠١/٠٩ م
٢٠٠٥/٠٩/٢٢ م ٢٠٠٥٠٨٦٦٥٦ WO	
اسم الفاحص: هشام بن سعد العريفي	

[54] اسم الاختراع: مشتقات بيريدوبيريميدين كمثبطات

PDE4

Pyridopyrimidine derivatives as PDE4 inhibitors

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بمركب له الصيغة (I):



حيث يتم تعريف المتغيرات في هذا الطلب؛ وبعملية لتحضير هذا المركب؛ وباستخدام هذا المركب في الحالة المرضية التي يدخل فيها PDE4 كعامل علاجي وسيط therapeutic agents.

عدد عناصر الحماية (١٥)

مشتقات بيريدوبيريميدين كمتبطات PDE4

Pyridopyrimidine Derivatives as PDE4 Inhibitors

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات pyridopyrimidine التي لها نشاط صيدلاني؛ وعمليات لتحضير هذه المشتقات، وبتراكيبات صيدلانية تشتم على هذه المشتقات وباستخدام هذه المشتقات كعوامل علاجية نشطة.

٥ تم الكشف عن مشتقات pyridopyrimidine نشطة صيدلانيا في طلب البراءة الأوروبية رقم ٠٢٦٠٨١٧ و طلبات البراءات الدولية أرقام : ٩٨/٠٢١٦٢ و ٩٣/١٩٠٦٨ و ٠٠/٤٥٨٠٠ و ٢٠٠٧/١٠١٢١٣.

١٠ تم الكشف عن مركبات 1,4-dihydro-1,8-naphthyridines نشطة صيدلانيا في البراءات الدولية أرقام : ٢٠٠٧/٠٥٠٥٧٦ و ٢٠٠٤/١٠٥٦٩٨ و الأمريكية ٢٠٠٤/٠١٠٢٤٧٢ والدولية أرقام ٢٠٠٤/٠٤٨٣٧٤ و ٢٠٠٤/٠٤٧٨٣٦ و ٢٠٠٤/٠٩٤٨٢٣ و ٩٩/٠٧٧٠٤.

تعمل مركبات phosphodiesterases (PDEs) بواسطة تحويل cAMP أو cGMP إلى AMP و GMP أو أشكال nucleotide غير النشطة غير القادرة على تنشيط مسارات الإشارة البعيدة. يؤدي تثبيط PDEs إلى تراكم cAMP أو cGMP، وتنشيط المسارات البعيدة بعد ذلك. يشتمل PDEs على عائلة النواقل الثانية الكبيرة مع ١١ عائلة وأكثر من ٥٠ شكل متماثل. بالإضافة إلى ذلك، تم وصف الأشكال المتزاوجة لكل شكل متماثل. يمكن أن يكون PDEs cAMP - نوعي (PDE4، ٧، ١٠، ٨)، cGMP نوعي (PDE5، ٦، ٩) أو لها نوعية مزدوجة (PDE1، ٢، ٣، ١١).

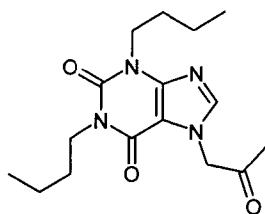
يتم تخليق cAMP من ATP عند الصفيحة الداخلية للغشاء البلازمي خلال عمل إنزيم adenylate cyclase المنظم - GPCR. بمجرد تخليق cAMP، تتمثل الطريقة الوحيدة لإنهاء الإشارة في عمل إنزيم phosphodiesterase، مما يقلل cAMP إلى 5'-AMP. يتم تحويل التركيزات المتزايدة لـ cAMP إلى الاستجابات الخلوية بشكل أساسي بواسطة تنشيط بروتين cAMP kinase - التابع (PKA). يتم تنشيط النشاط النوعي لـ PKA جزئياً بواسطة تمركز PKA الخلوي الفرعي، مما يقلل إدخال مجموعة الفوسفات على PKA لركائزه في المنطقة المجاورة له. تبدو الأحداث البعيدة التي يسببها تنشيط PKA مفسرة بشكل ضعيف وتشتمل على مكونات متعددة عند بداية اندفاع الإشارات. تم توضيح أن PDE4s تتميز بأدوار كثيرة في تنظيم إزالة حساسية الخلية، والتكيف والتبادل بالإشارة، وانقسام cAMP إلى حجرات وحلقات التغذية القسرية وتعتبر منظمات رئيسية لتجانس استقرار cAMP.

يشتمل الدور الفسيولوجي الموجود في مستويات cAMP المتزايدة على: (١) القمع الكبير لنشاط الخلايا ذات نفس الدرجة المناعية؛ (٢) الحث على ارتخاء عضلات المسلك الهوائي للمساء؛ (٣) قمع انقسام العضلات للمساء؛ و (٤) له تأثيرات معدلة مفيدة على نشاط أعصاب الرئة.

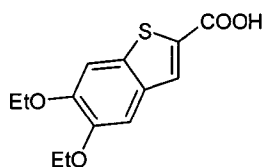
وجد أن PDE4 يعتبر هو عائلة إنزيم الأيض المتماثل cAMP في الخلايا المناعية والمسببة للالتهابات ويعتبر، مع عائلة PDE3 مشارك رئيسي في أيض cAMP في عضلات المسلك الهوائي للمساء.

على مدى القرنين الماضيين تم تخصيص المزيد من الاهتمام لتطوير مثبطات PDE4 الانتقائية لعلاج الاضطرابات المناعية والناجمة عن الالتهابات التي تشتمل على الربو asthma والتهاب الأنف rhinitis والتهاب الشعب الهوائية bronchitis و COPD و التهاب المفاصل arthritis

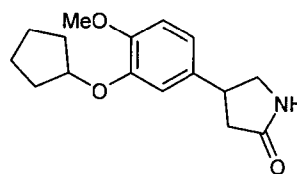
والصدفية psoriasis . نقل أن عددا من المركبات يتميز (على سبيل المثال، rolipram, tibenelast and denbufylline) بتأثيرات فعالة في أنماط الالتهابات في الحيوان، بصفة خاصة التهابات الرئة.



Denbufylline

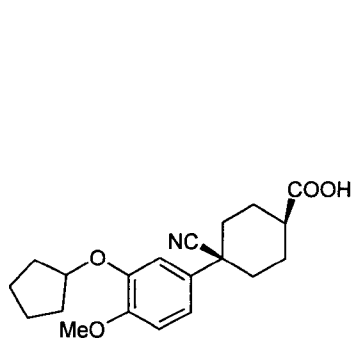


Tibenelast

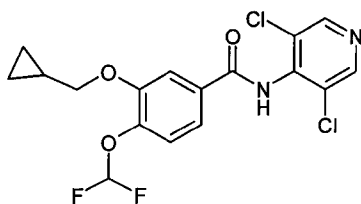


Rolipram

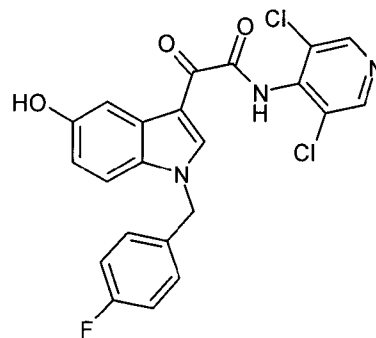
لأسف يعتبر الدور الإكلينيكي لهذه المثبطات محدودا بسبب الآثار الجانبية المصاحبة لـ PDE4، التي تشمل على الغثيان nausea والقيء vomiting وإفراز الحمض المعدي gastric acid secretion . وحديثاً تم و صف جيل ثاني من مثبطات PDE4 (على سبيل المثال، cilomilast و roflumilast و AWD 12-281) بأنها تتميز بمخاطر أقل بشكل واضح لحدوث أية آثار جانبية مسببة للقيء في أنماط حيوانية يحدث لها القيء مما يوفر إمكانية لزيادة النسبة العلاجية.



AWD 12-281



Roflumilast

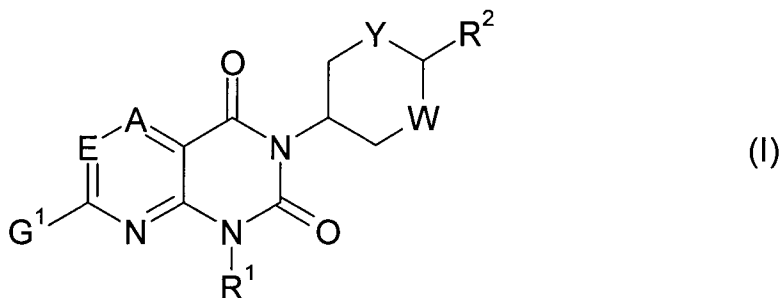


Cilomilast

١٠

الوصف العام للاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بمشتقات جديدة لمركب pyridopyrimidine والتي تعتبر مثبطات لـ البشري
وبذلك تكون مفيدة في العلاج. يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I):



حيث تكون

A هي N أو CA¹؛

E هي N أو CE¹؛

W هي (CH₂)_n؛

Y هي (CH₂)_p؛

وتكون n و p هي بشكل مستقل صفر أو ١؛

١٠ وتكون R¹ هي aryl أو aryl غير متجانس كل منهما به استبدال بوحدة أو أكثر من :

CO₂H, aryl, heteroaryl, (C₁₋₆ alkyl)NR³⁹R⁴⁰, C(O)NHaryl, C(O)N(C₁₋₆ alkyl)(aryl(C₁₋₆

alkyl)), C(O)NHheteroaryl, C(O)NHheterocyclyl, C(O)NH(CH₂)_vNH₂,

C(O)NH(CH₂)_vNHCO₂(C₁₋₆ alkyl), C(O)NH((C₁₋₄ alkyl)aryl), C(O)N(C₁₋₄ alkyl)((C₁₋₄

alkyl)aryl), (C₁₋₆ alkyl)NHC(O)(C₁₋₆ alkoxy), heterocyclyl(C₁₋₄ alkoxy), CH=CH(aryl),

C.C(aryl), aryl(C₁₋₄ alkyl), heteroaryl(C₁₋₄ alkyl), aryloxy, heteroaryloxy, arylthio,

١٥

heteroarylthio, CH=CH(heteroaryl) or C.C(heteroaryl); and either of which may be additionally optionally substituted by halogen, cyano, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) or CO₂(C₁₋₄ alkyl);

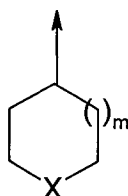
أو تكون R¹ هي aryl (C₁₋₄ alkyl) أو aryl غير متجانس (C₁₋₄ alkyl)، كل منهما به استبدال بوحدة أو أكثر من :

halogen, cyano, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂(C₁₋₄ alkyl), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)NHaryl, C(O)NH(CH₂)_vNH₂, C(O)NH(CH₂)_vNHCO₂(C₁₋₆ alkyl), aryl, heteroaryl, CH=CH(aryl), C.C(aryl), CH=CH(heteroaryl) or C.C(heteroaryl);

أو تكون R¹ هي cycloalkyl C₅₋₇ به استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، C₁₋₄ alkyl ، أو تكون R¹ هي aryl أو aryl غير متجانس أو تكون R¹ هي C₁₋₁₀ alkyl ؛

أو تكون R¹ هي C₁₋₆ alkyl به استبدال بـ NR⁴⁷R⁴⁸؛

أو تكون R¹ هي cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ C₁₋₆ alkyl ، أو aryl أو aryl غير متجانس؛ بشرط ألا تكون R¹ هي :



حيث تكون X هي S، S(O) أو S(O)₂؛ و m هي صفر أو ١؛

حيث تكون مجموعات استبدال aryl أو aryl غير المتجانس لـ R¹ بها استبدال بشكل اختياري
ب :

halogen, cyano, hydroxy, SH, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, C(O)H, C₁₋₆ alkylthio,
S(O)(C₁₋₆ alkyl), S(O)₂(C₁₋₆ alkyl), CO₂H, CO₂(C₁₋₆ alkyl), NR⁴¹R⁴², C₁₋₆ alkyl

٥ (بها استبدال بشكل اختياري ب :

halogen, OH, CO₂H, NR²⁹R³⁰, NHC(O)O(C₁₋₆ alkyl), OS(O)₂(C₁₋₆ alkyl) or
heterocyclyl), C₁₋₆ alkoxy

C₃₋₆ (بها استبدال اختياري ب halogen ، OH ، CO₂H ، NR³⁵R³⁶ أو cyclyl غير متجانس)،

cycloalkyl (بها استبدال بشكل اختياري ب halogen ، OH ، CO₂H ، NR³⁷R³⁸ أو cyclyl

١٠ غير متجانس) أو cyclyl غير متجانس؛

وتكون v هي ١، ٢ أو ٣ أو ٤؛

وتكون R² هي NR⁴R⁵ أو NR⁵⁰C(O)R₃؛

وتكون R³ هي C₁₋₆ alkyl (بها استبدال بشكل اختياري ب hydroxyl ، alkoxy C₁₋₆ ، NR⁷R⁸،

و cyclyl غير متجانس (بها استبدال بشكل اختياري ب oxo ، hydroxy ، C₁₋₆ alkyl ، CO₂ ،

١٥ C₁₋₆ alkyl (، aryl ، aryl غير متجانس، C₁₋₄ alkyl aryl (، cyclyl غير متجانس أو C

C₃₋₇ ، phenyl(alkyl (O) (C₁₋₄ aryl ، aryl غير متجانس aryl ، cycloalkyl C₃₋₇ ،

aryl (C₁₋₄ cycloalkyl (، CO₂H ، CO₂ (C₁₋₆ alkyl (، aryl (C₁₋₄ alkoxy (، aryl (C₁₋₄ ،

C₁₋₆ ، { NHC (O)R₆ أو NHC (O) aryl (، alkyl (C₁₋₆)₂ (O)S (، alkylthio

alkoxy ، cycloalkyl C₃₋₆ }بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxyl ، NR⁴³R⁴⁴ أو C₁₋₆ ، alkyl ، cyclly غير متجانس }بها استبدال بشكل اختياري بـ oxo ، hydroxy ، C₁₋₆ ، amino ، aryl ، aryl غير متجانس، (C₁₋₄ alkyl aryl) ، aryl غير متجانس (C₁₋₄ alkyl) ، phenyl(alkyl C(O) (C₁₋₄ أو C₁₋₄ alkyl aryl) }بها استبدال بـ amino (C₁₋₄ alkyl) ، aryl أو aryl غير متجانس؛

وتكون R⁴ هي hydrogen ، alkyl C₁₋₆ (بها استبدال بشكل اختياري بـ aryl أو aryl غير متجانس)، aryl أو aryl غير متجانس؛

وتكون R⁵ هي hydrogen ، alkyl C₁₋₆ (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxyl ، C₁₋₆ ، hydroxyl ، aryl ، aryloxy ، phenyl (C₁₋₆ alkoxy) ، aryl غير متجانس، 10 C₃₋₁₀ ، CO₂H ، cycloalkyl (C₁₋₆ CO₂ (C₁₋₆ alkyl) ، (NHC (O)R⁶ أو (C₁₋₆ alkyl NHC (O)O) ، phenyl ، alkyl C₁₋₆ ، hydroxy }بها استبدال بشكل اختياري بـ cycloalkyl C₃₋₆ ، 6 alkoxy ، phenyl (C₁₋₆ alkyl) ، aryl غير متجانس أو aryl غير متجانس (C₁₋₆ alkyl) ، phenyl غير متجانس (بها استبدال بشكل اختياري بـ C(O)NH₂ ، alkyl C₁₋₆ أو C₁₋₆ phenyl) ، aryl أو aryl غير متجانس ؛ وتكون R⁶ هي C₁₋₆ alkyl أو phenyl ؛

وتكون R⁷، و R⁸ على حدة هي hydrogen ، alkyl C₁₋₆ أو phenyl (C₁₋₄ alkyl) ؛ ١٥

وتكون شقوق phenyl ، و aryl غير متجانس السابقة لـ R³، R⁴، R⁵، R⁶، و R⁷ و R⁸ هي على حدة، بها استبدال بشكل اختياري بـ:

halogen, cyano, nitro, hydroxy, S(O)_qR⁹, OC(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹²R¹³, NR¹⁴C(O)R¹⁵,
NR¹⁶C(O)NR¹⁷R¹⁸, S(O)₂NR¹⁹R²⁰, NR²¹S(O)₂R²², C(O)NR²³R²⁴, C(O)R²⁵, CO₂R²⁶,
NR²⁷CO₂R²⁸, OC(O)(C₁₋₆ alkyl), C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ hydroxyalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆
alkoxy(C₁₋₆)alkyl, amino(C₁₋₄ alkyl), di(C₁₋₆)alkylamino(C₁₋₆)alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆
haloalkoxy, hydroxyl(C₁₋₆ alkoxy), heterocyclyl(C₁₋₆ alkoxy), C₁₋₆ alkoxy(C₁₋₆)alkoxy, ٥
amino(C₁₋₄ alkoxy), C₁₋₄ alkylamino(C₁₋₄ alkoxy)

وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ phenyl، و

di(C₁₋₄ alkyl)amino(C₁₋₄ alkoxy), C₁₋₆ alkylthio, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₁₀
cycloalkyl

١٥ وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ C₁₋₄ alkyl أو oxo، و

methylenedioxy, difluoromethylenedioxy, heterocyclyl, heterocyclyl(C₁₋₄ alkyl), phenyl,
phenyl(C₁₋₄)alkyl, phenoxy, phenylthio, phenyl(C₁₋₄)alkoxy, heteroaryl, heteroaryl
(C₁₋₄)alkyl, heteroaryloxy or heteroaryl(C₁₋₄)alkoxy;

وتكون شقوق phenyl، و aryl غير متجانس السابقة مباشرة بها استبدال بشكل اختياري بـ :

١٥ halogen, hydroxy, nitro, S(O)_r(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂N(C₁₋₄
alkyl)₂, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)N(C₁₋₄
alkyl)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)(C₁₋₄
alkyl), CF₃ or OCF₃;

وتكون A^1 ، E^1 و G^1 ، على حدة، هي :

hydrogen, halogen, cyano, hydroxy, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, CF_3 or OCF_3 ; وتكون q و

r، على حدة، هي صفر أو ١ أو ٢؛

ما لم يتم ذكر خلاف ذلك يكون cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ OH ، C_{1-6}

alkyl C_{3-7} ، cycloalkyl C_{3-7} ، NR31R32، OH(alkyl C_{1-6}) أو (alkyl C_{1-6}) NR33R34،

(alkyl C_{1-6}) NR49CO2، (alkyl C_{1-6}) CO2، (alkyl C_{1-6}) C(O) cyclyl، غير C(O) cyclyl

متجانس، aryl غير متجانس، (alkyl C_{1-6}) NR⁵³R⁵⁴، C(O)NR⁵⁵R⁵⁶ (alkyl C_{1-6})،

C(O) cyclyl(alkyl C_{1-6}) غير متجانس أو cyclyl غير متجانس؛ وتكون R^9 ، R^{10} ، R^{11} ،

R^{12} ، R^{13} ، R^{14} ، R^{15} ، R^{16} ، R^{17} ، R^{18} ، R^{19} ، R^{20} ، R^{21} ، R^{22} ، R^{23} ، R^{24} ، R^{25} ، R^{26} ، و R^{27} و

R^{28} ، هي على حدة، alkyl C_{1-6} {بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen، hydroxy أو C_{1-6} ١٠

{alkoxy، (alkenyl CH_2 (C_{2-6}))، phenyl {وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ

halogen، hydroxy، nitro، NH_2 ، (alkyl NH (C_{1-4}))، (alkyl $_2N$ (C_{1-4}))، (S (O)₂ (C_{1-4}))

(alkyl S (O)₂NH (C_{1-4}))، S (O)₂NH₂، (alkyl S (O)₂N (C_{1-4}))، cyano، C_{1-4}

alkyl، (alkoxy C_{1-4})، C(O)NH₂، (alkyl C(O)NH (C_{1-4}))، (alkyl C(O)N (C_{1-4}))،

(CO₂H، (alkyl CO₂ (C_{1-4}))، (alkyl NHC(O) (C_{1-4}))، (alkyl NHS(O)₂ (C_{1-4}))، C(O) ١٥

(alkyl (C_{1-4}))، { OCF_3 أو OCF_3 } أو aryl غير متجانس { وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل

اختياري بـ halogen، hydroxy، nitro، NH_2 ، (alkyl NH (C_{1-4}))، (alkyl $_2N$ (C_{1-4}))، S

(O)₂ (C_{1-4}))، (alkyl S(O)₂NH (C_{1-4}))، (S(O)₂NH (C_{1-4}))، (alkyl S(O)₂N (C_{1-4}))، cyano،

alkyl C_{1-4} ، (alkoxy C_{1-4})، C(O)NH₂، (alkyl C(O)NH (C_{1-4}))، (alkyl C(O)N (C_{1-4}))،

(O) ، (alkyl NHS (O)₂ (C₁₋₄ ، (alkyl NHC (O) (C₁₋₄ ، (CO₂ (C₁₋₄ alkyl ، CO₂H ، ({OCF₃ أو CF₃ ، (alkyl (C₁₋₄

ويمكن أن تكون R⁹ ، R¹⁰ ، R¹¹ ، R¹² ، R¹³ ، R¹⁴ ، R¹⁵ ، R¹⁶ ، R¹⁷ ، R¹⁸ ، R¹⁹ ، R₂₀ ، R²¹ ، R²² ، R²³ ، R²⁴ ، R²⁵ ، R²⁶ ، و R²⁷ و R²⁸ هي أيضا hydrogen ؛

وتكون R⁵⁰ هي hydrogen أو C₁₋₆ alkyl (بها استبدال بشكل اختياري بـ NR⁵¹R⁵²) ؛

وتكون R³⁰ ، R³² ، R³⁴ ، R³⁶ ، R³⁸ ، R⁴⁰ ، R⁴² ، R⁴⁴ or R⁴⁸ : هي على حدة ، hydrogen ، C¹⁻⁶

alkyl (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، alkoxy C₁₋₆ ، alkylthio C₁₋₆ ، C₃₋₇ ،

cycloalkyl (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy (أو NR⁴⁵R⁴⁶) ، cycloalkyl C₃₋₇ (بها

استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy (C₁₋₆ alkyl)) أو cyclyl غير متجانس (بها استبدال

بشكل اختياري بـ C₁₋₆ alkyl hydroxy ؛ ١٠

وتكون :

R²⁹ ، R³¹ ، R³³ ، R³⁵ ، R³⁷ ، R³⁹ ، R⁴¹ ، R⁴³ ، R⁴⁵ ، R⁴⁶ ، R⁴⁷ ، R⁴⁹ ، R⁵¹ ، R⁵² ، R⁵³ ، R⁵⁴ ، R⁵⁵ and R⁵⁶ هي

على حدة ، hydrogen أو C₁₋₆ alkyl ؛

أو N-oxide منه؛ أو ملح مقبول صيدلانياً منه.

١٥ الوصف التفصيلي

يمكن أن توجد مركبات معينة للاختراع الحالي في أشكال أيزومرية مختلفة (مثل متشاكلات

enantiomers أو مزدوجات تجاسم diastereomers أو أيزومرات هندسية geometric isomers أو

مركبات صنوية (tautomers). يغطي الاختراع الحالي كل هذه الايزومرات وخلائط منها بكل النسب.

يشتمل الملح المقبول صيدلانيا من مركب له الصيغة (I) على ملح يتم تحضيره من قاعدة غير سامة مقبولة صيدلانيا على سبيل المثال قاعدة غير عضوية أو قاعدة عضوية. يتمثل الملح المشتق من قاعدة غير عضوية على سبيل المثال في ملح aluminium أو calcium أو potassium ، أو magnesium ، أو sodium أو zinc . يتمثل الملح المشتق من قاعدة عضوية على سبيل المثال في :

arginine, betaine, benzathine, caffeine, choline, chlorprocaine, cycloprocaine, N',N'-dibenzylethylenediamine, diethanolamine, diethylamine, 2-diethyl-aminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethyl-morpholine, N-ethyl piperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, meglumine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, tertiary butylamine, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine or thanolamine.

يشتمل أيضا الملح المقبول صيدلانيا من مركب له الصيغة (I) على ملح quaternary ammonium على سبيل المثال حيث تكون مجموعة amine مركب له الصيغة (I) يتفاعل مع alkyl halide (على سبيل المثال chloride ، bromide أو iodide) ليشكل ملح quaternary ammonium .

يمكن أن يشتمل أيضا الملح المقبول صيدلانيا على ملح لحمض عضوي مقبول صيدلانيا مثل carboxylic or sulphonic acid ، على سبيل المثال :

acetate, adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzenesulphonate (besylate), benzoate, butyrate, camphorate, camphorsulphonate, camsylate, citrate, p-chlorobenzenesulphonate, cyclopentate, 2,5-dichlorobesylate, digluconate, edisylate (ethane-1,2-disulfonate or ethane-1-(sulfonic acid)-2-sulfonate), esylate, ethanesulphonate, fumarate, formate, 2-furoate, 3-furoate, gluconate, glucoheptanate, ٥ glutamate, glutarate, glycerophosphate, glycolate, heptanoate, hexanoate, hippurate, 2-hydroxyethane sulfonate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, malonate, mandelate, methanesulphonate, 2-naphthalenesulfonate, napadisylate (naphthalene-1,5-disulfonate or naphthalene-1-(sulfonic acid)-5-sulfonate), nicotinate, oleate, orotate, oxalate, pantothenate, pamoate, pamoic, pectinate, 3-phenylpropionate, pivalate, ١٠ propionate, pivolate, pyruvate, saccharinate, salicylate, stearate, succinate, tartrate, p-toluenesulphonate, transcinamic acid, trifluoroacetate, xinafoate, xinofolate, xylate (p-xylene-2-sulphonic acid), undecanoate, 2-mesitylenesulphonate, 2-naphthalenesulphonate, D-mandelate, L-mandelate, 2,5-dichlorobenzenesulphonate, cinnamate or benzoate ١٥

أو ملح لحمض غير عضوي مثل :

hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, sulphate, bisulfate, phosphate, nitrate, hemisulfate, thiocyanate, persulfate, phosphate or sulphonate salt.

في سمة أخرى للاختراع تكون الكمية المتكافئة هي على سبيل المثال ملح جزئي أو ملح أحادي أو

٢٠ ملح ثنائي.

يمكن تحضير الملح المقبول صيدلانيا من مركب له الصيغة (I) في مكانه أثناء المرحلة الأخيرة من عزل وتنقية المركب أو بتفاعل المركب أو N-OXIDE منه بصورة منفصلة مع حمض عضوي أو غير عضوي مناسب وعزل الملح المتكون.

في أحد سمات الاختراع تتمثل أملاح إضافة الحمض على سبيل المثال في :

hydrochloride, dihydrochloride, hydrobromide, phosphate, sulfate, acetate, diacetate, fumarate, maleate, malonate, succinate, tartrate, citrate, oxalate, methanesulfonate or p-toluenesulfonate. ٥

ويتمثل ملح إضافة حمض بديل في ملح trifluoroacetate .

بشكل بديل يمكن أن يكون الملح المناسب ملح quaternary ammonium متكون عن طريق تفاعل مجموعة amine أولية أو ثانوية أو ثلاثية في مركب له الصيغة (I) على سبيل المثال مع، C₁₋₆ alkyl halide (مثل methyl iodide أو methyl bromide). ١٠

يمكن أن توجد مركبات الاختراع في صورة ذوابات (مثل hydrates) ويغطي الاختراع الحالي كل الذوابات.

يشتمل halogen على fluorine و chlorine و bromine و iodine . يكون halogen ، على سبيل المثال، هو fluorine أو chlorine. ١٥

تكون شقوق alkyl سلسلة مستقيمة أو متفرعة وتكون، على سبيل المثال:

haloalkyl ، ويكون methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl or tert-butyl ، على سبيل المثال
C2F5 ، CF3 أو CHF2 . ويكون alkoxy ، على سبيل المثال، methoxy أو ethoxy ؛ و يكون
haloalkoxy ، على سبيل المثال CF3 أو OCHF2 .

ويكون alkenyl ، على سبيل المثال، phenyl أو prop-2-enyl . ويكون alkynyl ، على سبيل
المثال، propargyl . ٥

ويكون cycloalkyl عبارة عن نظام حلقي أحادي أو ثنائي الحلقة حيث يكون مشبع أو غير مشبع
ولكنه غير عطري. إنه يكون، على سبيل المثال :

cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or bicyclo[3.1.1]heptenyl. C₃₋₇

Cycloalkyl(C₁₋₄ alkyl)

على سبيل المثال cyclopentylCH₂ و يكون Cycloalkyloxy على سبيل المثال هو : ١٥

cyclopropyloxy, cyclopentyloxy or cyclohexyloxy.

ويكون cycloalkyl alkoxy هو، على سبيل المثال :

(cyclopropyl)methoxy or 2-(cyclopropyl)ethoxy ويكون cyclyl غير متجانس هو حلقة

غير عطرية بها ٥- أو ٦- ذرات وتكون مرتبطة بحلقة عطرية أخرى أو أكثر و تكون مرتبطة

بشكل اختياري بحلقة بنزين، تشتمل على الأقل على ذرة غير متجانسة يتم اختيارها من المجموعة ١٥

التي تشتمل على nitrogen ، oxygen و كبريت. ويكون cyclyl غير متجانس، على سبيل

المثال :

azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, isoindoly, morpholiny, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octyl, 8-azabicyclo[2.2.2]octyl, 2-oxa-6-azabicyclo[5.4.0]undeca-7,9,11-trienyl, 7-oxa-10-azabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5-trienyl, 6-thia-1,4-diazabicyclo[3.3.0]octa-4,7-dienyl, tetrahydropyranyl, azabicyclo[3.2.1]octyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinoliny, 1,4-diazepiny, quinuclidiny, 9-oxa-2,8-diazaspiro[4.4]non-7-enyl, 1,2-dihydroquinazoliny, 2,4,10-triazabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5,8-tetraenyl or 2-oxa-5-aza-bicyclo[4.4.0]deca-7,9,11-trienyl.

تشتمل أمثلة أخرى من :

CH₂OH; C₁₋₆ alkoxy(C₁₋₆)alkyl is, for example CH₃OCH₂; and, C₁₋₆ alkoxy(C₁₋₆)alkoxy is, for example, CH₃OCH₂O. dialkylaminoalkyl is, for example (CH₃)₂NCH₂ or (CH₃)(CH₃CH₂)NCH₂. Amino(C₁₋₄ alkyl) is, for example, CH₂NH₂. Amino(C₁₋₄ alkoxy) is, for example, OCH₂NH₂. C₁₋₄ Alkylamino(C₁₋₄ alkoxy) is, for example, CH₃NHCH₂O.

ويكون aryl هو، على سبيل المثال، phenyl أو naphthyl . في أحد السمات يكون aryl عبارة عن phenyl . ويكون Aryl(C₁₋₄ alkoxy) هو، على سبيل المثال benzyl . ويكون :

Aryl(C₁₋₄ alkylthio) هو، على سبيل المثال، methoxy phenyl . ويكون

هو، على سبيل المثال، phenyl CH₂S .

ويكون aryl غير متجانس هو، على سبيل المثال، حلقة عطرية بها ٥- أو ٦- ذرات وتكون مرتبطة بشكل اختياري بحلقة أخرى أو أكثر (والتي يمكن أن تكون carbocyclic أو cyclic غير

متجانس وتكون عطرية أو غير عطرية)، تشمل على الأقل على ذرة غير متجانسة يتم اختيارها من المجموعة التي تشمل على nitrogen ، oxygen و كبريت. ويكون؛ أو N-oxide منه، أو S-oxide or S-dioxide منه. ويكون aryl غير متجانس، على سبيل المثال :

furyl, thienyl (also known as thiophenyl), pyrrolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, [1,2,3]-thiadiazolyl, [1,2,4]-triazolyl, [1,2,3]-triazolyl, ٥
pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, benzo[b]furyl (also known as benzofuryl), benz[b]thienyl (also known as benzthienyl or benzthiophenyl), indazolyl, benzimidazolyl, 1,2,3-benztriazolyl, benzoxazolyl, 1,3-benzthiazolyl, 1,2,3-benzothiadiazolyl, thieno[3,2-b]pyridin-6-yl, 1,2,3-benzoxadiazolyl, benzo[1,2,3]thiadiazolyl, 2,1,3-benzothiadiazolyl, benzofurazan (also known as 2,1,3- ١٠
benzoxadiazolyl), quinoxaliny, a pyrazolopyridine (for example 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl or pyrazolo[1,5-a]pyridinyl), an imidazopyridine (for example imidazo[1,2-a]pyridinyl or imidazo[1,2-a]-5,6,7,8-tetrahydropyridinyl), a dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine (for example 1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidinyl), quinolinyl, isoquinolinyl, a naphthyridinyl (for example [1,6]naphthyridinyl, [1,7]naphthyridinyl or ١٥
[1,8]naphthyridinyl), 1,2,3-thiadiazolyl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, thieno[2,3-b]pyridinyl, thieno[2,3-b]pyrazinyl, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidinyl or 6,7-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidinyl; or an N-oxide thereof, or an S-oxide or S-dioxide thereof. A further example of heteroaryl is 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuryl.

٢٠ في أحد سمات الاختراع يكون aryl غير متجانس هو، على سبيل المثال :

pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, [1,2,4]-triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, quinoxaliny, a pyrazolopyridine (for example 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl or pyrazolo[1,5-a]pyridinyl), an imidazopyridine (for example imidazo[1,2-a]pyridinyl or imidazo[1,2-a]-5,6,7,8-tetrahydropyridinyl), a dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine (for example 1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidinyl), quinolinyl, isoquinolinyl, a naphthyridinyl (for example [1,6]naphthyridinyl, [1,7]naphthyridinyl or [1,8]naphthyridinyl), 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl or [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidinyl; or an N-oxide

منه.

١٠ ويكون NHC(O) غير متجانس، على سبيل المثال، هو NHC(O)pyridinyl . ويكون aryl غير متجانس (alkyl C₁₋₄) هو، على سبيل المثال، pyridinylCH₂ .

ويتمثل الاستبدال بشكل اختياري، على سبيل المثال، في شق ليس به استبدال أو شق يحمل مجموعة استبدال أو ٢ أو ٣.

في أحد السمات الخاصة يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)،

١٥ حيث تكون A: عبارة عن N أو CA1 ؛ E عبارة عن N أو CE1 ؛ W عبارة عن n(CH₂) ؛ Y عبارة عن p(CH₂) ؛ n و p، على حدة هي صفر أو ١ ؛ R1 عبارة عن aryl أو aryl غير متجانس حيث يكون أي منهما به استبدال بواحدة أو أكثر من :

CO₂H, aryl, heteroaryl, (C₁₋₆ alkyl)NR³⁹R⁴⁰, C(O)NHaryl, C(O)N(C₁₋₆ alkyl)(aryl(C₁₋₆ alkyl)), C(O)NHheteroaryl, C(O)NHheterocyclyl, C(O)NH(CH₂)_vNH₂,
C(O)NH(CH₂)_vNHCO₂(C₁₋₆ alkyl), C(O)NH((C₁₋₄ alkyl)aryl), heterocyclyl(C₁₋₄ alkoxy),
CH=CH(aryl), C.C(aryl), aryl(C₁₋₄ alkyl), heteroaryl(C₁₋₄ alkyl), aryloxy, heteroaryloxy,
arylthio, heteroarylthio, CH=CH(heteroaryl)

٥

أو C.C (aryl غير متجانس)؛ ويمكن أن يكون أي منهما به استبدال بشكل اختياري بـ :

halogen, cyano, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂(C₁₋₄ alkyl) or CO₂(C₁₋₄ alkyl);

أو تكون R¹ aryl(C₁₋₄ alkyl) or heteroaryl(C₁₋₄ alkyl) either حيث يكون أي منهما به

استبدال بشكل اختياري بـ : ١٠

halogen, cyano, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, C₁₋₄ alkylthio, S(O)(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂(C₁₋₄ alkyl), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)NHaryl, C(O)NH(CH₂)_vNH₂,
C(O)NH(CH₂)_vNHCO₂(C₁₋₆ alkyl), aryl, heteroaryl, CH=CH(aryl), C.C(aryl),

(aryl) CH = CH (aryl غير متجانس) أو C.C (aryl غير متجانس)؛ أو تكون R₁ عبارة

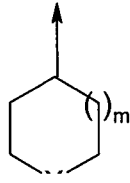
عن cycloalkyl C₅₋₇ به استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، C₁₋₄ alkyl ، CO₂H ، CO₂ ١٥

(C₁₋₄ alkyl) ، aryl أو aryl غير متجانس؛ أو تكون R₁ عبارة عن C₁₋₆ alkyl به استبدال بـ

NR⁴⁷R⁴⁸؛ أو تكون R₁ عبارة عن cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ C₁₋₆

alkyl ، aryl أو aryl غير متجانس؛

بشرط أن لا تكون R₁ عبارة عن :



حيث تكون X هي S، S(O) أو S(O)₂؛ و m هي صفر أو ١؛

حيث تكون مجموعات استبدال aryl أو aryl غير المتجانس لـ R¹ بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen، cyano، hydroxy، SH، alkyl C₁₋₄، alkoxy C₁₋₄، CF₃، OCF₃، C₁₋₆، CO₂ (C₁₋₆، CO₂H، (alkyl S(O)₂ (C₁₋₆، (alkyl C₁₋₆) S O))، alkylthio C₁₋₆، (O)H ٥
(alkyl C₁₋₆، NR⁴¹R⁴²، (bها استبدال بشكل اختياري بـ halogen، OH، CO₂H، (alkyl OS(O)₂ (C₁₋₆، (alkyl NHC(O)₀ (C₁₋₆، NR²⁹R³⁰،
C₁₋₆ alkoxy (بها استبدال اختياري بـ halogen، OH، CO₂H، NR³⁵R³⁶ أو cyclyl غير متجانس) غير متجانس)، cycloalkyl C₃₋₆ (بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen، OH، CO₂H، NR³⁷R³⁸،
أو cyclyl غير متجانس) أو cyclyl غير متجانس؛ وتكون v هي ١، ٢ أو ٣ أو ٤؛ وتكون ١٠
R² هي NR⁵⁰C(O)R³ أو NR⁴R⁵؛ وتكون R³ هي alkyl C₁₋₆ (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxyl، alkoxy C₁₋₆، NR⁷R⁸، و cyclyl غير متجانس (بها استبدال بشكل اختياري بـ
oxo، hydroxy، alkyl C₁₋₆، (alkyl CO₂ (C₁₋₆، aryl، aryl (C₁₋₄ غير متجانس)، aryl (alkyl C(O) (C₁₋₄ أو phenyl) cyclyl غير متجانس أو (alkyl
aryl C₃₋₇، cycloalkyl C₃₋₇، (alkyl CO₂ (C₁₋₆، CO₂H، (alkyl (C₁₋₄ cycloalkyl C₃₋₇، aryl ١٥
alkoxy (C₁₋₄ aryl، (alkylthio aryl (C₁₋₄، (aryl (C₁₋₄ alkoxy، (alkyl C₁₋₆) S O))₂، (alkylthio aryl (C₁₋₄، (aryl (C₁₋₄ alkoxy غير متجانس أو NHC(O)R₆)،
C₁₋₆ alkoxy، cycloalkyl C₃₋₆، (bها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxyl، NR⁴³R⁴⁴ أو alkyl C₁₋₆، cyclyl غير متجانس (بها استبدال بشكل اختياري بـ
oxo، hydroxy، alkyl C₁₋₆، amino، aryl، aryl (C₁₋₄ غير متجانس)، (alkyl aryl (C₁₋₄،

aryl غير متجانس (alkyl C₁₋₄) ، cyclyl غير متجانس أو (C₁₋₄) C (O) phenyl(alkyl ،
 (C₁₋₄ aryl (alkyl aryl) (بها استبدال بـ amino (C₁₋₄ alkyl) ، aryl أو aryl غير متجانس؛
 وتكون R⁴ هي hydrogen ، alkyl C₁₋₆ (بها استبدال بشكل اختياري بـ aryl أو aryl غير
 متجانس)، aryl أو aryl غير متجانس؛ وتكون R⁵ هي hydrogen ، alkyl C₁₋₆ (بها استبدال
 بشكل اختياري بـ hydroxyl ، alkoxy C₁₋₆ ، aryl ، aryloxy ، phenyl (C₁₋₆ alkoxy) ،
 aryl غير متجانس، CO₂H ، cycloalkyl C₃₋₁₀ ، CO₂ (C₁₋₆ alkyl) ، (C₁₋₆ O) NHC
 (alkyl) أو (NHC (O)R⁶) ، (C₁₋₆ alkoxy ، cycloalkyl C₃₋₆ (بها استبدال بشكل اختياري بـ
 hydroxy ، alkyl C₁₋₆ ، phenyl ، phenyl (C₁₋₆ alkyl) ، aryl غير متجانس أو aryl غير
 متجانس ((alkyl C₁₋₆) cyclyl غير متجانس (بها استبدال بشكل اختياري بـ C ، alkyl
 C₁₋₆ phenyl أو (O)NH₂ (alkyl (C₁₋₆ phenyl) ، aryl أو aryl غير متجانس ؛ وتكون R⁶ هي C₁₋₆
 alkyl أو phenyl ؛ وتكون R⁷ ، و R⁸ على حدة هي hydrogen ، alkyl C₁₋₆ أو phenyl
 (C₁₋₄ alkyl) ؛ وتكون شقوق phenyl ، و aryl غير متجانس السابقة لـ R³ ، R⁴ ، R⁵ ، R⁶ ، R⁷ و
 R⁸ هي على حدة، بها استبدال بشكل اختياري بـ:

halogen, cyano, nitro, hydroxy, S(O)_qR⁹, OC(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹²R¹³, NR¹⁴C(O)R¹⁵,
 NR¹⁶C(O)NR¹⁷R¹⁸, S(O)₂NR¹⁹R²⁰, NR²¹S(O)₂R²², C(O)NR²³R²⁴, C(O)R²⁵, CO₂R²⁶,
 NR²⁷CO₂R²⁸, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ hydroxyalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy(C₁₋₆)alkyl,
 amino(C₁₋₄ alkyl), di(C₁₋₆)alkylamino(C₁₋₆)alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, C₁₋₆
 alkoxy(C₁₋₆)alkoxy, amino(C₁₋₄ alkoxy) or C₁₋₄ alkylamino(C₁₋₄ alkoxy)

(وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ phenyl) و

C_{1-6} alkylthio, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-10} cycloalkyl
بشكل اختياري بـ C_{1-4} alkyl أو oxo)،

methylenedioxy, difluoromethylenedioxy, heterocyclyl, heterocyclyl(C_{1-4} alkyl), phenyl,
phenyl(C_{1-4})alkyl, phenoxy, phenylthio, phenyl(C_{1-4})alkoxy, heteroaryl, heteroaryl(C_{1-4})alkyl, heteroaryloxy or heteroaryl(C_{1-4})alkoxy;

٥

وتكون شقوق phenyl ، و aryl غير متجانس السابقة مباشرة بها استبدال بشكل اختياري بـ

halogen, hydroxy, nitro, $S(O)_r(C_{1-4}$ alkyl), $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(C_{1-4}$ alkyl), $S(O)_2N(C_{1-4}$ alkyl)₂, cyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)N(C_{1-4}$ alkyl)₂, CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl), $NHS(O)_2(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)(C_{1-4}$ alkyl), CF_3 or OCF_3 ;

١٠

وتكون A^1 ، E^1 و G^1 ، على حدة، هي hydroxy ، cyano ، halogen ، hydrogen ، C_{1-4} alkyl ، C_{1-4} alkoxy ، CF_3 أو OCF_3 ؛ وتكون q و r ، على حدة، هي صفر أو ١ أو ٢؛ ما لم يتم ذكر خلاف ذلك يكون cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ

OH , C_{1-4} alkyl, $NR^{31}R^{32}$, $(C_{1-4}$ alkyl)OH or $(C_{1-4}$ alkyl)NR³³R³⁴; R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} ,

R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} and R^{28} are,

١٥

independently, C_{1-6} alkyl

{بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، halogen أو C_{1-6} alkoxy ، {alkenyl CH_2 (C_{2-6} ،

phenyl }وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، halogen ، NH_2 ،

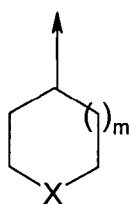
$S(O)_2NH(C_{1-4})$ ، $S(O)_2NH_2$ ، $(alkyl)S(O)_2(C_{1-4})$ ، $(alkyl)_2N(C_{1-4})$ ، $(alkyl)NH(C_{1-4})$

C ، C (O)NH₂ ، alkoxy C₁₋₄ ، alkyl C₁₋₄ ، cyano ، (2S (O)₂N (C₁₋₄ alkyl ، (alkyl
NHC (O) (C₁₋₄ ، (alkyl CO₂ (C₁₋₄ ، CO₂H ، (2C (O)N (C₁₋₄ alkyl ، (alkyl (O)NH (C₁₋₄
متجانس } وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen ، hydroxy ، nitro ، NH₂ ،
C₁₋₄) S (O)₂NH ، S (O)₂NH₂ ، (alkyl S (O)₂ (C₁₋₄ ، (2N (C₁₋₄ alkyl ، (alkyl NH (C₁₋₄ ٥
C ، C (O)NH₂ ، alkoxy C₁₋₄ ، alkyl C₁₋₄ ، cyano ، (2S (O)₂N (C₁₋₄ alkyl ، (alkyl
NHC (O) ، (CO₂ (C₁₋₄ alkyl ، CO₂H ، (alkyl 2 C (O)N (C₁₋₄ ، (alkyl C₁₋₄) (O)NH
تكون R⁹ ، R¹⁰ ، R¹¹ ، R¹² ، R¹³ ، R¹⁴ ، R¹⁵ ، R¹⁶ ، R¹⁷ ، R¹⁸ ، R¹⁹ ، R²⁰ ، R²¹ ، R²² ، R²³ ، R²⁴ ،
R²⁵ ، R²⁶ ، R²⁷ و R²⁸ هي أيضا hydrogen ؛ وتكون R⁵⁰ هي hydrogen أو C₁₋₆ alkyl ١٠
(بها استبدال بشكل اختياري بـ NR⁵¹R⁵²) ؛ وتكون R³⁰ ، R³² ، R³⁴ ، R³⁶ ، R³⁸ ، R⁴⁰ ، R⁴² ، R⁴⁴ أو
R⁴⁸ هي على حدة ، hydrogen ، C¹⁻⁶ alkyl (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، C₁₋₆
alkoxy ، alkylthio C₁₋₆ ، cycloalkyl C₃₋₇ (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy) أو
(NR⁴⁵R⁴⁶) ، cycloalkyl C₃₋₇ (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy (C₁₋₆ alkyl)) أو
cyclyl غير متجانس (بها استبدال بشكل اختياري بـ C₁₋₆ alkyl hydroxy) ؛ وتكون R²⁹ ، R³¹ ١٥
R³³ ، R³⁵ ، R³⁷ ، R³⁹ ، R⁴¹ ، R⁴³ ، R⁴⁵ ، R⁴⁶ ، R⁴⁷ ، R⁴⁹ ، R⁵¹ ، R⁵² ، R⁵³ ، R⁵⁴ ، R⁵⁵ و
R⁵⁶ هي على حدة ، hydrogen أو C₁₋₆ alkyl ؛ أو N-OXIDE منه ؛ أو ملح مقبول صيدلانياً
منه.

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون A: عبارة عن N أو CA¹ ؛
E عبارة عن N أو CE1 ؛ W عبارة عن n(CH₂) ؛ Y عبارة عن p(CH₂) ؛ n و p ، على حدة هي ٢٠
صفر أو ١ ؛ R¹ عبارة عن aryl أو aryl غير متجانس حيث يكون أي منهما به استبدال بوحدة أو

أكثر من CO₂H ، aryl ، aryl غير متجانس، (alkyl C₁₋₆)³⁹R⁴⁰NR ، aryl C (O)NH ، C
 cyclyl C (O)NH ، aryl غير متجانس، ((alkyl aryl (C₁₋₆) (alkyl (O)N (C₁₋₆
 غير متجانس، (alkyl vNHCO₂ (C₁₋₆(C (O)NH (CH₂ ، vNH₂(C (O)NH (CH₂ ،
)C.C ، (aryl)CH = CH ، (C₁₋₄ alkoxy) غير متجانس cyclyl ، (aryl(alkyl C₁₋₄))
 ٥ (aryl (alkyl aryl (C₁₋₄) ، aryl غير متجانس (alkyl C₁₋₄) ، aryloxy ، aryl غير متجانس
 أوكسي، aryl ثيو، aryl غير متجانس ثيو، CH = CH (aryl غير متجانس) أو C.C (aryl
 غير متجانس)؛ ويمكن أن يكون أي منهما به استبدال بشكل اختياري بـ halogen ، cyano ،
 alkyl S (O) (C₁₋₄ ، alkylthio C₁₋₄ ، OCF₃ ، CF₃ ، alkoxy C₁₋₄ ، alkyl C₁₋₄ ، hydroxy
 (alkyl S (O)₂ (C₁₋₄ أو (alkyl CO₂ (C₁₋₄؛ أو تكون (alkyl R¹ aryl (C₁₋₄ أو aryl غير
 ١٠ متجانس (alkyl C₁₋₄) حيث يكون أي منهما به استبدال بشكل اختياري بـ halogen ، cyano ،
 S (O) (C₁₋₄ ، alkylthio C₁₋₄ ، OCF₃ ، CF₃ ، C₁₋₄ alkoxy ، alkyl C₁₋₄ ، hydroxy ،
 C (O)NH ، aryl C (O)NH ، (alkyl CO₂ (C₁₋₄ ، CO₂H ، (alkyl S (O)₂ (C₁₋₄ ، (alkyl
 = CH ، aryl غير متجانس، (alkyl vNHCO₂ (C₁₋₆(C (O)NH (CH₂ ، vNH₂((CH₂
 (aryl) C.C ، (aryl) CH = CH ، (aryl غير متجانس) أو C.C (aryl غير متجانس)؛
 ١٥ أو تكون R₁ عبارة عن cycloalkyl C₅₋₇ به استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، alkyl C₁₋₄ ،
 CO₂ ، CO₂H ، (alkyl C₁₋₄) ، aryl أو aryl غير متجانس؛ أو تكون R¹ عبارة عن cyclyl غير
 متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ alkyl C₁₋₆ ، aryl أو aryl غير متجانس؛

بشرط أن لا تكون R₁ عبارة عن :



حيث تكون X هي S، S(O) أو S(O)₂؛ و m هي صفر أو ١؛ حيث تكون مجموعات استبدال aryl أو aryl غير المتجانس لـ R¹ بها استبدال بشكل اختياري بـ cyano، halogen، cyano، halogen، SH، hydroxy، alkyl C₁₋₄، C₁₋₄ alkoxy، OCF₃، CF₃، C(O)H، C₁₋₆ alkythio، (O)NR⁴¹R⁴²، (alkyl CO₂ (C₁₋₆، CO₂H، (alkyl S (O)₂ (C₁₋₆، (alkyl C₁₋₆) S NHC(O)O، NR²⁹R³⁰، CO₂H، OH، halogen (بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen، alkyl C₁₋₆ ٥

اختياري بـ halogen، CO₂H، OH، NR³⁵R³⁶ أو cyclyl غير متجانس)، C₁₋₆ alkoxy (بها استبدال cycloalkyl C₃₋₆، cyclyl غير متجانس) (بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen، CO₂H، OH، NR³⁷R³⁸ أو cyclyl غير متجانس) أو cyclyl غير متجانس؛ وتكون v هي ١، ٢ أو ٣ أو ٤؛ وتكون R² هي NR⁵⁰C(O)R³ أو NR⁴R⁵؛ وتكون R³ هي alkyl C₁₋₆ (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxyl، C₁₋₆ alkoxy، ١٠

و NR⁷R⁸، cyclyl غير متجانس (بها استبدال بشكل اختياري بـ oxo، hydroxy، alkyl C₁₋₆، aryl، aryl غير متجانس، (alkyl CO₂ (C₁₋₆، (alkyl aryl (C₁₋₄، cyclyl غير متجانس أو phenyl(alkyl C(O) (C₁₋₄، aryl، aryl غير متجانس، aryl، cycloalkyl C₃₋₇، C₃₋، aryl (C₁₋₄، (aryl (C₁₋₄ alkoxy، (alkyl CO₂ (C₁₋₆، CO₂H، (alkyl (C₁₋₄ cycloalkyl 7

(alkylthio (O)NR⁴³R⁴⁴، hydroxyl (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxyl، C₁₋₆ alkoxy، cycloalkyl C₃₋₆، ١٥

{alkyl (C₁₋₄ amino، aryl، aryl غير متجانس، (alkyl aryl (C₁₋₄، aryl غير متجانس (alkyl C₁₋₄)، amino، aryl، aryl غير متجانس أو phenyl(alkyl C(O) (C₁₋₄، (alkyl aryl (C₁₋₄) (بها استبدال ب amino (C₁₋₄، aryl أو aryl غير متجانس؛ وتكون R⁴ هي hydrogen، alkyl C₁₋₆، ٢٠

(بها استبدال بشكل اختياري بـ aryl أو aryl غير متجانس)، aryl أو aryl غير متجانس؛ وتكون

R⁵ هي hydrogen ، alkyl C₁₋₆ (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxyl ، alkoxy C₁₋₆ ،
aryl ، aryloxy ، phenyl (C₁₋₆ alkoxy) ، aryl غير متجانس، cycloalkyl C₃₋₁₀ ، CO₂H ،
C₁₋₆ CO₂ (C₁₋₆ alkyl) ، (C₁₋₆ alkyl NHC (O))⁰ أو (C₁₋₆ alkyl NHC (O))⁶ ، C₁₋₆ alkoxy ، C₃₋₆ ،
cycloalkyl (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، alkyl C₁₋₆ ، phenyl ، phenyl ،
C₁₋₆ alkyl) ، aryl غير متجانس أو aryl غير متجانس (C₁₋₆ alkyl) ، cyclyl غير
متجانس (بها استبدال بشكل اختياري بـ C₁₋₆ alkyl ، C₁₋₆ phenyl أو C₁₋₆ phenyl) ،
aryl أو aryl غير متجانس ؛ وتكون R⁶ هي C₁₋₆ alkyl أو phenyl ؛ وتكون R⁷ ، و R⁸
على حدة هي hydrogen ، C₁₋₆ alkyl أو C₁₋₄ phenyl) ؛ وتكون شقوق phenyl ،
و aryl غير متجانس السابقة لـ R³ ، R⁴ ، R⁵ ، R⁶ ، R⁷ و R⁸ هي على حدة، بها استبدال بشكل
اختياري بـ: halogen ، cyano ، nitro ، hydroxy ، (O)_qR⁹ ، S ، (O)NR¹⁰R¹¹ ، OC
NR¹²R¹³ ، (O)R¹⁵ NR¹⁴C ، (O)NR¹⁷R¹⁸ ، NR¹⁶C ، S (O)NR¹⁹R²⁰ ، NR²¹S ،
C₁₋₆ (O)NR²³R²⁴ ، C(O)R²⁵ ، CO₂R²⁶ ، NR²⁷CO₂R²⁸ ، (C₁₋₆ OC(O) alkyl) ،
alkyl hydroxy C₁₋₆ ، alkyl haloalkyl C₁₋₆ ، alkoxy C₁₋₆ ، (C₁₋₆ amino) ،
alkyl di (C₁₋₆ amino) ، (C₁₋₆ amino) ، alkoxy C₁₋₆ ، haloalkoxy C₁₋₆ ،
hydroxyl (C₁₋₆ alkoxy) ، cyclyl غير متجانس (C₁₋₆ alkoxy) ،
alkoxy (C₁₋₄ amino) ، alkoxy (C₁₋₄ amino) (وتكون هي نفسها
بها استبدال بشكل اختياري بـ phenyl) ، (C₁₋₄ amino) (alkyl C₁₋₄) di ،
C₃₋₁₀ ، alkynyl C₂₋₆ ، alkenyl C₂₋₆ ، alkylthio
cycloalkyl (وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ C₁₋₄ alkyl أو oxo) ،
methyleneedioxy ، difluoromethyleneedioxy ، cyclyl غير متجانس، cyclyl غير متجانس
(C₁₋₄ alkyl) ، phenyl ، phenylthio ، (C₁₋₄ amino) ، phenoxy ، phenylthio

alkoxy ((C₁₋₄ phenyl aryl ، غير متجانس، aryl غير متجانس (alkyl ، C₁₋₄) aryl ، غير متجانس أو أوكسي أو aryl غير متجانس (C₁₋₄) alkoxy ؛ حيث تكون شقوق phenyl ، و aryl غير متجانس السابقة مباشرة بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen ، hydroxy ، nitro ، S ، (alkyl (O)_r (C₁₋₄) ، S (O)₂NH₂ ، (alkyl S (O)2NH (C₁₋₄) ، (alkyl S (O)₂N (C₁₋₄) ، (alkyl (O)_r (C₁₋₄) ، cyano ، alkyl C₁₋₄ ، alkoxy C₁₋₄ ، C (O)NH₂ ، (alkyl C (O)NH (C₁₋₄) ، (alkyl NHS (O)₂ (C₁₋₄) ، (alkyl NHC (O) (C₁₋₄) ، (C₁₋₄ alkyl) CO₂ ، CO₂H ، (alkyl (alkyl C (O) (C₁₋₄) ، OCF₃ أو OCF₃ ؛ وتكون A¹ ، E¹ و G¹ ، على حدة، هي hydrogen ، hydroxy ، cyano ، halogen ، C₁₋₄ alkyl ، alkoxy C₁₋₄ ، OCF₃ أو OCF₃ ؛ وتكون r و q ، على حدة، هي صفر أو ١ أو ٢؛ ما لم يتم ذكر خلاف ذلك يكون cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ OH ، alkyl C₁₋₆ ، cycloalkyl C₃₋₇ ، NR³¹R³² ، (alkyl C₁₋₆) ، OH أو (alkyl C₁₋₆) ، NR³³R³⁴ ، (alkyl NR⁴⁹CO₂ (C₁₋₆) ، (alkyl CO₂ (C₁₋₆) ، C (O) (alkyl C₁₋₆) ، C (O) cyclyl غير متجانس، aryl غير متجانس، (alkyl C₁₋₆) ، C (O)NR⁵³R⁵⁴ ، C (O)NR⁵⁵R⁵⁶ (alkyl C (O) cyclyl(alkyl C₁₋₆) غير متجانس أو cyclyl غير متجانس؛ وتكون R⁹ ، R¹⁰ ، R¹¹ ، R¹² ، R¹³ ، R¹⁴ ، R¹⁵ ، R¹⁶ ، R¹⁷ ، R¹⁸ ، R¹⁹ ، R²⁰ ، R²¹ ، R²² ، R²³ ، R²⁴ ، R²⁵ ، R²⁶ ، و R²⁷ و R²⁸ ، هي على حدة، (alkyl C₁₋₆) بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen ، hydroxy ، أو alkoxy C₁₋₆ ، (alkenyl CH₂ (C₂₋₆) ، phenyl ، (وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen ، hydroxy ، nitro ، NH₂ ، (alkyl NH (C₁₋₄) ، (alkyl N₂ (C₁₋₄) ، (alkyl S (O)₂ (C₁₋₄) ، S (O)₂NH₂ ، (alkyl S (O)2NH (C₁₋₄) ، (alkyl S (O)₂N (C₁₋₄) ، (alkyl S (O)₂ (C₁₋₄) ، cyano ، alkyl C₁₋₄ ، alkoxy C₁₋₄ ، C (O)NH₂ ، (alkyl C (O)NH (C₁₋₄) ، (alkyl NHS (O)₂ (C₁₋₄) ، (alkyl NHC (O) (C₁₋₄) ، (alkyl CO₂ (C₁₋₄) ، CO₂H ، (alkyl (alkyl C (O) (C₁₋₄) ، OCF₃ أو OCF₃ ، (alkyl C (O) (C₁₋₄) أو aryl غير متجانس { وتكون هي نفسها بها استبدال

بشكل اختياري بـ halogen ، hydroxy ، nitro ، NH₂ ، (C₁₋₄ alkyl NH ، (C₁₋₄ alkyl)₂N ،
(C₁₋₄ alkyl S (O)₂ NH ، (C₁₋₄ alkyl S (O)NH₂ ، (C₁₋₄ alkyl S (O)₂)₂N ،
C (O)N (C₁₋₄ alkyl) ، (C₁₋₄ alkyl C (O)NH ، C (O)NH₂ ، alkoxy C₁₋₄ ، C₁₋₄ alkyl ، cyano
C ، (C₁₋₄ alkyl NHS (O)₂) ، (C₁₋₄ alkyl NHC (O)) ، (C₁₋₄ alkyl CO₂) ، CO₂H ، (C₁₋₄ alkyl
{ OCF₃ أو OCF₃ } ؛ ويمكن أن تكون R⁹ ، R¹⁰ ، R¹¹ ، R¹² ، R¹³ ، R¹⁴ ، R¹⁵ ،
R¹⁶ ، R¹⁷ ، R¹⁸ ، R¹⁹ ، R²⁰ ، R²¹ ، R²² ، R²³ ، R²⁴ ، R²⁵ ، R²⁶ ، و R²⁷ و R²⁸ ، هي أيضا
hydrogen ؛ وتكون R²⁹ ، R³¹ ، R³³ ، R³⁵ ، R³⁷ ، R³⁹ ، R⁴¹ ، R⁴³ ، R⁴⁵ ، R⁴⁶ ، R⁴⁷ ، R⁴⁹ ،
R⁵¹ ، R⁵² ، R⁵³ ، R⁵⁴ ، R⁵⁵ و R⁵⁶ ، هي على حدة ، hydrogen ، C¹⁻⁶ alkyl ؛ وتكون R³⁰ ،
R³⁰ ، R³² ، R³⁴ ، R³⁶ ، R³⁸ ، R⁴⁰ ، R⁴² ، هي على حدة ، hydrogen ، C¹⁻⁶ alkyl (C¹⁻⁶ alkyl
OH(cyclyl غير متجانس ليس به استبدال أو N-OXIDE منه؛ أو ملح مقبول صيدلانياً ١٠
منه.

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I) حيث A: عبارة عن N أو CA1 ؛ E
عبارة عن N أو CE1 ؛ W عبارة عن n(CH₂) ؛ Y عبارة عن p(CH₂) ؛ n و p ، هي على حدة صفر
أو ١ ؛ وتكون R1 عبارة عن aryl أو aryl غير متجانس حيث يكون أي منهما به استبدال بـ
vNHCO₂ (C₁₋₆(C (O)NH (CH₂ ، vNH₂(C (O)NH (CH₂ ، phenyl C (O)NH ، CO₂H ١٥
(C₁₋₄ alkyl)_v (C (O)NH (CH₂ ، ((C₁₋₄ alkyl phenyl)_v)_v C.C ، (C₁₋₄ alkyl)_v CH = CH ،
(C₁₋₄ alkyl phenyl)_v CH = CH ، (C₁₋₄ alkyl phenyl)_v CH = CH ، (C₁₋₄ alkyl phenyl)_v CH = CH ،
(C₁₋₄ alkyl phenyl)_v CH = CH ، (C₁₋₄ alkyl phenyl)_v CH = CH ، (C₁₋₄ alkyl phenyl)_v CH = CH ،
منهما به استبدال بشكل اختياري بـ halogen ، cyano ، hydroxy ، C₁₋₄ alkyl ،
alkoxy ، CF₃ ، OCF₃ ، alkylthio C₁₋₄ ، (C₁₋₄ alkyl S (O)) ، (C₁₋₄ alkyl S (O)₂) أو ٢٠
(C₁₋₄ alkyl CO₂) ؛ أو تكون R¹ عبارة عن (C₁₋₄ alkyl aryl) أو aryl غير متجانس (C₁₋₄ alkyl

- ، hydroxy ، cyano ، halogen بـ alkyl (حيث يكون أي منهما به استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، cyano ، halogen ، S (O)₂ ، (alkyl S (O) (C₁₋₄ ، alkylthio C₁₋₄ ، OCF₃ ، CF₃ ، alkoxy C₁₋₄ ، alkyl C₁₋₄ ، vNH₂(C (O)NH (CH₂ ، C (O)NH phenyl ، alkyl CO₂ (C₁₋₄ ، CO₂H ، (alkyl (C₁₋₄ CH = CH ، (aryl) C.C ، (aryl) CH = CH ، alkyl C (O)NH (CH₂vNHCO₂ (C₁₋₆ (aryl غير متجانس) C.C (aryl غير متجانس)؛ أو تكون R¹ عبارة عن cycloalkyl C₅₋₇ به استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، alkyl C₁₋₄ ، CO₂H أو CO₂ (C₁₋₄ ، alkyl CO₂ (C₁₋₄ ؛ حيث تكون مجموعات استبدال aryl أو aryl غير متجانس لـ R₁ بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen ، hydroxy ، cyano ، SH ، alkyl C₁₋₄ ، alkoxy ، C₁₋₄ ، CF₃ ، OCF₃ ، (O)H ، C₁₋₆ ، alkylthio (C₁₋₆ ، alkyl S (O) (C₁₋₆ ، (alkyl S (O)₂ (C₁₋₆ ، (alkyl CO₂ (C₁₋₆ ، CO₂H ، NR⁴¹R⁴² ، alkyl C₁₋₆ (به استبدال بشكل اختياري بـ halo جين ، OH ، CO₂H ، NR²⁹R³⁰ أو cyclyl غير متجانس) ، alkoxy C₁₋₆ (به استبدال بشكل اختياري بـ halogen ، OH ، CO₂H ، NR³⁵R³⁶ أو cyclyl غير متجانس) أو cycloalkyl C₃₋₆ (به استبدال بشكل اختياري بـ halogen ، OH ، CO₂H ، NR³⁷R³⁸ أو cyclyl غير متجانس)؛ وتكون v عبارة عن ١ ، ٢ ، ٣ أو ٤ ؛ وتكون R₂ عبارة عن NHC (O)R³ أو NR⁴R⁵ ؛ وتكون R³ عبارة عن alkyl C₁₋₆ (به استبدال بشكل اختياري بـ hydroxyl ، alkoxy ، C₁₋₆ ، NR⁷R⁸ ، و cyclyl غير متجانس (به استبدال بشكل اختياري بـ oxo ، hydroxy ، alkyl C₁₋₆ ، aryl ، aryl غير متجانس ، (alkyl aryl (C₁₋₄ ، phenyl alkyl C (O) (C₁₋₄ أو غير متجانس) ، aryl ، phenyl ، cycloalkyl غير متجانس) ، cycloalkyl C₃₋₇ ، alkyl (C₁₋₄ cycloalkyl C₃₋₇ ، CO₂H ، CO₂ ، (alkyl C₁₋₆) ، aryl (C₁₋₄ ، NHC (O) aryl ، alkyl S (O)₂ (C₁₋₆ ، alkylthio aryl (C₁₋₄ ، alkoxy غير متجانس) أو hydroxyl ، {NHC (O)R⁶ ، C₁₋₆ alkoxy ، cycloalkyl C₃₋₆ (به استبدال بشكل اختياري بـ hydroxyl أو alkyl C₁₋₆ ، { cyclyl غير متجانس (به استبدال بشكل اختياري بـ oxo ، hydroxy ، C₁₋₆ ،

alkyl ، amino ، aryl ، aryl غير متجانس، (C₁₋₄ alkyl aryl ، aryl غير متجانس (C₁₋₄)
alkyl ، cyclyl غير متجانس أو (C₁₋₄) C (O) phenyl alkyl ، { alkyl aryl (C₁₋₄) (به
استبدال بـ amino (C₁₋₄ alkyl)، aryl أو aryl غير متجانس؛ وتكون R4 عبارة عن
hydrogen ، C₁₋₆ alkyl (به استبدال بشكل اختياري بـ aryl أو aryl غير متجانس)، أو
aryl غير متجانس؛ وتكون R5 عبارة عن hydrogen ، C₁₋₆ alkyl (به استبدال بشكل اختياري
بـ hydroxyl ، C₁₋₆ alkoxy ، aryl ، aryloxy ، phenyl alkoxy (C₁₋₆) ،) aryl غير
متجانس، (C₃₋₁₀ cycloalkyl ، CO₂H ، CO₂ (C₁₋₆ alkyl)، (C₁₋₆) NHC (O)O (alkyl) أو
(NHC (O)R⁶) ، C₁₋₆ alkoxy ، cycloalkyl C₃₋₆ (به استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، C₁₋₆
alkyl ، phenyl ، phenyl (C₁₋₆ alkyl)، aryl غير متجانس أو aryl غير متجانس (C₁₋₆)
alkyl ، cyclyl غير متجانس (به استبدال بشكل اختياري بـ C₁₋₆ alkyl ، C (O)NH₂ أو
phenyl (C₁₋₆ alkyl)، aryl أو aryl غير متجانس؛ وتكون R⁶ عبارة عن C₁₋₆ alkyl أو
phenyl ؛ وتكون R7 و R⁸ على حدة، هي hydrogen ، C₁₋₆ alkyl أو phenyl (C₁₋₄)
alkyl ؛ وتكون شقوق phenyl ، aryl و aryl غير متجانس السابقة لـ R³ ، R⁴ ، R⁵ ، R⁶ ، R⁷ و
R⁸ على حدة، بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen ، cyano ، nitro ، hydroxy ، S
R⁹ (O)qR⁹ ، NR¹⁰R¹¹ (O)NR¹⁰R¹¹ ، OC (O)NR¹²R¹³ ، NR¹⁴C (O)NR¹⁵ ، NR¹⁶C (O)NR¹⁷R¹⁸ ، S
NR²¹S (O)2R²² ، (O)2NR¹⁹R²⁰

alkyl hydroxy C₁₋₆ ، alkyl C₁₋₆ ، NR²⁷CO₂R²⁸ ، CO₂R²⁶ ، C (O)R²⁵ ، C (O)NR²³R²⁴
alkyl(C₁₋₆) di ، (alkyl (C₁₋₄ amino ، alkyl(C₁₋₆) alkoxy C₁₋₆ ، haloalkyl C₁₋₆ ،
، alkoxy (C₁₋₆) alkoxy C₁₋₆ ، haloalkoxy C₁₋₆ ، alkoxy C₁₋₆ ، alkyl((C₁₋₆ amino

(C₁₋₄ alkoxy amino alkyl C₁₋₄ أو (C₁₋₄ alkoxy amino (وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ phenyl)، (phenyl، alkylthio C₁₋₆، alkenyl C₂₋₆، C₂₋₆ ألكينيل، cycloalkyl C₃₋₁₀ (وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ methyl، methyl fluoro ين داي أوكسي، cyclyl غير متجانس، cyclyl غير متجانس، methyl ين داي أوكسي، (alkyl C₁₋₄، phenyl، phenyl، alkyl((C₁₋₄ phenyl، فينوكسي فينوكسي، phenyl ثيو، ٥

alkoxy ((C₁₋₄ phenyl، aryl غير متجانس، aryl غير متجانس (alkyl، aryl، C₁₋₄) غير متجانس أوكسي أو aryl غير متجانس (C₁₋₄) alkoxy؛ وتكون شقوق phenyl، و aryl غير متجانس السابقة مباشرة بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen، hydroxy، nitro، S (O)r، cyano، (alkyl (C₁₋₄، S (O)₂NH₂، (alkyl S (O)₂NH (C₁₋₄، (alkyl S (O)₂N (C₁₋₄، ١٠

alkyl C (O)N (C₁₋₄، (alkyl C (O)NH (C₁₋₄، C (O)NH₂، alkoxy C₁₋₄، alkyl C₁₋₄، (alkyl NHS (O)₂ (C₁₋₄، (alkyl NHC (O) (C₁₋₄، (C₁₋₄ alkyl) CO₂، CO₂H، 2(C (O)، halogen، hydrogen هي على حدة، OCF₃ أو CF₃؛ وتكون A₁، E₁ و G₁ على حدة، هي ١٥

CF₃ أو OCF₃، alkoxy C₁₋₄، C₁₋₄ alkyl، hydroxy، cyano، r، على حدة، هي صفر أو ١ أو ٢؛ ما لم يتم ذكر خلاف ذلك يكون cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ OH، alkyl C₁₋₆، cycloalkyl C₃₋₇، NR₃₁R₃₂، (alkyl C₁₋₆) OH أو (C₁₋₆) ١٥

(alkyl C (O) (C₁₋₆)، (alkyl CO₂ (C₁₋₆)، (alkyl NR⁴⁹CO₂ (C₁₋₆)، NR³³R³⁴(alkyl (O) غير متجانس، aryl غير متجانس، (alkyl C₁₋₆)، C (O)NR⁵³R⁵⁴(alkyl C₁₋₆)، C (O)cyclyl(alkyl C₁₋₆)، C (O)NR⁵⁵R⁵⁶ ٢٠

R²⁵، R²⁴، R²³، R²²، R²¹، R₂₀، R¹⁹، R¹⁸، R¹⁷، R¹⁶، R¹⁵، R¹⁴، R¹³، R¹²، R¹¹، R¹⁰، R⁹، R²⁶ و R²⁷ و R²⁸ هي على حدة، (alkyl C₁₋₆) بها استبدال بشكل اختياري بـ halogen، hydroxy أو (alkoxy C₁₋₆، { alkenyl CH₂ (C₂₋₆، phenyl (وتكون هي نفسها بها استبدال

بشكل اختياري بـ halogen ، hydroxy ، nitro ، NH₂ ، (C₁₋₄ alkyl NH ، (C₁₋₄ alkyl)₂N (C₁₋₄ ،
(C₁₋₄ alkyl)₂N (C₁₋₄ alkyl ، (C₁₋₄ alkyl) S (O)NH₂ ، S (O)₂NH₂ ، (C₁₋₄ alkyl S (O)₂ (C₁₋₄ ،
(C₁₋₄ alkyl)₂N (C₁₋₄ ، (C₁₋₄ alkyl) C (O)NH₂ ، C (O)NH₂ ، alkoxy C₁₋₄ ، alkyl C₁₋₄ ، cyano
(C₁₋₄ alkyl NHS (O)₂ (C₁₋₄ ، (C₁₋₄ alkyl NHC (O) (C₁₋₄ ، (C₁₋₄ alkyl CO₂ (C₁₋₄ ، CO₂H ، (C₁₋₄ alkyl
5 { OCF₃ أو OCF₃ } أو aryl غير متجانس { وتكون هي نفسها بها استبدال
بشكل اختياري بـ halogen ، hydroxy ، nitro ، NH₂ ، (C₁₋₄ alkyl NH ، (C₁₋₄ alkyl)₂N (C₁₋₄ ،
(C₁₋₄ alkyl)₂N (C₁₋₄ alkyl ، (C₁₋₄ alkyl) S (O)NH₂ ، S (O)₂NH₂ ، (C₁₋₄ alkyl S (O)₂ (C₁₋₄ ،
2 C (O)N (C₁₋₄ ، (C₁₋₄ alkyl) C (O)NH₂ ، C (O)NH₂ ، alkoxy C₁₋₄ ، alkyl C₁₋₄ ، cyano
(C₁₋₄ alkyl NHS (O)₂ (C₁₋₄ ، (C₁₋₄ alkyl NHC (O) (C₁₋₄ ، (C₁₋₄ alkyl) CO₂ ، CO₂H ، (C₁₋₄ alkyl
10 { OCF₃ أو OCF₃ } ؛ ويمكن أن تكون R⁹ ، R¹⁰ ، R¹¹ ، R¹² ، R¹³ ، R¹⁴ ، R¹⁵ ،
R¹⁶ ، R¹⁷ ، R¹⁸ ، R¹⁹ ، R²⁰ ، R²¹ ، R²² ، R²³ ، R²⁴ ، R²⁵ ، R²⁶ ، و R²⁷ و R²⁸ هي أيضا
hydrogen ؛ وتكون R²⁹ ، R³¹ ، R³³ ، R³⁵ ، R³⁷ ، R³⁹ و R⁴¹ هي على حدة، أو hydrogen
C₁₋₆ ، hydrogen ؛ وتكون R³⁰ ، R³³ ، R³⁴ ، R³⁶ ، R³⁸ ، R⁴⁰ و R⁴² هي على حدة، هي hydrogen
alkyl (C₁₋₆) OH أو cyclyl غير متجانس ليس به استبدال؛ أو N-OXIDE منه؛ أو
15 ملح مقبول صيدلانياً منه.

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث E هي عبارة عن CE₁. على
سبيل المثال E هي عبارة عن CF.

في سمة أخرى تكون A¹ ، E¹ و G¹ هي على حدة، hydrogen أو halogen (على سبيل المثال
(fluoro).

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون E هي عبارة عن CE^1 .
وتكون E^1 ، على سبيل المثال، هي hydrogen أو halogen (مثل fluoro).

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I) حيث تكون G1 هي عبارة عن
hydrogen أو halogen (مثل fluoro). على سبيل المثال تكون G1 هي عبارة عن hydrogen .

٥ في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I) حيث تكون A هي عبارة عن CH.

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون كل من n و p هي ١.

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون A هي عبارة عن CA^1 ؛ E
عبارة عن $CE1$ ؛ وكل من W و Y هي CH_2 ؛ وكل من G^1 ، A^1 و E^1 ، على حدة، هي
hydrogen أو halogen (مثل fluoro) (على سبيل المثال يكون كل من G^1 و A^1 hydrogen ،
وتكون E^1 هي عبارة عن hydrogen أو fluoro (على سبيل المثال تكون E^1 هي عبارة عن
١٠ ((fluoro).

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R^1 عبارة عن
phenyl (به استبدال ب phenyl ، CO_2H ، CH_2 ، $(O)NH$) vNH_2 (حيث تكون v عبارة عن ١ ،
٢ أو ٣) ، $(O)NH$ $(CH_2$ ، $(C$ (O)NH $(CH_2$ ، phenyl) $(C_{1-4}$ alkyl) ((حيث تكون v عبارة عن ١ أو ٢) ،
١٥ phenyl-C.C ، phenyl-C.C ، aryl -C.C غير متجانس أو phenyl) $(C_{1-4}$ alkyl) ، cycloalkyl C_{5-7} أو
phenyl) $(C_{1-4}$ alkyl) (مثل benzyl)؛ حيث تكون حلقات phenyl و aryl غير متجانس بها
استبدال بشكل اختياري ب halo (مثل fluoro)، $alkyl$ C_{1-4} ، CF_3 ، $alkoxy$ C_{1-4} أو OCF_3 .

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R1 عبارة عن
phenyl (به استبدال ب phenyl ، $aryl$ -C.C غير متجانس، $(O)NH$ $(CH_2$ ، phenyl) $v(C$

(C₁₋₄ alkyl ((حيث تكون v عبارة عن ١ أو ٢) أو (alkyl (C₁₋₄ phenyl (مثل benzyl ، حيث تكون حلقات phenyl و aryl غير متجانس بها استبدال بشكل اختياري بـ halo (مثل (fluoro C₁₋₄ ، CF₃ ، alkoxy C₁₋₄ أو OCF₃ .

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R1 عبارة عن phenyl به استبدال بـ phenyl {حيث يكون به استبدال بشكل اختياري بـ halo جين، hydroxy ، CH (O)، CO₂H ، alkoxy C₁₋₄ ، (N alkyl C₁₋₄) (2، (alkyl C₁₋₄ (NH₂ alkyl C₁₋₄ ، (alkyl C₁₋₄ ، alkoxy C₁₋₄ ، hydroxy C₁₋₄ ، (alkyl NH (C₁₋₄ alkyl C₁₋₄ ، alkoxy C₁₋₄ ، CF₃ ، hydroxy C₁₋₄ ، (alkyl NH (C₁₋₄ alkyl C₁₋₄) (غير متجانس) أو (alkyl alkyl NHC (O)O (C₁₋₄ C₁₋₄) {أو cyclyl غير متجانس؛ ويكون أي cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy أو C₁₋₆ alkyl .

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R1 عبارة عن phenyl به استبدال بـ phenyl {حيث يكون به استبدال بشكل اختياري بـ halo جين، hydroxy ، CH (O)، CO₂H ، alkoxy C₁₋₄ ، (N alkyl C₁₋₄) (2، (alkyl C₁₋₄ (NH₂ alkyl C₁₋₄ ، (alkyl C₁₋₄ ، alkoxy C₁₋₄ ، hydroxy C₁₋₄ ، (alkyl NH (C₁₋₄ alkyl C₁₋₄ ، alkoxy C₁₋₄ ، CF₃ ، hydroxy C₁₋₄ ، (alkyl NH (C₁₋₄ alkyl C₁₋₄) (غير متجانس) أو (alkyl alkyl NHC (O)O (C₁₋₄ C₁₋₄) {أو cyclyl غير متجانس.

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R1 عبارة عن phenyl به استبدال بـ phenyl {حيث يكون به استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، (NR⁶⁰R⁶¹ alkyl C₁₋₄ ، hydroxy بـ hydroxy ، hydrogen ، (alkyl C₁₋₄) (غير متجانس)؛ وتكون كل من R⁶⁰ و R⁶¹، على حدة، (alkyl C₁₋₄ ، alkoxy C₁₋₄ ، (alkyl C₁₋₄) C₁₋₄ ، hydroxy C₁₋₄ ، (وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ NH₂ ، (alkyl NH (C₁₋₄ ، (alkyl C₁₋₄) (2N (C₁₋₄)؛ ويكون cyclyl

غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ alkyl C₁₋₄ ، (alkyl C(O) (C₁₋₄ ، hydroxy C₁₋₄ ، alkyl أو cycloalkyl C₃₋₇ .

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي أيضا مركب له الصيغة (I) حيث تكون R₁ عبارة عن phenyl به استبدال (على سبيل المثال في الموقع ٣) بـ phenyl {حيث يكون به استبدال اختياري (على سبيل المثال به استبدال بـ ١ أو ٢) بـ alkyl C₁₋₄ (cyclyl غير متجانس) [مثل CH₂ (cyclyl غير متجانس)]، C₁₋₄ alkoxy به استبدال بـ cyclyl غير متجانس [على سبيل المثال ethoxy به استبدال بـ cyclyl غير متجانس]، hydroxy أو alkyl (C₁₋₄) NH (alkyl (OH [مثل (CH₂(CH₂) (3OH(3NH)؛ حيث يكون cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ alkyl C₁₋₆ .

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R₁ عبارة عن phenyl به (على سبيل المثال في الموقع ٣) بـ phenyl {حيث يكون به استبدال اختياري بـ alkyl C₁₋₄ (cyclyl غير متجانس) [مثل CH₂ (cyclyl غير متجانس)]، C₁₋₄ alkoxy به استبدال بـ cyclyl غير متجانس [على سبيل المثال ethoxy به استبدال بـ cyclyl غير متجانس]، أو C₁₋₄ (alkyl NH (alkyl (OH [مثل (CH₂(CH₂) (3OH(3NH) .

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي أيضا مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R¹ عبارة عن phenyl به استبدال بـ phenyl (به استبدال بـ alkyl C₁₋₄ (cyclyl غير متجانس) [مثل CH₂ (cyclyl غير متجانس)] و أيضا به استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy)؛ ويكون cyclyl غير المتجانس به استبدال بشكل اختياري بـ alkyl C₁₋₆ .

في سمة أخرى يكون cyclyl غير متجانس هو، على سبيل المثال :

1,4-oxazepinyl, 1,4-diazepanyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl or piperazinyl.

في سمة أخرى يكون cyclyl غير متجانس هو، على سبيل المثال، pyrrolidinyl ، morpholinyl ، piperidinyl أو piperazinyl .

في سمة أخرى يكون cyclyl غير متجانس هو، على سبيل المثال، morpholinyl ، piperidinyl ، piperazinyl أو .

في سمة أخرى يكون cyclyl غير متجانس هو، على سبيل المثال، pyrrolidinyl أو piperazinyl . في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R^2 هي $NHC(O)R^3$ ؛ وتكون R^3 عبارة عن $alkyl C_{1-4}$ (به استبدال بـ NR^7R^8 ، cyclyl غير متجانس أو aryl غير متجانس {، cycloalkyl C_{3-7} (به استبدال بشكل اختياري بـ $NR^{43}R^{44}$) أو aryl غير متجانس؛ حيث تكون R^7 ، R^8 ، R^{43} و R^{44} كما تم وصفها أعلاه (على سبيل المثال تكون، على حدة، hydrogen أو $alkyl C_{1-6}$)؛ ويكون aryl غير المتجانس به استبدال بشكل اختياري بـ $halo$ ، $alkyl C_{1-4}$ ، CF_3 ، $alkoxy C_{1-4}$ ، OCF_3 ، cyclyl غير متجانس (مثل pyrrolidinyl) (أو $alkyl C_{1-4}$ amino).

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي أيضا مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R^2 عبارة عن NH_2 أو $NHC(O)R^3$ ؛ و تكون R^3 عبارة عن $alkyl C_{1-4}$ (به استبدال بـ NR^7R^8 ، ب cyclyl غير متجانس أو aryl غير متجانس { أو aryl غير متجانس؛ حيث تكون R^7 و R^8 هي كما تم وصفها أعلاه؛ ويكون aryl غير المتجانس به استبدال بشكل اختياري بـ $halo$ ، $alkyl C_{1-4}$ ، CF_3 ، $alkoxy C_{1-4}$ ، OCF_3 ، cyclyl غير متجانس (مثل pyrrolidinyl) أو

($alkyl C_{1-4}$ amino) .

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R^2 عبارة عن NHC $(O)R^3$ ، وحيث تكون R^3 عبارة عن aryl غير متجانس على سبيل المثال :

imidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl or imidazo[1,2-a]-5,6,7,8-tetrahydropyridinyl),

cyclyl غير متجانس (مثل pyrrolidinyl)، C_{1-6} alkoxy أو C_{3-7} cycloalkyl (مثل

cyclopropyl)؛ ويكون aryl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ halo، (مثل fluoro)،

C_{1-4} alkyl (مثل methyl) أو cyclyl غير متجانس؛ ويكون cyclyl غير متجانس به

استبدال بشكل اختياري بـ C_{1-4} alkyl .

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي أيضا مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R^2 عبارة عن NHC

$(O)R^3$ ، حيث تكون R^3 عبارة عن aryl غير متجانس (على سبيل المثال :

imidazo[1,2-a]pyridinyl، cyclyl غير متجانس (مثل pyrrolidinyl) C_{1-6} أو C_{3-7} alkoxy

cycloalkyl (مثل cyclopropyl)؛ ويكون aryl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ halo

(مثل fluoro) أو cyclyl غير متجانس؛ ويكون cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل

اختياري بـ C_{1-4} alkyl .

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R^2 عبارة عن NHC

$(O)R^3$ ، وحيث تكون R^3 عبارة عن aryl غير متجانس (على سبيل المثال :

imidazo[1,2-a]pyridinyl، cyclyl غير متجانس (مثل pyrrolidinyl) أو C_{3-7} cycloalkyl

(مثل cyclopropyl)؛ ويكون aryl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ halo (مثل fluoro)؛

ويكون cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ C_{1-4} alkyl .

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R^2 عبارة عن NHC

$(O)R^3$ ، وحيث تكون R^3 عبارة عن aryl غير متجانس على سبيل المثال :

imidazo[1,2-a]pyridinyl or imidazo[1,2-a]-5,6,7,8-tetrahydropyridinyl) به استبدال بشكل

اختياري بـ halo (مثل fluoro).

٥ في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R^2 هي $NHCH_2R^3$ ؛

وتكون R^3 عبارة عن C_{1-4} alkyl (به استبدال بـ NR^7R^8 ، cyclyl غير متجانس أو aryl غير

متجانس)، C_{3-7} cycloalkyl (به استبدال بشكل اختياري بـ $NR^{43}R^{44}$) أو aryl غير متجانس؛

وحيث تكون R^7 ، R^8 ، R^{43} و R^{44} هي كما تم وصفها أعلاه (على سبيل المثال تكون، على حدة،

hydrogen أو C_{1-6} alkyl)؛ ويكون aryl غير المتجانس به استبدال بشكل اختياري بـ halo ،

١٠ C_{1-4} alkyl ، CF_3 ، C_{1-4} alkoxy ، OCF_3 ، cyclyl غير متجانس (مثل pyrrolidinyl) أو

$(C_{1-4}$ amino alkyl).

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي أيضا مركب له الصيغة (I) حيث تكون R^2 عبارة عن

$NHCH_2R^3$ ؛ وتكون R^3 عبارة عن C_{1-4} alkyl (به استبدال بـ NR^7R^8 ، cyclyl غير متجانس

أو aryl غير متجانس) أو aryl غير متجانس؛ حيث تكون R^7 و R^8 هي كما تم وصفها أعلاه؛

١٥ ويكون aryl غير المتجانس به استبدال بشكل اختياري بـ halo ، C_{1-4} alkyl ، CF_3 ، C_{1-4}

OCF_3 ، cyclyl غير متجانس (مثل pyrrolidinyl) أو $(C_{1-4}$ amino alkyl).

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R^2 هي $NHCH_2R^3$ ،

وحيث تكون R^3 عبارة عن aryl غير متجانس على سبيل المثال :

imidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl or imidazo[1,2-a]-5,6,7,8-tetrahydropyridinyl),

heterocyclyl

aryl (مثل cyclopropyl)؛ ويكون alkoxyl C₁₋₆ أو cycloalkyl C₃₋₇ (مثل cyclopropyl)؛ ويكون غير المتجانس به استبدال بشكل اختياري بـ halo (مثل fluoro)، alkyl C₁₋₄ (مثل methyl) أو cyclyl غير متجانس؛ ويكون cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ alkyl C₁₋₄.

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R² عبارة عن NHCH₂R³، وحيث تكون R³ عبارة عن aryl غير متجانس (على سبيل المثال):

imidazo[1,2-a]pyridinyl، cyclyl غير متجانس (مثل pyrrolidinyl)، alkoxyl C₁₋₆ أو cycloalkyl C₃₋₇ (مثل cyclopropyl)؛ ويكون aryl غير المتجانس به استبدال بشكل اختياري بـ halo (مثل fluoro) أو cyclyl غير متجانس؛ ويكون cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ alkyl C₁₋₄.

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي أيضا مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R² عبارة عن NHCH₂R³، وحيث تكون R³ عبارة عن aryl غير متجانس على سبيل المثال:

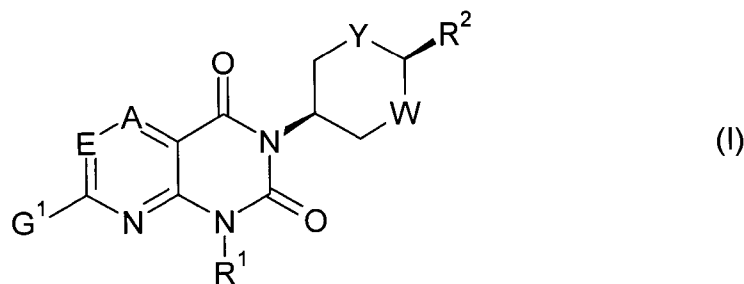
imidazo[1,2-a]pyridinyl و cyclyl غير متجانس (مثل pyrrolidinyl) أو cycloalkyl C₃₋₇ (مثل cyclopropyl)؛ ويكون aryl غير المتجانس به استبدال بشكل اختياري بـ halo (مثل fluoro)؛ ويكون cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ alkyl C₁₋₄.

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I)، حيث تكون R² عبارة عن NHCH₂R³، وحيث تكون R³ عبارة عن aryl غير متجانس (على سبيل المثال):

به استبدال (imidazo[1,2-a]pyridinyl or imidazo[1,2-a]-5,6,7,8-tetrahydropyridinyl)

بشكل اختياري بـ halo (مثل fluoro).

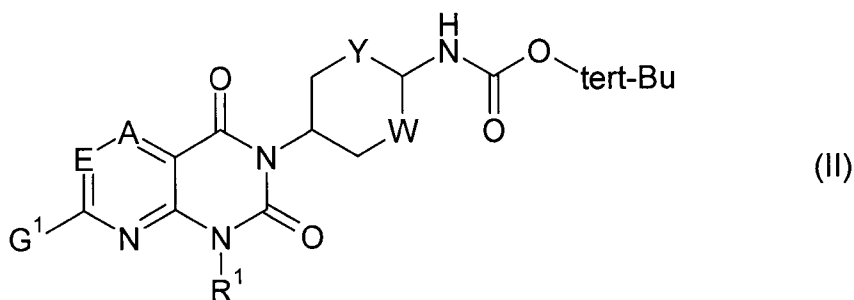
في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي مركب له الصيغة (I) له الشكل الكيميائي الموضح أدناه:



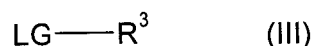
٥ يتم وصف مركبات الاختراع في الأمثلة. يمثل كل مركب من المركبات الموجودة في الأمثلة سمة أخرى من سمات الاختراع. في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي كل مركب فردي من المثال أو ملح مقبول صيدلانياً منه. أيضاً حيث يكون المركب الفردي للمثال هو ملح مركب له الصيغة (I)، يوفر الاختراع أيضاً كل مركب أصلي للمركب الذي له الصيغة (I) أو ملح مختلف مقبول صيدلانياً منه.

١٠ يمكن تحضير مركبات الاختراع الحالي كما يتم وصفه أدناه، باستخدام طرق معروفة في المجال، أو باستخدام طرق تحضيرية موصوفة في الأمثلة.

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي عملية لتحضير مركب له الصيغة (I) حيث تكون R² عبارة عن NHC(O)R³، والتي تشمل على إزالة مجموعة الحماية Boc من مركب له الصيغة (II):

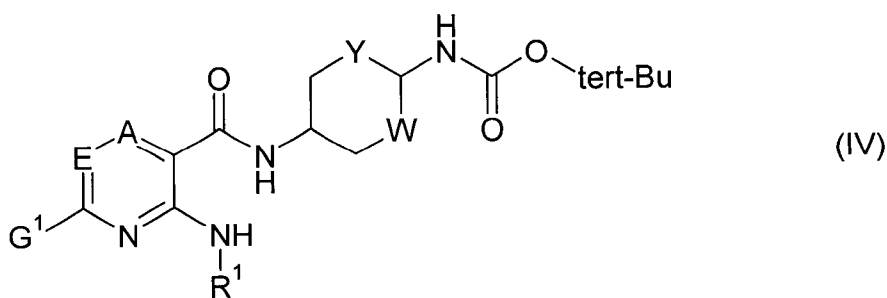


حيث تكون R^1 ، G^1 ، E ، A ، Y و W هي كما تم وصفها في الصيغة (I)، (على سبيل المثال مع حمض مثل trifluoroacetic acid أو hydrochloric acid) ويتفاعل المنتج المتكون مع حمض أو مشتق حمض له الصيغة (III):



حيث تكون R^3 عبارة كما تم وصفها في الصيغة (I)، وتكون LG عبارة عن مجموعة تاركة. يتم إجراء العملية عند درجة حرارة مناسبة، بصفة عامة بين صفر ° م ودرجة غليان المذيب، في مذيب مناسب مثل dichloromethane أو N-methylpyrrolidinone. يتم إجراء العملية بشكل اختياري في وجود قاعدة و/أو كاشف اقتران مثل HATU، HOAT، HOBT، DIEA. تشمل المجموعات التاركة المناسبة LG على OH و $halogen$ ، وبصفة خاصة OH .

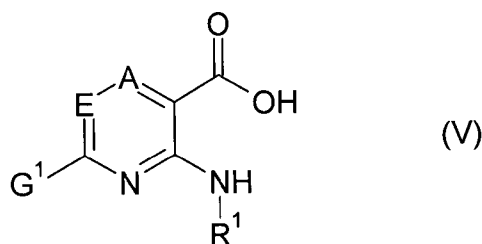
يمكن تحضير مركب له الصيغة (II)، حيث تكون R^1 ، G^1 ، E ، A ، Y و W هي كما تم وصفها في الصيغة (I) و حيث تكون R^2 عبارة عن $NHC(O)R^3$ ، بتكثيف مركب له الصيغة (IV):



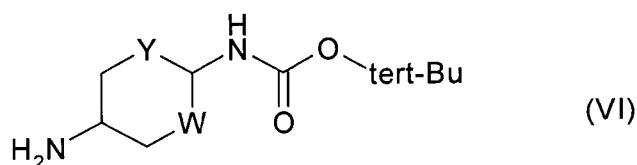
حيث تكون R^1 ، G^1 ، E ، A ، Y و W هي كما تم وصفها في الصيغة (I)، مع عامل ادخال مجموعة carbonylating مناسب مثل ethyl chloroformate أو carbonyl diimidazole في

وجود قاعدة مناسبة مثل sodium hydride . يتم إجراء العملية عند درجة حرارة مناسبة، بصفة عامة بين صفر° م ودرجة غليان المذيب، في مذيب مناسب مثل tetrahydrofuran .

يمكن تحضير مركب له الصيغة (IV)، حيث تكون R^1 ، G^1 ، E ، A ، Y و W هي كما تم وصفها في الصيغة (I) بتفاعل مركب له الصيغة (V):

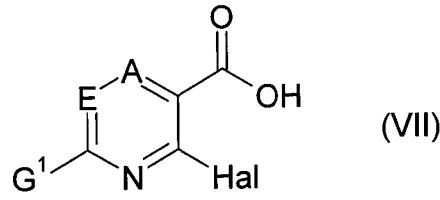


حيث تكون R^1 ، G^1 ، E ، A هي كما تم وصفها في الصيغة (I) مع amine له الصيغة (VI):



حيث تكون Y و W هي كما تم وصفها في الصيغة (I). يتم إجراء العملية عند درجة حرارة مناسبة، بصفة عامة بين صفر° م ودرجة غليان المذيب، في مذيب مناسب مثل dichloromethane . يتم إجراء العملية بشكل اختياري في وجود قاعدة و/أو كاشف اقتران مثل HOBT، HOAT، HATU أو DIEA.

يمكن تحضير مركب له الصيغة (V)، حيث تكون R^1 ، G^1 ، E ، و A هي كما تم وصفها في الصيغة (I)، بتفاعل مركب له الصيغة (VII):



حيث تكون G^1 ، E، و A هي كما تم وصفها في الصيغة (I) و تمثل Hal ذرة halogen ، مع

:(VIII) Aniline



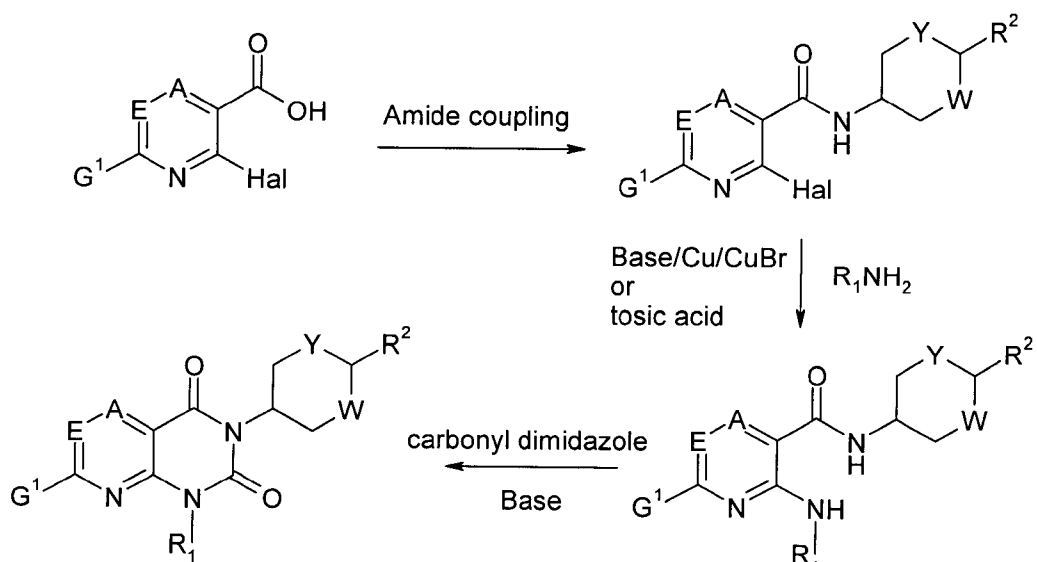
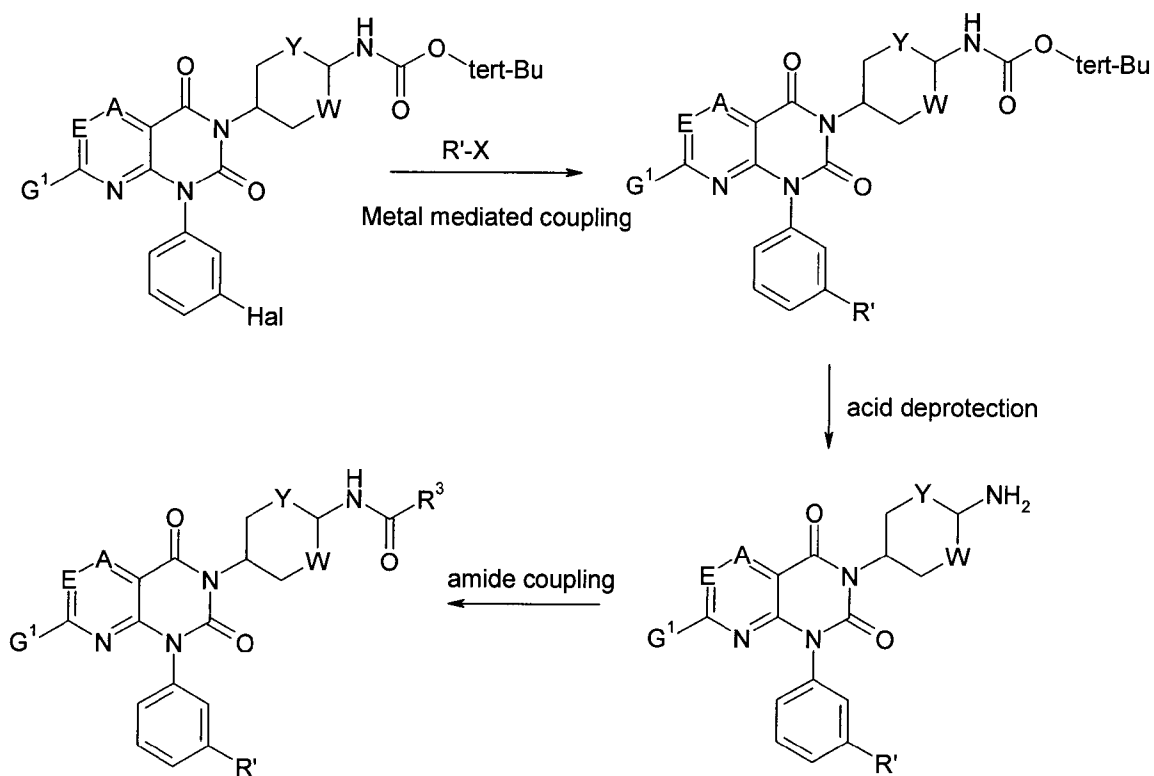
حيث تكون R^1 هي كما تم وصفها في الصيغة (I). يتم إجراء العملية عند درجة حرارة مناسبة،

بصفة عامة بين 50°C ودرجة غليان المذيب، في مذيب مناسب مثل dimethylformamide . يتم

إجراء العملية بشكل اختياري في وجود قاعدة potassium carbonate .

يمكن تحضير مركبات الاختراع باستخدام طرق تحضيرية موضحة في المخططات الموجودة أدناه

حيث تكون R^1 مجموعة استبدال على مجموعة phenyl $\downarrow R^1$:



يتم وصف المركبات الوسيطة المتعددة في المجال أو يتم تحضيرها بالاستخدام التقليدي للطرق الموصوفة في المجال.

في العمليات الموضحة أعلاه، يمكن أن تقتضي الضرورة حماية مجموعة حمض أو hydroxy أو أي مجموعة تفاعلية محتملة. يمكن أن توجد مجموعات الحماية المناسبة وتفاصيل عمليات إضافة وإزالة هذه المجموعات في

" Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition (1999) by Greene and Wuts"

في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي عمليات لتحضير المركبات التي لها الصيغة (I).

تتميز المركبات التي لها الصيغة (I) بنشاطها الصيدلاني، بصفة خاصة كمواد معدلة لنشاط مستقل، ويمكن استخدامها في علاج أمراض الالتهابات، أو الربو asthma أو COPD.

١٠ تتمثل قائمة الأمراض التي يمكن علاجها بمركب الاختراع الحالي:

القناة التنفسية: أمراض انسداد المسارات التنفسية وتشمل: الربو asthma بما في ذلك الربو الشعبي bronchial ، والتحساسي allergic ، وداخلي المنشأ intrinsic ، وخارجي المنشأ extrinsic ، والناشئ عن ممارسة التدريبات الرياضية، والناشئ عن تعاطي عقاقير (بما في ذلك المستحث بسبب aspirin وعقاقير NSAID)، والربو asthma ، الناشئ عن الغبار، بنوعيه المتقطع والدائم وجميع درجات الشدة، والمسببات الأخرى لفرط ردود أفعال الممرات الهوائية؛ ومرض الإنسداد الرئوي المزمن (COPD)، والتهاب الشعب bronchitis بما في ذلك التهاب الشعب المعدي ويسبب الكرات البيضاء الآفة لصبغ eosinophilic ؛ وانتفاخ الرئة emphysema وتوسع القصبات bronchitis ؛ والتليف الكيسي cystic fibrosis ؛ واللحمانية sarcoidosis ؛ والتهاب الحويصلات الهوائية والأمراض ذات الصلة؛ والالتهاب الرئوي بسبب فرط الحساسية؛ وتليف الرئة lung

fibrosis بما فيها التهاب الحويصلات الهوائية المسبب للتليف مجهول المنشأ، والالتهاب الرئوي
البيني غير معروف المنشأ، والتليف الذي يعقد العلاج المضاد لنمو الأورام الحديثة؛ والعدوى
المزمنة وتشمل السل tuberculosis، وداء الرشاشيات aspergillosis والعدوى الفطرية fungal
infections الأخرى؛ ومضاعفات زرع الرئة complications of lung transplantation ؛
والاضطرابات الوعائية والناشئة عن الجلطات في الجهاز الوعائي للرئة vasculitic and ٥
thrombotic disorders of the lung vasculature ، وارتفاع الضغط الرئوي pulmonary
hypertension ؛ والفعالية المضادة للسعال antitussive activity وتشمل علاج السعال المزمن
المصحوب بحالات التهابية وإفرازية للممرات الهوائية، والسعال دوائي المنشأ، والتهاب الأنف الحاد
المزمن acute and chronic rhinitis ويشمل التهاب الأنف دوائي المنشأ rhinitis
medicamentosa ؛ التهاب الأنف الحركي الوعائي vasomotor rhinitis ؛ والتهاب الأنف ١٠
التحساسي الدائم والموسمي perennial and seasonal allergic rhinitis ويشمل التهاب الأنف
العصبي (حمى القش hay fever)؛ وداء السليبات nasal polyposis (داء البوليب) الأنفي، والعدوى
الفيروسية الحادة وتشمل البرد العادي common cold ، والعدوى بسبب فيروس المدمج الخلوي
التنفسي infection due to respiratory syncytial virus ، والإنفلونزا influenza ، والفيروس التاجي
coronavirus (ويشمل SARS)، والفيروس الغدي؛ والتهاب المريء بسبب الكرات البيضاء الآلفة ١٥
؛ لصبغ esophagitis

العظام والمفاصل: التهاب المفاصل arthritis المصحوب أو الذي يشتمل على التهاب المفاصل
arthritis العظمي/ الداء المفصلي العظمي بنوعيهما الابتدائي والثانوي، مثل عجز نمو الحرقفة
الوراثي congenital hip dysplasia ، والتهاب الفقرات العنقية cervical and lumbar spondylitis
والقطنية ، وألم أسفل الظهر والرقبة low back and neck pain ، والتهاب المفاصل الروماتويدي ٢٠
rheumatoid arthritis، ومرض السل Still's disease ، وأمراض التهاب الفقرات seronegative

spondyloarthropathies التي لم يتم تمييزها، والتهاب المفاصل الإنتاني ، والتهابات المفاصل والعظام الأخرى ذات الصلة بالعدوى مثل السل tuberculosis ، وتشمل مرض بوت Potts' disease ، ومتلازمة بونسية Poncet's syndrome ، والتهاب الغشاء الزلالي الحاد والمزمن بسبب بلورات الأملاح ويشمل نقرس اليورات urate gout ومرض ترسب بيروفوسفات calcium calcium pyrophosphate deposition disease ٥ والتهاب الوتر المتعلق calcium apatite ، والتهاب الغشاء الزلالي والكيس الزلالي bursal and synovial inflammation ، ومرض بهجت Behcet's disease ، ومتلازمة سجوجرين الابتدائية والثانوية primary and secondary Sjogren's syndrome ، والتصلب الجهازى systemic sclerosis وتصلب الجلد المحدود limited scleroderma ، والذئبة الحمراء الجهازية systemic lupus erythematosus ، ومرض الأنسجة الضامة المختلط mixed connective tissue disease ١٠ ، ومرض الأنسجة الضامة الذي لم يتم تمييزه، واعتلالات العضلات الالتهابية وتشمل التهاب جلدي عضلي dermatomyositis ، والتهاب عضلات متعددة polymyositis ، وألم عضلات متعددة روماتيزمي polymyalgia rheumatica ، والتهاب المفاصل في الصبيان juvenile arthritis ويشمل التهاب المفاصل مجهولة المنشأ لأي مفصل والمتلازمات المصاحبة لها idiopathic inflammatory arthritides of whatever joint distribution and associated syndromes ١٥ ، والحمى الروماتيزمية ومضاعفاتها الجهازية rheumatic fever and its systemic complications ، والتهابات الأوعية vasculitides وتشمل التهاب شرايين الخلايا العملاقة giant cell arteritis ، والتهاب شرايين تاكاياسو Takayasu's arteritis ، ومتلازمة شرح - ستراوس Churg-Strauss syndrome ، وعقدة التهاب الشرايين المتعددة polyarteritis nodosa ، والتهاب الشرايين المجهرية microscopic polyarteritis والتهاب الأوعية المصحوبة بإصابة فيروسية vasculitides associated with viral infection ٢٠ ، وتفاعلات فرط الحساسية hypersensitivity reactions ، وأنواع الجلوبيولين الناشئة عن البرد cryoglobulins ، وأشباه

البروتينات paraproteins ، وألم أسفل الظهر low back pain ، وحمى البحر الأبيض الوراثية Familial Mediterranean fever ، ومتلازمة Muckle-Wells ، والحمى الأيرلندية الوراثية Familial Hibernian Fever ، ومرض كيكوشي Kikuchi disease وآلام المفاصل بسبب العقاقير drug-induced arthralgias ، والتهاب الأوتار tendonitides واعتلالات العضلات myopathies ؛

٥ إعادة تحويل الألم أو النسيج الضام الذي تسببه الاضطرابات العضلية العظمية بسبب الإصابة أو المرض [مثل الإصابات الرياضية]، والتهابات المفاصل (مثل التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis ، أو التهاب المفاصل العظمي osteoarthritis ، أو النقرس gout ، أو اعتلال المفاصل crystal arthropathy بسبب الأملاح)، وأمراض المفاصل other joint disease الأخرى (مثل ضمور الغضروف بين الفقرات intervertebral disc degeneration أو ضمور المفصل الصدغي الفكي temporomandibular joint degeneration)، ومرض إعادة بناء العظام ١٠ bone remodelling disease (مثل هشاشة العظام osteoporosis ، أو مرض باجيت Paget's disease ، أو تسوس العظام osteonecrosis)، والالتهاب الغضروفي المتعدد polychondritits ، وتصلب الجلد scleroderma ، والاضطراب المختلط الذي يصيب الأنسجة الضامة mixed connective tissue disorder ، واعتلالات المفاصل والفقرات spondyloarthropathies ، والمرض ١٥ حول السني periodontal disease (مثل التهاب ما حول السن periodontitis)؛

الجلد skin : الصدفية psoriasis ، والتهاب الجلد التحساسي atopic dermatitis ، والتهاب الجلد الناتج عن الملامسة contact dermatitis ، والتهابات الجلد الإكزيمية eczematous dermatoses الأخرى، وتفاعلات فرط الحساسية من النوع المتأخر delayed-type hypersensitivity reactions ، والتهاب الجلد بسبب بنائي أو ضوئي phyto- and photodermatitis ، والتهاب الجلد بسبب ٢٠ السيلان الدهني seborrhoeic dermatitis ، والتهاب جلدي شبه حائلي dermatitis herpetiformis

، والحزاز المسطح lichen planus ، ومرض الحزاز من نوع الحزاز المتصلب والضمور lichen
pyoderma gangrenosum ، والاعتلال الجلدي الصددي بسبب الغرغرينا sclerosus et atrophica ،
، ولحمانية الجلد skin sarcoid ، وذئبة حمراء شبه قرصية discoid lupus erythematosus ،
والفقاعي pemphigus ، والفقاعي pemphigoid ، وإنحلال البشرة الفقاعي ، epidermolysis
bullosa والأرتكاريا urticaria ، والاستقاء الوعائي angioedema ، والتهاب الأوعية vasculitides ،
والطفح الوردي السام toxic erythemas ، وفرط الخلايا الأيوزينوفيلية في الجلد cutaneous
eosinophilias ، والقراع الجزئي alopecia areata ، وصلع الذكور male-pattern baldness ،
ومتلازمة سويت Sweet's syndrome ، ومتلازمة Weber-Christian والطفح الوردي متعدد الصور
، والتهاب النسيج الخلوي المعدي وغير المعدي both infective and non-infective ، والتهاب
اللحمة panniculitis ، والأورام الليمفاوية الجلدية cutaneous lymphomas ، وسرطان الجلد بخلاف
الورم الأسود non-melanoma skin cancer ، والإصابات الأخرى المسببة لسوء النمو،
والاضطرابات الناشئة عن العقاقير drug-induced disorders وتشمل الطفح نتيجة تعاطي عقار
بعينه؛

العيون eyes : التهاب الجفن blepharitis ، والتهاب الملتحمة conjunctivitis ، وتشمل التهاب
الملتحمة التحساسي الدائم والربيعي perennial and vernal allergic conjunctivitis ، والتهاب
القزحية iritis ، والتهاب عنبة العين الأمامية والخلفية anterior and posterior uveitis ، والتهاب
طبقة العين الوعائية choroiditis ، وأمراض مناعة ذاتية autoimmune ، واضطرابات التهابية أو
ضمورية تؤثر على الشبكية degenerative or inflammatory disorders affecting the retina ،
والرمد ophthalmitis ويشمل الرمد السمبثاوي sympathetic ، واللحمانية bronchiectasis ، والعدوى
وتشمل الفيروسية viral ، والفطرية fungal ، والبكتيرية bacterial .

القناة الهضمية gastrointestinal tract : التهاب اللسان glossitis ، و التهاب اللثة gingivitis ،
و التهاب ما حول السن periodontitis ، و التهاب المرئ oesophagitis ، ويشمل الارتجاع reflux ،
و التهاب الأمعاء eosinophilic و المعدة الناتج عن تكاثر الخلايا الحمضية، والأرتيكاريا الملونة،
ومرض كرون Crohn's disease ، و التهاب القولون colitis ويشمل التهاب القولون التقرحي
ulcerative colitis ، و التهاب الشرج أو المستقيم proctitis ، والحكة الشرجية pruritis ani ،
ومرض جوفي coeliac disease ، ومتلازمة تهيج الأمعاء irritable bowel syndrome ، والحساسية
المتعلقة بالطعام التي قد تؤثر على أماكن بعيدة عن الأمعاء (مثل الصداع النصفي migraine ، أو
التهاب الأنف rhinitis ، أو الإكزيما eczema)؛

باطنية abdominal : التهاب الكبد hepatitis ويشمل تليف الكبد وتشمع الكبد بسبب المناعة الذاتية
autoimmune ، أو بسبب alcoholic ، أو بسبب فيروسي viral ؛ و التهاب المرارة cholecystitis ؛
و التهاب البنكرياس pancreatitis ، الحاد والمزمن both acute and chronic ؛

بولية تناسلية genitourinary : التهاب الكلية nephritis مثل التهاب الكلى الخلالي و التهاب كبيبات
الكلى interstitial and glomerulonephritis ، و متلازمة الكلى nephrotic syndrome ، و التهاب
المثانة cystitis ويشمل التهاب المثانة الحاد والمزمن (الخلالي) acute and chronic (interstitial) ،
و قرحة هنر Hunner's ulcer ، و التهاب الحالب الحاد والمزمن acute and chronic urethritis ،
و التهاب البروستاتا prostatitis ، و التهاب البربخ epididymitis ، و التهاب المبيض ، و التهاب عنق
الرحم oophoritis and salpingitis ، و التهاب الفرج والمهبل vulvo-vaginitis ؛ و مرض بيروني
Peyronie's disease ، و خلل وظيفة الانتصاب erectile dysfunction (في كل من الذكور الإناث)؛

رفض الأعضاء المزروعة، وذلك في الحالات الحادة والمزمنة التي تعقب على سبيل المثال زراعة
الكلى transplantation of kidney ، أو القلب heart ، أو الكبد liver ، أو الرئة lung ، أو نخاع

العظم bone marrow ، أو الجلد skin ، أو القرنية cornea أو تعقب نقل الدم following blood transfusion أو مرض رفض العائل للعضو المزروع.

الجهاز العصبي المركزي (CNS): مرض الزهايمر Alzheimer's واضطرابات العتة dementing disorders الأخرى وتشمل CJD، وnvCJD؛ والنشوانية amyloidosis ، والتصلب المتعدد multiple sclerosis ، ومتلازمات نزع النخاعين demyelinating syndromes الأخرى، والتصلب

العصيدي المخي، والتهاب الأوعية cerebral atherosclerosis and vasculitis ، والتهاب الشريان الصدغي temporal arteritis ، ووهن عضلي خطير myasthenia gravis ، وألم حاد ومزمن

acute and chronic pain (حاد متقطع أو مستمر ذو منشأ مركزي أو طرفي) يشمل ألم الأحشاء visceral pain ، والصداع headache ، والصداع النصفي migraine ، وألم العصب الجمجمي

الخامس trigeminal neuralgia ، وألم الوجه غير النمطي atypical facial pain ، وألم العظام joint and bone pain ، والألم الناتج عن السرطان وتفتشي الأورام pain arising from

cancer and tumor invasion ، ومتلازمات الألم بسبب مرض الأعصاب وتشمل أمراض الأعصاب المصاحبة لمرض السكر، وبعد الإصابة بالحلاء، والمصاحبة لفيروس HIV، واللحمانية

bronchiectasis العصبية، ومضاعفات الجهاز العصبي المركزي والطرفي المصاحبة للشاخصة الخبيثة، أو المعدية، أو المتعلقة بالمناعة الذاتية،

اضطرابات مناعة ذاتية وحساسية أخرى تشمل التهاب Hashimoto's للغدة الدرقية، ومرض Graves' ، ومرض Addison's ، ومرض السكر، وفرورية ذاتية المنشأ بسبب نقص الصفائح

الدموية، والتهاب الصفاق الناتج عن تكاثر الخلايا الحمضية، ومتلازمة فرط IgE، ومتلازمة مضادة للدهون الفوسفورية antiphospholipid؛

اضطرابات أخرى مع مكون التهاب أو مناعي ذاتي، تشمل متلازمة نقص المناعة المكتسبة (AIDS)، والجذام، ومتلازمة Sezary ، ومتلازمات صواحب الورم؛

قلب وعائية cardiovascular : تصلب عصيدي atherosclerosis يؤثر على الدورة التاجية والظرافية قلب وعائية cardiovascular : تصلب عصيدي atherosclerosis يؤثر على الدورة التاجية والظرافية
coronary and peripheral circulation ، والتهاب التأمور pericarditis ؛ والتهاب عضلة القلب myocarditis ، وداء عضلة القلب بسبب الالتهاب أو المناعة الذاتية inflammatory and auto-
immune cardiomyopathies ويشمل لحمانية عضلة القلب myocardial sarcoid ، وإصابات إعادة الإرواء بسبب قلة الدم الموضعية، والتهاب بطانة القلب endocarditis ، والتهاب الصمام valvulitis ، والتهاب الأورطي aortitis ويشمل المعدي infective (مثل بسبب الإصابة بالزهري syphilitic)، والتهابات الأوعية vasculitides ، واضطرابات الأوردة القريبة والظرافية وتشمل التهاب الوريد والجلطة ، وتشمل جلطة الأوردة العميقة ومضاعفات دوالي الأوردة؛ ١٠

الأورام : علاج السرطانات الشائعة وتشمل أورام البروستاتا prostate ، والثدي breast ، والرئة والمبيض ovarian ، والبنكرياس pancreatic ، والأمعاء bowel ، والقولون colon والمعدة stomach ، والجلد، والمخ brain، وأنواع الأمراض الخبيثة malignancies affecting the bone marrow التي تؤثر على نخاع العظام (وتشمل سرطانات الدم leukaemias)، وأنظمة التكاثر الليمفية lymphoproliferative systems مثل الأورام الليمفاوية من نوع هودجكن أو من غير نوع هودجكن Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma ؛ وتشمل الوقاية من أو علاج مرض متقشي وانتكاسات الأورام، ومتلازمات ما بعد الأورام الناشئة؛ ١٥

القناة المعوية المعوية : اعتلال الجوف Coeliac disease ، والتهاب المستقيم proctitis ، والتهاب المعدة والأمعاء المحب للإيوزين eosinophilic gastro-enteritis ، والتهاب الخلايا الكبيرة mastocytosis ، ومرض كروهن Crohn's disease ، والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis ٢٠

، والتهاب القولون المجهري microscopic colitis والتهاب القولون غير الضار indeterminant ، واضطرابات تهيج الأمعاء irritable bowel disorder ، ومتلازمة التهاب الأمعاء ، irritable bowel syndrome ، وإسهال غير التهابي non-inflammatory diarrhea وحالات حساسية متعلقة بالغذاء والتي يكون لها تأثيرات بعيدة عن الأمعاء، مثلا، الصداع النصفي migraine ، والتهاب الأنف rhinitis والإكزيما eczema. ٥

وفقا لخاصية أخرى من الاختراع الحالي يتم توفير طريقة لعلاج حالة مرضية يدخل فيها PDE4 كعامل وسيط في كائن ثديي، مثل الإنسان، يعاني من، أو في خطورة التعرض للحالة المرضية المذكورة، تشتمل على إعطاء كائن ثديي بحاجة لهذا العلاج كمية فعالة علاجيا من المركب الذي له الصيغة (I) أو ملح صيدلاني مقبول منه.

١٠ يوفر الاختراع أيضا مركب له الصيغة (I) أو ملح صيدلاني مقبول منه، للاستخدام في العلاج.

في سمة أخرى يوفر الاختراع استخدام مركب له الصيغة (I) أو ملح صيدلاني مقبول منه، في تصنيع دواء للاستخدام في العلاج (على سبيل المثال تعديل نشاط PDE4 الإنزيمي).

يوفر الاختراع أيضا استخدام مركب له الصيغة (I) أو ملح صيدلاني مقبول منه، للاستخدام في علاج:

١٥

القناة التنفسية: أمراض انسداد المسارات التنفسية وتشمل: الربو asthma بما في ذلك الربو الشعبي bronchial ، والتحساسي allergic ، وداخلي المنشأ intrinsic ، وخارجي المنشأ extrinsic ، والناشئ عن ممارسة التدريبات الرياضية، والناشئ عن تعاطي عقاقير (بما في ذلك المستحث بسبب aspirin وعقاقير NSAID)، والربو asthma ، الناشئ عن الغبار، بنوعيه المتقطع والدائم

وبجميع درجات الشدة، والمسببات الأخرى لفرط ردود أفعال الممرات الهوائية؛ ومرض الإنسداد الرئوي المزمن (COPD)، والتهاب الشعب bronchitis بما في ذلك التهاب الشعب المعدي وبسبب الكرات البيضاء الآفة لصبغ eosinophilic ؛ وانتفاخ الرئة emphysema وتوسع القصبات bronchitis ؛ والتليف الكيسي cystic fibrosis ؛ واللحمانية sarcoidosis ؛ والتهاب الحويصلات الهوائية والأمراض ذات الصلة؛ والالتهاب الرئوي بسبب فرط الحساسية؛ وتليف الرئة lung fibrosis بما فيها التهاب الحويصلات الهوائية المسبب للتليف مجهول المنشأ، والالتهاب الرئوي البيني غير معروف المنشأ، والتليف الذي يعقد العلاج المضاد لنمو الأورام الحديثة؛ والعدوى المزمنة وتشمل السل tuberculosis، وداء الرشاشيات aspergillosis والعدوى الفطرية fungal infections الأخرى؛ ومضاعفات زرع الرئة complications of lung transplantation ؛ والاضطرابات الوعائية والناشئة عن الجلطات في الجهاز الوعائي للرئة vasculitic and thrombotic disorders of the lung vasculature ، وارتفاع الضغط الرئوي pulmonary hypertension ؛ والفعالية المضادة للسعال antitussive activity وتشمل علاج السعال المزمن المصحوب بحالات التهابية وإفرازية للممرات الهوائية، والسعال دوائي المنشأ، والتهاب الأنف الحاد والمزمن acute and chronic rhinitis ويشمل التهاب الأنف دوائي المنشأ rhinitis medicamentosa ؛ التهاب الأنف الحركي الوعائي vasomotor rhinitis ؛ والتهاب الأنف التحساسي الدائم والموسمي perennial and seasonal allergic rhinitis ويشمل التهاب الأنف العصبي (حمى القش hay fever)؛ وداء السليلات nasal polyposis (داء البوليبيد) الأنفي، والعدوى الفيروسية الحادة وتشمل البرد العادي common cold ، والعدوى بسبب فيروس المدمج الخلوي التنفسي infection due to respiratory syncytial virus ، والإنفلونزا influenza ، والفيروس التاجي coronavirus (ويشمل SARS)، والفيروس الغدي؛ والتهاب المريء بسبب الكرات البيضاء الآفة لصبغ esophagitis ؛

العظام والمفاصل: التهاب المفاصل arthritis المصحوب أو الذي يشتمل على التهاب المفاصل arthritis العظمي/ الداء المفصلي العظمي بنوعيهما الابتدائي والثانوي، مثل عجز نمو الحرقفة الوراثي congenital hip dysplasia ، و التهاب الفقرات العنقية cervical and lumbar spondylitis والقطنية ، وألم أسفل الظهر والرقبة low back and neck pain ، و التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis ، ومرض السل Still's disease ، وأمراض التهاب الفقرات seronegative spondyloarthropathies التي لم يتم تمييزها، و التهاب المفاصل الإنتاني ، و التهابات المفاصل والعظام الأخرى ذات الصلة بالعدوى مثل السل tuberculosis ، وتشمل مرض بوت Potts' disease ، و متلازمة بونسية Poncet's syndrome ، و التهاب الغشاء الزلالي الحاد والمزمن بسبب بلورات الأملاح ويشمل نقرس اليورات urate gout ومرض ترسب بيروفوسفات calcium calcium pyrophosphate deposition disease ، و التهاب الوتر المتعلق calcium apatite ، و التهاب الغشاء الزلالي والكيس الزلالي bursal and synovial inflammation ، ومرض بهجت Behcet's disease ، و متلازمة سجوجرين الابتدائية والثانوية primary and secondary Sjogren's syndrome ، و تصلب الجهازية systemic sclerosis و تصلب الجلد المحدود limited scleroderma ، و الذئبة الحمراء الجهازية systemic lupus erythematosus ، ومرض الأنسجة الضامة المختلط mixed connective tissue disease ، ومرض الأنسجة الضامة الذي لم يتم تمييزه، و اعتلالات العضلات الالتهابية وتشمل التهاب جلدي عضلي dermatomyositis ، و التهاب عضلات متعددة polmyositis ، و ألم عضلات متعددة روماتيزمي polymyalgia rheumatica ، و التهاب المفاصل في الصبيان juvenile arthritis ويشمل التهاب المفاصل مجهولة المنشأ لأي مفصل و المتلازمات المصاحبة لها idiopathic inflammatory arthritides of whatever joint distribution and rheumatic fever and its associated syndromes ، و الحمى الروماتيزمية ومضاعفاتها الجهازية ، و التهابات الأوعية vasculitides وتشمل التهاب شرايين الخلايا

العملاقة giant cell arteritis ، والتهاب شرايين تاكاياسو Takayasu's arteritis ، ومتلازمة شرح -
ستراوس Churg-Strauss syndrome ، وعقدة التهاب الشرايين المتعددة polyarteritis nodosa ،
والتهاب الشرايين المجهرية microscopic polyarteritis والتهاب الأوعية المصحوبة بإصابة
فيروسية vasculitides associated with viral infection ، وتفاعلات فرط الحساسية
hypersensitivity reactions ، وأنواع الجلوبيولين الناشئة عن البرد cryoglobulins ، وأشباه
البروتينات paraproteins ، وألم أسفل الظهر low back pain ، وحمى البحر الأبيض الوراثية
Familial Mediterranean fever ، ومتلازمة Muckle-Wells ، والحمى الأيرلندية الوراثية Familial
Hibernian Fever ، ومرض كيكوشي Kikuchi disease وآلام المفاصل بسبب العقاقير drug-
induced arthralgias ، والتهاب الأوتار tendonitides واعتلالات العضلات myopathies ؛

١٠ إعادة تحويل الألم أو النسيج الضام الذي تسببه الاضطرابات العضلية العظمية بسبب الإصابة أو
المرض [مثل الإصابات الرياضية]، والتهابات المفاصل (مثل التهاب المفاصل الروماتويدي
rheumatoid arthritis ، أو التهاب المفاصل العظمي osteoarthritis ، أو النقرس gout ، أو
اعتلال المفاصل crystal arthropathy بسبب الأملاح)، وأمراض المفاصل other joint disease
الأخرى (مثل ضمور الغضروف بين الفقرات intervertebral disc degeneration أو ضمور
١٥ المفصل الصدغي الفكي temporomandibular joint degeneration)، ومرض إعادة بناء العظام
bone remodelling disease (مثل هشاشة العظام osteoporosis ، أو مرض باجيت Paget's
disease ، أو تسوس العظام osteonecrosis)، والالتهاب الغضروفي المتعدد polychondritis ،
وتصلب الجلد scleroderma ، والاضطراب المختلط الذي يصيب الأنسجة الضامة mixed
connective tissue disorder ، واعتلالات المفاصل والفقرات spondyloarthropathies ، والمرض
٢٠ حول السني periodontal disease (مثل التهاب ما حول السن periodontitis)؛

الجلد skin : الصدفية psoriasis ، والتهاب الجلد التحساسي atopic dermatitis ، والتهاب الجلد الناتج عن الملامسة contact dermatitis ، والتهابات الجلد الإكزيمية eczematous dermatoses الأخرى، وتفاعلات فرط الحساسية من النوع المتأخر delayed-type hypersensitivity reactions ، والتهاب الجلد بسبب بنائي أو ضوئي phyto- and photodermatitis ، والتهاب الجلد بسبب السيالان الدهني seborrheic dermatitis ، والتهاب جلدي شبه حلاشي dermatitis herpetiformis ٥ ، والحزاز المسطح lichen planus ، ومرض الحزاز من نوع الحزاز المتصلب والضمور lichen sclerosus et atrophica ، والاعتلال الجلدي الصديدي بسبب الغرغرينا pyoderma gangrenosum ، ولحمانية الجلد skin sarcoid ، وذئبة حمراء شبه قرصية discoid lupus erythematosus ، والفقاعي pemphigus ، والفقاعي pemphigoid ، وإنحلال البشرة الفقاعي epidermolysis bullosa والأرتكاريا urticaria ، والاستقاء الوعائي angioedema ، والتهاب الأوعية vasculitides ١٠ ، والطفح الوردى السام toxic erythemas ، وفرط الخلايا الأيوزينوفيلية في الجلد cutaneous eosinophilias ، والقراع الجزئي alopecia areata ، وصلع الذكور male-pattern baldness ، ومتلازمة سويت Sweet's syndrome ، ومتلازمة Weber-Christian والطفح الوردى متعدد الصور ، والتهاب النسيج الخلوي المعدي وغير المعدي both infective and non-infective ، والتهاب اللحمية panniculitis ، والأورام الليمفاوية الجلدية cutaneous lymphomas ، وسرطان الجلد بخلاف الورم الأسود non-melanoma skin cancer ، والإصابات الأخرى المسببة لسوء النمو، والاضطرابات الناشئة عن العقاقير drug-induced disorders وتشمل الطفح نتيجة تعاطي عقار بعينه؛

العيون eyes : التهاب الجفن blepharitis ، والتهاب ملتحمة conjunctivitis ، وتشمل التهاب الملتحمة التحساسي الدائم والربيعي perennial and vernal allergic conjunctivitis ، والتهاب القرنية iritis ، والتهاب عنبية العين الأمامية والخلفية anterior and posterior uveitis ، والتهاب ٢٠

طبقة العين الوعائية choroiditis ، وأمراض مناعة ذاتية autoimmune ، واضطرابات التهابية أو ضمورية تؤثر على الشبكية degenerative or inflammatory disorders affecting the retina ، والرمد ophthalmitis ويشمل الرمد السمبثاوي sympathetic ، والحمائية bronchiectasis ، والعدوى وتشمل الفيروسية viral ، والفطرية fungal ، والبكتيرية bacterial .

٥ القناة الهضمية gastrointestinal tract : التهاب اللسان glossitis ، والتهاب اللثة gingivitis ، والتهاب ما حول السن periodontitis ، والتهاب المريء oesophagitis ، ويشمل الارتجاع reflux ، والتهاب الأمعاء eosinophilic والمعدة الناتج عن تكاثر الخلايا الحمضية، والأرتيكاريا الملونة، ومرض كرون Crohn's disease ، والتهاب القولون colitis ويشمل التهاب القولون التقرحي ulcerative colitis ، والتهاب الشرج أو المستقيم proctitis ، والحكة الشرجية pruritis ani ، ومرض جوفي coeliac disease ، ومتلازمة تهيج الأمعاء irritable bowel syndrome ، والحساسية المتعلقة بالطعام التي قد تؤثر على أماكن بعيدة عن الأمعاء (مثل الصداع النصفي migraine ، أو التهاب الأنف rhinitis ، أو الإكزيما eczema)؛

باطنية abdominal : التهاب الكبد hepatitis ويشمل تليف الكبد وتشمع الكبد بسبب المناعة الذاتية autoimmune ، أو بسبب alcoholic ، أو بسبب فيروسي viral ؛ والتهاب المرارة cholecystitis ؛ والتهاب البنكرياس pancreatitis ، الحاد والمزمن both acute and chronic ؛

بولية تناسلية genitourinary : التهاب الكلية nephritis مثل التهاب الكلى الخلالي والتهاب كبيبات الكلى interstitial and glomerulonephritis ، ومتلازمة الكلى nephrotic syndrome ، والتهاب المثانة cystitis ويشمل التهاب المثانة الحاد والمزمن (الخلالي) acute and chronic (interstitial) ، وقرحة هنر Hunner's ulcer ، والتهاب الحالب الحاد والمزمن acute and chronic urethritis ، والتهاب البروستاتا prostatitis ، والتهاب البربخ epididymitis ، والتهاب المبيض، والتهاب عنق

الرحم oophoritis and salpingitis ، والتهاب الفرج والمهبل vulvo-vaginitis ؛ ومرض بيروني Peyronie's disease ، وخلل وظيفة الانتصاب erectile dysfunction (في كل من الذكور الإناث)؛ رفض الأعضاء المزروعة، وذلك في الحالات الحادة والمزمنة التي تعقب على سبيل المثال زراعة الكلى transplantation of kidney ، أو القلب heart ، أو الكبد liver ، أو الرئة lung ، أو نخاع العظم bone marrow ، أو الجلد skin ، أو القرنية cornea أو تعقب نقل الدم following blood transfusion أو مرض رفض العائل للعضو المزروع.

الجهاز العصبي المركزي (CNS): مرض الزهايمر Alzheimer's واضطرابات العتة dementing disorders الأخرى وتشمل CJD، وnvCJD؛ والنشوانية amyloidosis ، والتصلب المتعدد multiple sclerosis ، ومتلازمات نزع النخاعين demyelinating syndromes الأخرى، والتصلب العصيدي المخي، والتهاب الأوعية cerebral atherosclerosis and vasculitis ، والتهاب الشريان

الصدغي temporal arteritis ، ووهن عضلي خطير myasthenia gravis ، وألم حاد ومزمن acute and chronic pain (حاد متقطع أو مستمر ذو منشأ مركزي أو طرفي) يشمل ألم الأحشاء visceral pain ، والصداع headache ، والصداع النصفي migraine ، وألم العصب الجمجمي الخامس trigeminal neuralgia ، وألم الوجه غير النمطي atypical facial pain ، وألم العظام والمفاصل joint and bone pain ، والألم الناتج عن السرطان وتفتشي الأورام pain arising from cancer and tumor invasion ، ومتلازمات الألم بسبب مرض الأعصاب وتشمل أمراض الأعصاب المصاحبة لمرض السكر، وبعد الإصابة بالحلاء، والمصاحبة لفيروس HIV، واللحمانية bronchiectasis العصبية، ومضاعفات الجهاز العصبي المركزي والطرفي المصاحبة للشاخصة الخبيثة، أو المعدية، أو المتعلقة بالمناعة الذاتية،

اضطرابات مناعة ذاتية وحساسية أخرى تشمل التهاب Hashimoto's للغدة الدرقية، ومرض Graves' ، ومرض Addison's ، ومرض السكر، وفرفرية ذاتية المنشأ بسبب نقص الصفائح الدموية، والتهاب الصفاق الناتج عن تكاثر الخلايا الحمضية، ومتلازمة فرط IgE، ومتلازمة مضادة للدهون الفوسفورية antiphospholipid؛

٥ اضطرابات أخرى مع مكون التهاب أو مناعي ذاتي، تشمل متلازمة نقص المناعة المكتسبة (AIDS)، والجذام، ومتلازمة Sezary ، ومتلازمات صواحب الورم؛

١٠ قلب وعائية cardiovascular : تصلب عصيدي atherosclerosis يؤثر على الدورة التاجية وال طرفية coronary and peripheral circulation ، والتهاب التأمور pericarditis ؛ والتهاب عضلة القلب myocarditis ، وداء عضلة القلب بسبب الالتهاب أو المناعة الذاتية -inflammatory and auto-immune cardiomyopathies ويشمل لحمانية عضلة القلب myocardial sarcoid ، وإصابات إعادة الإرواء بسبب قلة الدم الموضعية، والتهاب بطانة القلب endocarditis ، والتهاب الصمام valvulitis ، والتهاب الأورطي aortitis ويشمل المعدي infective (مثل بسبب الإصابة بالزهري syphilitic)، والتهابات الأوعية vasculitides ، واضطرابات الأوردة القريبة وال طرفية وتشمل التهاب الوريد والجلطة ، وتشمل جلطة الأوردة العميقة ومضاعفات دوالي الأوردة؛

١٥ الأورام : علاج السرطانات الشائعة وتشمل أورام البروستاتا prostate ، والثدي breast ، والرئة والمبيض ovarian ، والبنكرياس pancreatic ، والأمعاء bowel ، والقولون colon والمعدة stomach ، والجلد، والمخ brain، وأنواع الأمراض الخبيثة malignancies affecting the bone marrow التي تؤثر على نخاع العظام (وتشمل سرطانات الدم leukaemias)، وأنظمة التكاثر الليمفية lymphoproliferative systems مثل الأورام الليمفاوية من نوع هودجكن أو من غير نوع هودجكن

Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma ؛ وتشمل الوقاية من أو علاج مرض متفشي وانتكاسات الأورام، ومتلازمات ما بعد الأورام الناشئة؛

القناة المعدية المعوية : اعتلال الجوف Coeliac disease ، والتهاب المستقيم proctitis ، والتهاب المعدة والأمعاء المحب للإيوزين eosinophilic gastro-enteritis ، والتهاب الخلايا الكبيرة mastocytosis ، ومرض كروهن Crohn's disease ، والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis ، والتهاب القولون المجهري microscopic colitis والتهاب القولون غير الضار indeterminate colitis ، واضطرابات تهيج الأمعاء irritable bowel disorder ، ومتلازمة التهاب الأمعاء irritable bowel syndrome ، وإسهال غير التهابي non-inflammatory diarrhea وحالات حساسية متعلقة بالغذاء والتي يكون لها تأثيرات بعيدة عن الأمعاء، مثلا، الصداع النصفي migraine ، والتهاب الأنف rhinitis والإكزيما eczema.

في كائن ثديي (على سبيل المثال إنسان).

في سمة أخرى يوفر الاختراع مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، للاستخدام في علاج الربو asthma {مثل الشعبي، والحساسى allergic ، وداخلي المنشأ intrinsic ، وخارجي المنشأ extrinsic ، والناشئ عن الغبار بصفة خاصة المزمن أو الدائم (على سبيل المثال الربو asthma المتأخر أو فرط استجابة الممرات الهوائية)}؛ أو COPD.

أيضا في سمة أخرى يعتبر المركب الذي له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، مفيدا في علاج COPD.

يوفر الاختراع الحالي أيضا استخدام مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه، في تصنيع دواء للاستخدام في علاج الربو asthma {مثل الشعبي، والحساسى allergic ، وداخلي المنشأ

intrinsic ، وخارجي المنشأ extrinsic ، والناشئ عن الغبار بصفة خاصة المزمن أو الدائم (على سبيل المثال الربو asthma المتأخر أو فرط استجابة الممرات الهوائية)؛ أو COPD.

لإستخدام مركب الاختراع أو ملح صيدلاني مقبول منه، لعلاج كائن ثديي مثل الإنسان، يتم تشكيل هذا المكون وفقاً للخبرة الصيدلانية القياسية كتركيبية صيدلانية. لذا في سمة أخرى يوفر الاختراع الحالي تركيبية صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I) أو ملح مقبول صيدلانياً منه (مادة فعالة)، أو مساعد مقبول صيدلانياً منه، أو مادة مخففة أو مادة حاملة.

في سمة أخرى، يوف الاختراع عملية لتحضير التركيبية المذكورة التي تشتمل على خلط المادة الفعالة مع مساعد مقبول صيدلانياً، أو مادة مخففة أو مادة حاملة. اعتماداً على طريقة الإعطاء، تشتمل التركيبية الصيدلانية، على سبيل المثال، من ٠.٠٥ إلى ٩٩ ٪ بالوزن (في المائة بالوزن)، من ٠.٠٥ إلى ٨٠ ٪ بالوزن، على سبيل المثال، من ٠.١٠ إلى ٧٠ ٪ بالوزن، على سبيل المثال، من ٠.١٠ إلى ٥٠ ٪ بالوزن من المادة الفعالة، تعتمد كل النسب الموجودة بالوزن على التركيبية الإجمالية.

يمكن إعطاء التركيبات الصيدلانية لهذا الاختراع بطريقة قياسية للحالة المرضية المطلوب علاجها على سبيل المثال بواسطة الإعطاء الموضعي (على سبيل المثال للثة و/ أو الممرات الهوائية أو في الجلد)، الاستنشاق، عن طريق الفم أو المستقيم أو عن طريق الحقن. لهذه الأغراض يمكن تشكيل مركبات هذا الاختراع بطرق معروفة في المجال. تتمثل التركيبية الصيدلانية المناسبة لهذا الاختراع في تلك المناسبة للإعطاء عن طريق الفم في شكل وحدة جرعة، على سبيل المثال قرص أو كبسولة تشتمل على ٠.١ مجم و ١ جم من المادة الفعالة.

يمكن أن يتناول كل مريض جرعة تتراوح، على سبيل المثال، من ٠.٠٠٠١ مجم كجم^{-١} إلى ١٠٠ مجم كجم^{-١}، كأن تتراوح من ٠.١ مجم كجم^{-١} إلى ٢٠ مجم كجم^{-١} من المادة الفعالة، حيث يتم إعطاؤه مثلاً، من ١ إلى ٤ مران يومياً.

كما أن الاختراع يتعلق بعلاج مشترك يتم فيه تناول أحد المركبات الخاصة بالاختراع أو ملح مقبول صيدلانياً منه، أو تركيبية أو صيغة صيدلانية تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، بالتزامن أو بالتتابع أو في صورة مستحضر مشترك مع عامل أو عوامل علاجية أخرى، لعلاج واحدة أو أكثر من الحالات التي تقدم ذكرها.

وبصفة خاصة، فإنه لعلاج الأمراض الالتهابية مثل (ولكنها لا تقتصر على) التهاب المفاصل arthritis الروماتويدي، والالتهاب العظمي، والربو asthma، والتهاب الأنف rhinitis التحساسي، ومرض الإنسداد الرئوي المزمن (COPD)، والصدفية psoriasis، ومرض التهاب الأمعاء، ويمكن دمج المركبات الخاصة بالاختراع مع العوامل التي تقدم ذكرها.

إن العوامل المضادة للالتهاب غير الإستيرويدية (سيشار إليها فيما بعد بـ NSAIDs) تشمل مثبطات إنزيم cyclo-oxygenase غير الإنتقائي COX-2/COX-1 التي يتم استخدامها موضعياً أو جهازياً (مثل piroxicam, diclofenac, propionic acids such as naproxen, flurbiprofen, mefenamic acid, fenoprofen, ketoprofen and ibuprofen، و fenamates مثل mofenamic acid، و indomethacin, sulindac, azapropazone, pyrazolones مثل phenylbutazone، و meloxicam, celecoxib، مثل salicylates (مثل aspirin)؛ ومثبطات COX-2 الإنتقالية (مثل nitric oxide)؛ ومثبطات إنزيم cyclo-oxygenase (CINODs)؛ ومركبات glucocorticosteroids (سواء تم تناولها عن طريق المسارات الموضعية أو الفموية أو عن طريق الحقن في العضل أو في الوريد أو في

المفصل)؛ و methotrexate ؛ و leflunomide ؛ و hydroxychloroquine ؛ و d-penicillamine ؛
؛ و auranofin أو مستحضرات ذهب أخرى تؤخذ عن طريق الفم أو عن طريق الحقن؛
والمسكنات؛ diacerein ؛ والعلاجات التي تؤخذ في المفصل مثل مشتقات hyaluronic acid ؛
والمواد التكميلية الغذائية مثل glucosamine .

٥ كما يتعلق الاختراع الحالي أيضاً بتوليفة تشتمل على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح
مقبول صيدلانياً منه، سويماً مع سيتوكين أو عامل مساعد أو عامل مضاد لوظيفة cytokine ،
(وتشمل تلك العوامل التي تعمل على المسارات المرسلات لإشارات cytokine مثل معدلات نظام ال
SOCS) وتشمل مركبات alpha-, beta-, and gamma-interferons ؛ ومعامل النمو الشبيه
بالإنسولين من النوع 1 (IGF-1)؛ ومركبات interleukins (IL) وتشمل IL1 إلى IL17، ومضادات
١٠ أو مثبطات interleukins مثل anakinra ؛ ومثبطات معامل تنخر الورم، ألفا (INF- α) مثل
الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المضادة لـ TNF (مثل infliximab; adalimumab و CDP-870)
ومضادات مستقبل TNF وتشمل جزيئات الجلوبيين المناعي immunoglobulin (مثل etanercept)
والعوامل منخفضة الوزن الجزيئي مثل pentoxifylline.

وعلاوة على ما تقدم، يتعلق الاختراع بتوليفة تحتوى على أحد مركبات الاختراع، أو ملح مقبول
١٥ صيدلانياً منه، مع جسم مضاد وحيد النسيلة يستهدف الخلايا الليمفية-B (مثل CD20
(rituximab)، و (MRA - α IL16R)، أو الخلايا الليمفية-T (مثل CTLA4-Ig و HuMax Il-15).

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوى على أحد مركبات الاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه،
مع أحد معدّلات وظيفة مستقبل chemokine مثل مضاد لـ CCR1 و CCR2 و CCR3 و CCR4
و CCR5 و CCR6 و CCR7 و CCR8 و CCR9 و CCR10 و CCR11 (وبالنسبة لعائلة الـ C-

(C)؛ و CXCR1 و CXCR2 و CXCR3 و CXCR4 و CXCR5 بالنسبة لعائلة الـ (C-X-C) و CX₃CR1 بالنسبة لعائلة الـ C-X₃-C.

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوى على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، مع مثبط لإنزيم البروتين المعدني في الشبكة النسيجية (MMPs)، أي، مركبات stromelysins ، وإنزيمات collagenases ، وإنزيمات الجيلاتين، وإنزيم aggrecanase ؛ وخصوصاً إنزيم :

collagenase-1 (MMP-1), collagenase-2 (MMP-8), collagenase-3 (MMP-13),

stromelysin-1 (MMP-3), stromelysin-2 (MMP-10), and stromelysin-3 (MMP-11) and

MMP-9 and MMP-12,

بما في ذلك العوامل مثل doxycycline . ١٠

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوى على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، مع مثبط للتخليق الحيوي لـ leukotriene ، أو مثبط إنزيم :

5-lipoxygenase (5-LO) inhibitor or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonist

such as; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; a N-(5-

substituted)-thiophene-2-alkylsulfonamide; 2,6-di-tert-butylphenolhydrazones; a ١٥

methoxytetrahydropyrans such as Zeneca ZD-2138; the compound SB-210661; a

pyridinyl,

به استبدال في الموضع 2-cyanonaphthalene مثل 739010-L؛ و مركب 2-cyanoquinoline

مثل 746530-L؛ أو مركب indole أو quinoline مثل 591-MK و 886-MK و 1005-BAY.

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، ومضاد لمستقبل مركبات leukotrienes (LT)، B4 و LTC4 و LTD4 و LTE4، يختار من المجموعة المكونة من مركبات phenothiazin-3-y1s مثل 651392-L ؛ ومركبات amidino مثل 25019c - CGS ؛ ومركبات benzoxalamines مثل ontazolast ؛ ومركبات benzenecarboximidamides مثل B11 L 284/ 260 ؛ ومركبات مثل :

zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), and BAY x 7195.

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، ومثبط لإنزيم (PDE) phosphodiesterase مثل methylxanthanine بما في ذلك theophylline و aminophylline ؛ ومثبط انتقائي للإنزيم المتماثل PDE ويشمل مثبط PDE4 ومثبط PDE4D ذي الصورة المتماثلة أو مثبط لـ PDE5.

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، ومضاد لمستقبل histamine من النوع مثل

cetirizine, loratadine, desloratadine, fexofenadine, acrivastine, terfenadine, astemizole, azelastine, levocabastine, chlorpheniramine, promethazine, cyclizine, or mizolastine;

حيث يستخدم موضعياً أو عن طريق الفم أو عن طريق الحقن. كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، ومثبط لمضخة البروتون (مثل omeprazole) أو مضاد لمستقبل histamine من النوع ٢ الحامي للمعدة.

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، أو مضاد لمستقبل histamine من النوع ٤.

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل شبيهه بالسيمبثاوي قابض للأوعية مساعد للمستقبل الأدرينالي ألفا - ١/ ألفا - ٥، ٢، مثل :

propylhexedrine, phenylephrine, phenylpropanolamine, ephedrine,
pseudoephedrine, naphazoline hydrochloride, oxymetazoline hydrochloride,
tetrahydrozoline hydrochloride, xylometazoline hydrochloride, tramazoline
hydrochloride or ethylnorepinephrine hydrochloride.

١٠ كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، والعوامل المضادة كولينية الإثارة وتشمل مضاد المستقبل المسكريني (M1 و M2 و M3) مثل :

atropine, hyoscine, glycopyrrrolate, ipratropium bromide, tiotropium bromide,
oxitropium bromide, pirenzepine or telenzepine

١٥

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، ومساعد للمستقبل الأدرينالي - بيتا (بما في ذلك الأنواع الفرعية من مستقبل بيتا ١ - ٤) مثل :

isoprenaline, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutaline, orciprenaline, bitolterol mesylate, indacaterol, or pirbuterol,

أو متشاكل كبرالي منها.

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وكرومون، مثل : sodium cromoglycate or nedocromil sodium . ٥

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، مع glucocorticoid (مركب سكري شبه لحائي) مثل :

flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide or mometasone furoate.

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، مع عامل يقوم بتعديل مستقبل الهرمون النووي مثل PPARs . ١٠

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، سوياً مع Ig antibody modulating أو مستحضر Ig أو مضاد أو جسم مضاد يقوم بتعديل وظيفة الـ Ig مثل مضاد IgE (مثل omalizumab) .

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل آخر مضاد للالتهاب يتم استخدامه جهازياً أو موضعياً، مثل : ١٥

thalidomide or a derivative thereof, a retinoid, dithranol or calcipotriol.

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وتوليفة من :

aminosalicylates and sulfapyridine such as sulfasalazine, mesalazine, balsalazide, and olsalazine; and immunomodulatory agents such as the thiopurines, and corticosteroids such as budesonide.

٥

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، سوياً مع عامل مضاد للبكتيريا مثل أحد مشتقات :

penicillin derivative, a tetracycline, a macrolide, a beta-lactam, a fluoroquinolone, metronidazole, an inhaled aminoglycoside;

يؤخذ عن طريق الاستنشاق؛ وعامل مضاد للفيروسات يشمل :

acyclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadine, rimantadine, ribavirin, zanamavir and oseltamavir;

ومثبط لإنزيم protease مثل indinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir ؛ ومثبط لإنزيم transcriptase المعكوس من nucleoside مثل :

transcriptase إنزيم أو مثبط لإنزيم didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine or zidovudine المعكوس غير nucleoside مثل nevirapine أو إيفا efavirenz.

١٥

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، وعامل قلبي وعائي مثل أحد مغلقات قناة الكالسيوم، وأحد مغلقات مستقبل بيتا

الأدرينالي، ومثبط لإنزيم تحويل (ACE) angiotensin، ومضاد لمستقبل angiotensin-2؛ وعامل
مخفض للدهون مثل statin أو fibrate ؛ ومعدّل لشكل الخلية الدموية مثل pentoxifylline ؛
وعامل مضاد للتخثر أو تجلط الدم مثل مثبط لتكتل الصفائح الدموية.

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول
صيدلانياً منه، وعامل CNS مثل مضاد للاكتئاب (مثل sertraline)، وعقار مضاد لمرض
Parkinsonian (مثل deprenyl) و L-dopa, ropinirole ، ومثبط لـ MAOB مثل selegine و
rasagiline ، ومثبط لـ comp مثل tasmartan ، ومثبط لـ A-2، ومثبط dopamine reuptake ، ومضاد
لـ NMDA، وعامل مساعد لـ nicotine ، وعامل مساعد لـ dopamine أو مثبط لإنزيم nitric
oxide synthase)، أو عقار مضاد للزهايمر Alzheimer's مثل :

donepezil, rivastigmine, tacrine, a COX-2 inhibitor, propentofylline or
metrifonate. ١٠

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول
صيدلانياً منه، وعامل لعلاج ألم حاد أو مزمن، مثل عامل مسكن يعمل مركزياً أو على الأطراف
(مثل opioid أو أحد مشتقاته)، أو :

carbamazepine, phenytoin, sodium valproate, amitriptyline or other anti-depressant
agents, paracetamol, or a non-steroidal anti-inflammatory. ١٥

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول
صيدلانياً منه، سويماً مع عامل تخدير يستخدم عن طريق غير معوي أو موضعياً (بما في ذلك عن
طريق الاستنشاق) مثل lignocaine أو أحد مشتقاته.

كما يمكن استخدام أحد مركبات الاختراع الحالي، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، في توليفة مع عامل مضاد لمسامية العظام بما في ذلك أي عامل هرموني مثل raloxifene ، أو biphosphonate مثل alendronate .

كما يتعلق الاختراع الحالي بتوليفة تحتوي على أحد المركبات الخاصة بالاختراع، أو ملح مقبول صيدلانياً منه، سوياً مع أ: (١) مثبط لإنزيم tryptase ؛ (٢) مضاد لمعامل تنشيط الصفائح الدموية (PAF)؛ (٣) مثبط لإنزيم تحويل interleukins (ICE) ؛ (٤) مثبط لـ IMPDH؛ (٥) مثبط جزئي الالتصاق وتشمل مضاد VLA - 4 ؛ (٦) cathepsin ؛ (٧) مثبط لإنزيم kinase مثل مثبط لإنزيم tyrosine kinase (مثل BtK ، أو ItK ، أو JaK3 ، أو MAP ، مثل Gefitinib أو Imatinib mesylate) ، وإنزيم serine / threonine kinase (مثل مثبط لإنزيم MPA kinase مثل P38 أو بروتين A kinase أو B أو IKK) ، أو إنزيم kinase الذي يساهم في تنظيم دورة الخلية (مثل إنزيم kinase معتمد على cyclin) ؛ (٨) مثبط لإنزيم glucose-6 phosphate dehydrogenase ؛ (٩) مضاد لمستقبل B1-kinin أو B2 ؛ (١٠) عامل مضاد للنقرس، مثل colchicine ؛ (١١) مثبط لإنزيم xanthine oxidase ، مثل allopurinol ؛ (١٢) عامل يساعد على إفراز uricosuric ، مثل probenecid, sulfinpyrazone or benzbromarone ؛ (١٣) مفرز لهرمون النمو؛ (١٤) معامل النمو التحويلي (TGFB)؛ (١٥) معامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF)؛ (١٦) معامل نمو خلية الليف الأولية مثل معامل نمو خلية الليف الأولية الأساسية (bFGF)؛ (١٧) معامل حث استنساخ الخلية الملتزمة للخلية الخبيثة (csf-gm)؛ (١٨) وكريم capsaicin ؛ (١٩) مضاد لمستقبل NK1 tachykinin أو NK3 مثل NK3 - 608C أو SB- 233412 (talnetant) أو D-4118 ؛ (١٩) مثبط لإنزيم elastase مثل UT - 77 أو ZD - 0892 ؛ (٢٠) مثبط لإنزيم تحويل TNF - ألفا (TACE)؛ (٢١) مثبط لإنزيم nitric oxide synthase المستحث (iNOS)؛ (٢٢) الجزئي المتماثل لمستقبل الجذب الكيميائي المعبر عنه على الخلايا TH2 (مثل مضاد CRTH2)؛

(٢٣) مثبط لـ P28؛ (٠٢٤) عامل معدّل لوظيفة المستقبلات الشبيهة بمستقبلات TOLL (نوع من المستقبلات) (TLR)؛ (٢٥) عامل يعدل نشاط المستقبلات المؤلدة للبيورين مثل P2 x 7؛ (٢٦) مثبط لتنشيط معامل الاستتساخ مثل NFkB أو API أو STATS، أو (٢٧) عامل مساعد للمستقبل glucocorticoid (مستقبل - GR).

٥ وفي سمة أخرى، يقدم الاختراع الحالي منتجاً صيدلانياً يشتمل، في توليفة، على مكون أول فعال عبارة عن مركب له الصيغة (I)، أو أحد أملاحه المقبولة صيدلانياً، كما سبق ذكره، ومكون فعال آخر واحد على الأقل يتم اختياره من:

- مساعد المستقبل الأدريناليني β_2 ،
- معدّل لوظيفة مستقبل chemokine ،
- ١٠ مثبط لوظيفة إنزيم kinase،
- مثبط لإنزيم protease ،
- عامل مساعد لمستقبل steroidal glucocorticoid ،
- عامل مضاد كوليني الإثارة anticholinergic، و
- عامل مساعد لمستقبل non-steroidal glucocorticoid ،

١٥ إن المنتج الصيدلاني الخاص بالنموذج الحالي يمكن، على سبيل المثال، أن يكون عبارة عن تركيبة صيدلانية تشتمل على خليط من مكون فعال أول ومكونات فعالة أخرى. وعلى نحو بديل، يمكن أن يشتمل المنتج الصيدلاني، على سبيل المثال، على مكون فعال أول ومكونات فعالة أخرى في

مستحضرات صيدلانية منفصلة تناسب الإعطاء المتزامن، أو المتتالي، أو المنفصل لمريض بحاجة إليها.

يتم استخدام المنتج الصيدلاني الخاص بالنموذج الحالي، بصفة خاصة في علاج أمراض الجهاز التنفسي مثل الربو asthma ، أو CODP ، أو التهاب الأنف rhinitis والأغشية المخاطية.

٥ ومن أمثلة مساعد المستقبل الأدريناليني $\beta 2$ التي يمكن استخدامها في المنتج الصيدلاني الخاص بالنموذج الحالي تشمل :

أو sulphate مثل metaproterenol, isoproterenol, isoprenaline, albuterol, salbutamol
terbutaline, orciprenaline, أو xinafoate مثل salmeterol ، أو fumarate مثل formoterol
bitolterol (مثل mesylate) ، أو pirbuterol or indacaterol . إن مساعد المستقبل الأدريناليني
١٠ $\beta 2$ الخاص بالنموذج الحالي يمكن أن يكون مساعد $\beta 2$ ممتد المفعول، مثل salmeterol (مثل
أو xinafoate) ، و formoterol (مثل fumarate) ، أو bambuterol (مثل hydrochloride) ، أو
carmoterol (AT 2005 المعروف كيميائياً على أنه :

2(1H)-Quinolone, 8-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxy-phenyl)-1-methylethyl]-
amino]ethyl]-monohydrochloride, [R-(R*,R*)]

١٥ طبقاً لتعريف :

Chemical Abstract Service Registry Number 137888-11-0 and disclosed in U.S. Patent
No 4,579,854), indacaterol (CAS no 312753-06-3; QAB-149),

أو مشتقات formanilide مثل :

3-(4-{[6-((2R)-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyphenyl]-2-hydroxyethyl)
amino)hexyl]oxy}-butyl)-benzenesulfonamide

كما تم الكشف عنه في الطلب الدولي رقم ٢٠٠٢/٧٦٩٣٣ ، ومشتقات benzenesulfonamide
مثل :

3-(4-{[6-((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxy-methyl)phenyl]ethyl}amino)-
hexyl]oxy}butyl)benzenesulfonamide

كما تم الكشف عنه في :

طلب البراءة الدولي رقم ٢٠٠٢/٨٨١٦٧ ، ومساعدات مستقبل aryl aniline كما تم الكشف عنه
في الطلب الدولي رقم ٢٠٠٣/٠٤٢١٦٤ و ٢٠٠٥/٠٢٥٥٥٥ ومشتقات الإندول كما تم الكشف
عنها في الطلب الدولي رقم ٢٠٠٤/٠٣٢٩٢١ والبراءة الأمريكية رقم ٢٠٠٥/٢٢٢١٤٤ والمركبات
GSK 678007 ، GSK 642444 ، GSK 597901 ، GSK 159802 ، GSK 159797 .

إن أمثلة معدل وظيفة chemokine التي يمكن استخدامها في المنتج الصيدلاني الخاص بالنموذج
الحالي تشمل مساعد مستقبل CCR1.

كما أن أمثلة مثبط وظيفة إنزيم kinase التي يمكن استخدامها في المنتج الصيدلاني الخاص
بالنموذج الحالي تشمل مثبط إنزيم p38 kinase ومثبط IKK.

و أمثلة مثبط إنزيم protease التي يمكن استخدامها في المنتج الصيدلاني الخاص بالنموذج الحالي
تشمل إنزيم neutrophil elastase أو مثبط MMP12.

الأمثلة على مضاد المستقبل القشراني السكري الذي يمكن استخدامه في المنتج الصيدلاني وفقا لهذا النموذج تشمل :

budesonide, fluticasone (e.g. as propionate ester), mometasone (e.g. as furoate ester), beclomethasone (e.g. as 17-propionate or 17,21-dipropionate esters), ciclesonide, loteprednol (as e.g. etabonate), etiprednol (as e.g. dicloacetate), triamcinolone (e.g. as acetonide), flunisolide, zoticasone, flumoxonide, rofleponide, butixocort (e.g. as propionate ester), prednisolone, prednisone, tipredane, steroid esters e.g. $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-diene- 17β -carbothioic acid S-fluoromethyl ester, $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxy-androsta-1,4-diene- 17β -carbothioic acid S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-yl) ester and $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hydroxy- 16α -methyl- 17α -[(4-methyl-1,3-thiazole-5-carbonyl)oxy]-3-oxo-androsta-1,4-diene- 17β -carbothioic acid S-fluoromethyl ester, steroid esters

وفقا لبراءة الاختراع رقم ١٤٢٩٥٣٥ و steroids وفقا للطلبات الدولية رقمي ٢٠٠٢/٠٠٦٧٩ و ٢٠٠٥/٠١١٩٨٠ أو GSK 870086 steroids، GSK 685698 و GSK 799943 .

أمثلة العوامل ذات التأثير الكولينري التي يمكن استخدامها في المنتج الصيدلاني وفقا لهذا النموذج تشمل، على سبيل المثال، مضاد المستقبل muscarinic (مثل مضاد M1، M2 أو M3، مثل مضاد M3) مثل ipratropium (على سبيل المثال في صورة bromide)، tiotropium (على سبيل المثال في صورة bromide)، oxitropium (على سبيل المثال في صورة bromide)، R,R-tolterodine، pirenzepine، telenzepine، glycopyrronium bromide (مثل R,R-

glycopyrronium bromide أو خليط من R,S- and S,R-glycopyrronium bromide)؛

mepensolate (على سبيل المثال في صورة bromide)، مشتق quinuclidine مثل:

3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azonia-

bicyclo[2.2.2]octane bromide

٥ كما تم الكشف عنه في : الطلب الأمريكي رقم ٠٠٥٥٠٨٠ و مشتقات quinuclidine كما تم

الكشف عنها في الطلب الدولي رقم ٢٠٠٣/٠٨٧٠٩٦ و ٢٠٠٥/١١٥٤٦٧ و الطلب الالمانى رقم

١٠٠٥٠٩٩٥ أو GSK 656398 أو GSK 961081.

تشمل الأمثلة على معدل المستقبل القشري السكرى غير الإستيرويدي الذي يمكن استخدامه في

المنتج الصيدلاني وفقا لهذا النموذج ما تم شرحه في الطلب الدولي رقم ٢٠٠٦/٠٤٦٩١٦.

١٠ يمكن أيضا استخدام أحد مركبات الإختراع أو ملح مقبول صيدلانيا منه، بالإشتراك مع عامل

علاجي موجود فعلا لعلاج السرطان، تشمل العوامل المناسبة مايلي على سبيل المثال:

(i) عقار مضاد للتكاثر الخلوي / مضاد للأورام الناشئة أو توليفة منهما، كما يستخدم في

علاج الأورام مثل عامل مؤكل alkylating agent مثل :

cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil,

busulphan or a nitrosourea); an antimetabolite (for example an antifolate such as a

fluoropyrimidine like 5-fluorouracil or tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine

arabioside, hydroxyurea, gemcitabine or paclitaxel); an antitumour antibiotic (for

example an anthracycline such as adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin,

epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin or mithramycin); an antimitotic agent

(for example a vinca alkaloid such as vincristine, vinblastine, vindesine or vinorelbine, or a taxoid such as taxol or taxotere); or a topoisomerase inhibitor (for example an epipodophyllotoxin such as etoposide, teniposide, amsacrine, topotecan or a camptothecin);

٥ (ii) عامل موقف لنمو الخلايا مثل مضاد الاستروجين antioestrogen مثل :

tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene or idoxifene), an oestrogen receptor down regulator (for example fulvestrant), an antiandrogen (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide or cyproterone acetate), a LHRH antagonist or LHRH agonist (for example goserelin, leuprorelin or buserelin), a progestogen (for example megestrol acetate), an aromatase inhibitor (for example as anastrozole, letrozole, vorazole or exemestane) or an inhibitor of 5 α -reductase such as finasteride;

١٥

(iii) عامل يثبط غزو الخلايا السرطانية (مثل مثبط metalloproteinase مثل marimastat أو

مثبط لوظيفة مستقبل منشط مولد (urokinase plasminogen)،

(iv) مثبط لوظيفة عامل النمو، مثلفي: الجسم المضاد لعامل النمو مثل :

anti-erb b2 antibody trastuzumab, or the anti-erb b1 antibody cetuximab [C225]), a farnesyl transferase inhibitor, a tyrosine kinase inhibitor or a serine/threonine kinase inhibitor, an inhibitor of the epidermal growth factor family (for example an EGFR family tyrosine kinase inhibitor such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-

١٥

6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) or 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)),

ومثبط لعائلة عامل النمو المشتق من الصفائح، أو مثبط لعائلة عامل نمو الخلية الكبدية؛

(v) عامل مضاد لتكون الأوعية مثل عامل يثبط تأثيرات عامل نمو البطانة الوعائية (مثل الجسم

المضاد بيفاسيزوماب المضاد لعامل نمو الخلية البطانية الوعائية، وهو مركب تم الكشف عنه في

الطلبات الدولية ارقام : ٩٧/٢٢٥٩٦ و ٩٧/٣٠٠٣٥ و ٩٧/٣٢٨٥٦ و ٩٨/١٣٣٥٤ أو مركب

يعمل بآلية أخرى (مثل لنيوميد، أو مثبط لوظيفة $\alpha\beta 3$ integrin أو إيقاف تكون الأوعية)؛

(vi) عامل مدمر للأوعية مثل combretastatin A4 ، أو مركب تم الكشف عنه في :

الطلبات الدولية ارقام ٩٩/٠٢١٦٦ و ٠٠/٤٠٥٢٩ و ٠٠/٤١٦٦٩ و ٠١/٩٢٢٢٤ و

٠٢/٠٨٢١٣ و ٠٢/٠٤٤٣٤ . ١٠

(vii) عامل يستخدم في العلاج المضاد لاتجاه النسخ، مثل الذي يُوجّه إلى أحد الأهداف السابق

ذكرها، مثل ISIS2503، وهو مضاد لاتجاه النسخ ومضاد ل-ras،

(viii) عامل يستخدم في العلاج بالمورثات، مثل محاولات إحلال مورثات زائفة مثل p53 الزائغ أو

BRCA1 أو BRCA2 أو GDEPT الزائغين (علاج إنزيمي على شكل عقار أولي موجه بالمورث)

مثل تلك التي يستخدم فيها cytosine deaminase ، أو thymidine kinase أو إنزيم bacterial ١٥

nitroreductase ومحاولات زيادة تحمل المريض للعلاج الكيماوي أو العلاج الإشعاعي مثل العلاج

بالمورثات بعقاقير متعددة، أو

(ix) عامل يستخدم في محاولات العلاج المناعي، مثل المحاولات داخل الجسم الحي ومعمليا

لزيادة تكون المناعة للخلايا الورمية في المريض، مثل نقل العدوى cytokines مثل interleukin 2،

interleukin 4 أو عامل تنشيط مستعمرة الخلايا الحبيبية - الخلايا الكبيرة الملتهمة، ومحاولات تقليل نقص طاقة خلايا T - ومحاولات استخدام سلالات الخلية الورمية المنقول إليها الإصابة بـ cytokine ومحاولات استخدام الأجسام المضادة ذات النمط الذاتي سيتم الآن شرح الاختراع عن طريق الأمثلة التالية غير الحاصرة لنطاقه، والتي فيها ما يلي، ما لم يذكر خلاف ذلك:

٥ (i) عند إعطاء بيانات $^1\text{H-NMR}$ ، فإنه يتم اقتباسها وتكون في صورة قيم دلنا للبروتونات التشخيصية الرئيسية، وتعطى بالجزء في المليون (ppm) بالنسبة لـ (TMS) كمستوى قياسي داخلي، يتمدد عند ٣٠٠ ميغاهيرتز أو ٤٠٠ ميغاهيرتز باستخدام فوق perdeuterio DMSO-D6 $(\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$ or CDCl_3 كمنيب ما لم يذكر خلاف ذلك؛

١٠ (ii) طيف الكتلة (MS) تم إجراؤه بطاقة تبلغ ٧٠ إلكترون فولت في نظام التأين الكيميائي (CI) باستخدام مجس تعرض مباشر. حيث يتأثر التأين المعين بتأين الرش الإلكتروني (ES)، أو التأين الكيميائي عند الضغط الجوي (APCI)، أو التأين متعدد النظم، أو توليفة من تأين ES و APCI. حيث يتم ذكر قيم m/z التي تعطى فقط أيونات توضح الكتلة الأصلية، وتكون أيونات الكتلة المقتبسة هي أيونات كتلة موجبة أو سالبة: $[\text{M}]^+$ أو $[\text{M}+\text{H}]^+$ أو $[\text{M}-\text{H}]^-$.

١٥ (iii) مركبات العنوان والعنوان الفرعي للأمثلة والطرق تمت تسميتها باستخدام برنامج الاسم المفهرس من Advanced Chemistry Development Inc، الإصدار رقم ٨.٠٠، أو تمت تسميتها باستخدام برنامج التسمية الخاص بـ IUPAC من Openeye وتمت إضافة التوضيحات الفراغية الكيميائية. باليد. (أنظر www.eyesopen.com/products/applications/html.com)

(iv) ما لم يذكر خلاف ذلك، تم استخدام HPLC ذي الطور المعكوس مع استخدام عمود silica ذي

طور معكوس من نوع: SymmetryTM، NovaPakTM أو XterraTM، Sunfire، x-bridge، وكلها

٢٠ متوفرة لدى Waters Corp.

(v) تم استخدام الإختصارات الآتية:

DMF	N,N-Dimethylformamide
DME	1,2-Dimethoxyethane
NMP	1-N-Methyl-2-pyrrolidinone
HOAT	1-Hydroxy-7-azabenzotriazole
DIEA	N,N-Diisopropylethylamine
HATU	O-(7-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
THF	Tetrahydrofuran
DCM	Dichloromethane
BOC	tert-butoxycarbonyl
HPLC	High pressure liquid chromatography
d	Day(s)
h	Hour(s)
min	Minute(s)
DMSO	Dimethylsulfoxide
EtOAc	Ethyl acetate

(vi) خراطيش Chem elut متوفرة لدي (<http://www.varianinc.com>) أو

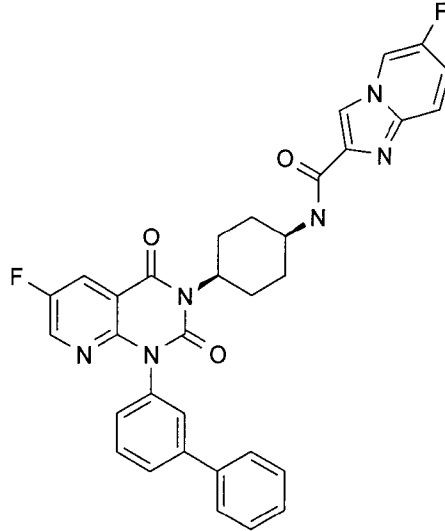
(<http://www.kinesis.co.uk>)

(vii) أعمدة Gemini متوفرة لدي (<http://www.phenomenex.com>)

٥ المواد البادئة للأمتلة التالية إما متوفرة تجاريا أو يمكن تحضيرها بسهولة بطرق قياسية من مواد بادئة معروفة (The compounds are from known starting materials) (تتم تسمية المركبات باستخدام برنامج الأسماء IUPAC من Advanced Chemistry Development Inc، الإصدار رقم

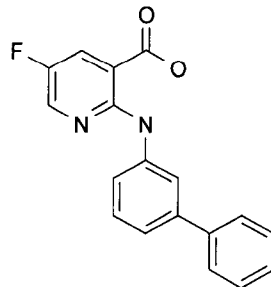
(٨.٠٠

N-[cis-4- (1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3
(2H)-yl)cyclohexyl]-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



٥

الخطوة (أ) 2- (biphenyl-3-ylamino)-5-fluoronicotinic acid



تمت إضافة 2-Chloro-5-fluoronicotinic acid (١.٨٣ جم، ١٠.٤٥ ملي مول) و potassium

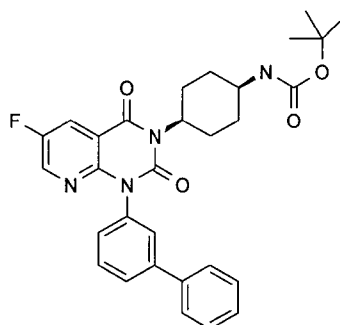
١٠ carbonate (١.٧٤ جم، ١٢.٦ ملي مول) إلى DMF جاف (٢٠ مل). تمت إضافة copper (٤١

مجم)، copper(I)bromide (٧٥مجم) و 3-aminobiphenyl (٣.٠مجم، ١٧.٨ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند ١٥٠ مُم لمدة ١٢ ساعة. تمت إضافة HCl ١ع وتم ترشيح المنتج الذي تم تجميعه، وغسله باستخدام HCl ١ع ثم الماء وتم تجفيفه للحصول على مركب العنوان الفرعي (١.٩٨مجم، ٦٢٪).

APCI (-ve): 307 (M-H) ٥

الخطوة (ب) :

tert-butyl [cis-4-(1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl)cyclohexyl]carbamate



١٠ تمت إذابة 2-(Biphenyl-3-ylamino)-5-fluoronicotinic acid (١.٦مجم، ٥.٢ ملي مول) في DMF جاف (٢٠ مل) وتمت إضافة DIEA (٤ مل، ٢٣ ملي مول)، وتلى ذلك HATU (١.٩٧مجم، ٥.٢ ملي مول)، وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة tert-Butyl (cis-4-aminocyclohexyl)carbamate (٩٤٥مجم، ٤.٣٩ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم إخماد الخليط بصَّبّه في الماء وتم ترشيح المنتج الذي تم تجميعه، ثم تمت تنقيته الوميض الكروموتجرافي على silica باستخدام ethyl acetate : ١٥ isohehexane (٢:١) كمادة فصل تتابعي للحصول على المركب الوسيط (٢.٠مجم). تمت إذابة هذا

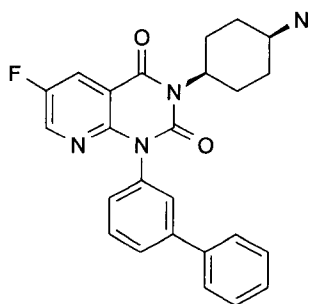
المركب الوسيط (١.٨جم، ٣.٦ ملي مول) في NMP جاف (١٠ مل) وتمت إضافة carbonyldiimidazole (١.٨٣جم، ١١.٣ ملي مول)، وتلى ذلك ٦٠ % sodium hydride في زيت معدني (٤٥٠ مجم، ١١.٢٥ ملي مول) على جرعات خلال ٥ دقائق. عندئذ تم تسخين الخليط إلى ٧٠ م لمدة ١٥ دقيقة. تم ترك الخليط ليبرد حتى درجة حرارة الغرفة ثم تم صبّه بحرص في الماء ثم تم تجميع المادة الصلبة التي ترسبت بالترشيح، ثم تمت التنقية باستخدام الوميض الكروموتجرافي على silica باستخدام خليط ethyl acetate isohexane (٣ : ١) للحصول على مركب العنوان الفرعي (٠.٩٨جم، ٣٦%).

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

١٠ الخطوة (ج) :

3- (cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4

(1H,3H)-dione



٠.٤ hydrogen chloride in dioxane مولات (٢٠ مل) تمت إضافة :

[4-(1-Biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-3-yl)-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butyl ester

(٨٣٠ مليجرام و ١.٥٦ مليمول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم تبخير الخليط حتى الجفاف ثم تم سحن المتبقي باستخدام acetonitrile للحصول على مركب العنوان الفرعي (٦٠٧ مجم، ٩٠٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (t, 1H), 8.30 (dt, 1H), 7.57 (m, 9H), 4.75 (t, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.72 (q, 2H), 1.53 (m, 8H) APCI (Multimode) m/z: 431 [M+H]

الخطوة (د):

N-[cis-4- (1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3

(2H)-yl)cyclohexyl]-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

6-fluoro-imidazole[1,2a]pyridine-2-carboxylic acid

١٠ (٨٠ مليجرام و ٠.٤٣ مليمول) تمت إذابة في DMF جاف (٥ مل) وتمت إضافة DIEA (٠.٢ مل، ١.١٥ ملي مول)، وتلى ذلك HATU (١٦٧ مجم، ٠.٤٣ ملي مول) وتم تقليب الخليط لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة (١٨٥ مليجرام و ٠.٤٣ مليمول) من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,

4(1H,3H)-dione

١٥ وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم صب الخليط في الماء ثم تم تجميع المادة الصلبة التي ترسبت بالترشيح، ثم تمت تنقيتها باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس (٢٥-٩٥٪ acetonitrile في ammonia مائية) للحصول على مركب العنوان (١١٧ مجم، ٤٦٪).

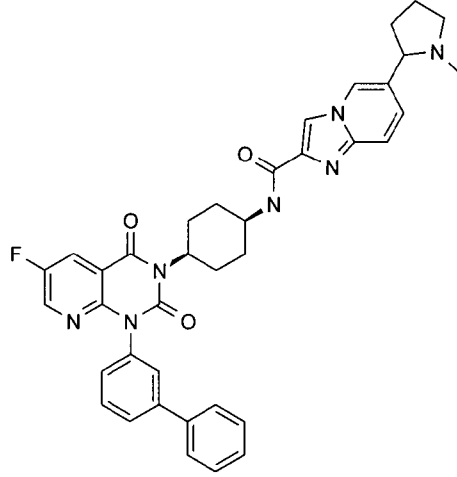
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.58 (m, 10H),

4.88 (t, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 2.01 (d, 2H) APCI (Multimode)

m/z: 593 [M+H]

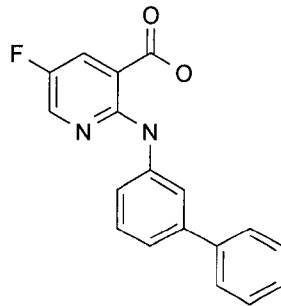
مثال رقم ٢

N-[cis-4- (1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3
(2H)-yl)cyclohexyl]-6- (1-methylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



٥ الخطوة (أ) :

6- (1-methylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid.



تم تسخين خليط من : 5-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-pyridin-2-ylamine (٦٠٠ مليجرام ، ٣
مليمول) و ethylbromo pyruvate (١.١٧ جرام و ٦.٠ مليمول) في ethanol (٢٠ مل) .

١٠ عند ٧٠ مُم لمدة ساعتين. تم تبخير الخليط حتى الجفاف ثم تم سحن المتبقي باستخدام
acetonitrile (١٠مل). تم تجميع الإستر الخام بالترشيح ثم تمت إذابته في خليط من الماء /

dioxan (١ : ١) (٢٠ مل). إلى هذا المحلول تمت إضافة lithium hydroxide monohydrate (٠.٣ جم، ٧.١٤ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم تبخير الخليط حتى الجفاف وتم أخذ المتبقي في الماء (٢٠ مل) وضبط الرقم الهيدروجيني ليكون ٤-٥ بإضافة acetic acid . تم عندئذ تجميع المادة الصلبة بالترشيح وتجفيفها للحصول على مركب العنوان الفرعي (٣١٠ مجم، ٤٢٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.50 (m, 3H), 2.27 (q, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.75 (m, 3H)

الخطوة (ب) :

N-[cis-4- (1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl)cyclohexyl]-6- (1-methylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

تمت إذابة

6-(1-methylpyrrolidin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid

(١٠٥ مليجرام و ٠.٤٣ ملليمول) في DMF جاف (٥ مل) و DIEA (٠.٢ مل، ١.١٥ ملي مول)

تمت إضافة، ٢٠ وتلى ذلك HATU (١٦٧ مجم، ٠.٤٣ ملي مول) وتم تقليب الخليط لمدة ١٠

دقائق. ١٥

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,
4(1H,3H)-dione

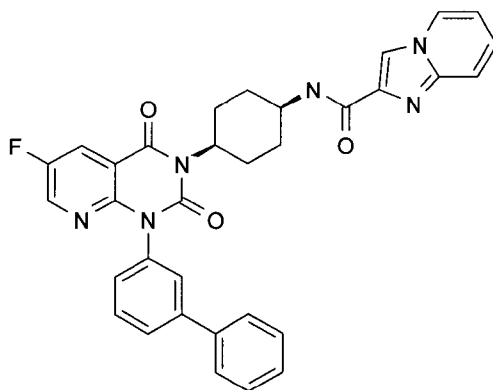
(١٨٥ مجم، ٠.٤٣ ملي مول) تمت إضافة وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم صب الخليط في الماء ثم تم تجميع المادة الصلبة التي ترسبت بالترشيح، ثم تمت تنقيتها باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس (٢٥-٩٥ % acetonitrile في aqueous ammonia) للحصول على مركب العنوان (٤٩ مجم، ١٧.٣%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (m, 2H), 7.54 (m, 13H), 7.54 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.13 (dt, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.82 (m, 8H) APCI (Multimode) m/z: 658 [M+H]

١٠

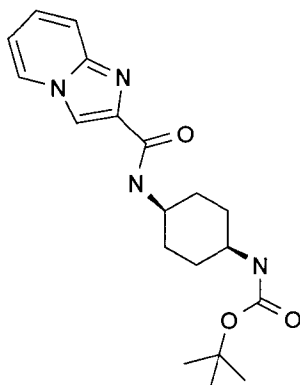
مثال رقم ٣

N-[cis-4-(1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)cyclohexyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



الخطوة (أ) :

tert-butyl {cis-4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbonyl)amino]cyclohexyl} carbamate



تمت إذابة

Imidazo[1,2a]pyridine-2-carboxylic acid (5 g, 30.8 mmol) was dissolved in NMP (200 ml)

وتمت إضافة DIEA (١١.٩٦ جم، ١٦.٤٣ مل)، وتلى ذلك:

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

(١٤.٠٧ جرام ، ٣٧ ملي مول) تم تقليب خليط التفاعل لمدة ٥ دقائق. عندئذ تمت إضافة إستر t-

بيوتيل لحمض (-cyclohexyl amino carbamic (٦.٦١ جم، ٣٠.٨ ملي مول) وتم تقليب

المحلول عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تمت إضافة الماء واستخلاص المنتج باستخدام ethyl ١٠

acetate. تم تجفيف الطور العضوي (anhydrous magnesium sulphate)، وتركيزه وترشيحه في

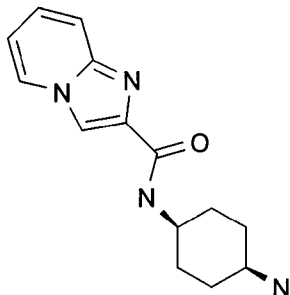
الفراغ للحصول على مركب العنوان الفرعي (٨.٥ جم، يحتوي على كمية صغيرة من: NMP). تم

استخدام هذا المنتج بدون إجراء المزيد من التنقية.

APCI (+ve) m/z: 359 [M+H]

الخطوة (ب) :

N-(cis-4-aminocyclohexyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



إلى:

tert-butyl {cis-4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbonyl)amino]cyclohexyl} carbamate

تمت إضافة HCl (٤ مولار في 1,4-dioxane) (٣٠ مل) وتم تقليب الخليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم تبخير المذيبات. تمت تنقية هذا الخليط باستخدام SCX ومضي باستخدام methanol كمادة فصل تتابعي وتلى ذلك MeOH / ١٠ % NH₃ كمادة فصل تتابعي للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي في حالة نقية (٣.٢ جم، ٤٠%) في صورة مادة صمغية. ١٠

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8 8.59 (dt, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H),

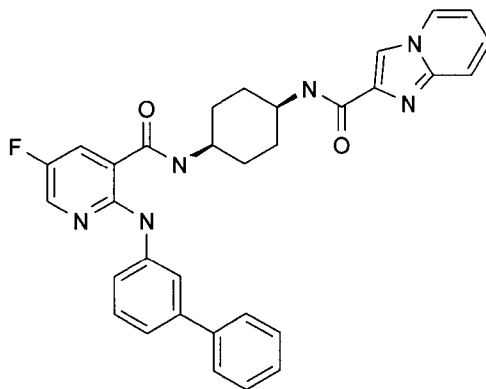
7.35 (ddd, 1H), 6.99 (td, 1H), 3.74 - 3.96 (m, 3H), 2.98 (s, 1H), 1.52 - 1.87 (m, 8H)

APCI (+ve) m/z: 259 [M+H]

الخطوة (ج) :

N-[cis-4-({[2-(biphenyl-3-ylamino)-5-fluoropyridin-3-yl]carbonyl} amino)cyclohexyl]

imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



إلى: 2-(biphenyl-3-ylamino)-5-fluoronicotinic acid (٠.٢٩٨ جم، ٠.٩٧ ملي مول) تمت

إضافة DMF (٢ مل)، N-(cis-4-aminocyclohexyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide ٥

(٠.٢٤٩٨ جم، ٠.٩٧ ملي مول)، DIPEA (٠.٣٤٥ جم، ٠.٤٤١ مل) وتلى ذلك :

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

(٠.٤٠٤ جم، ١.٠٦ ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ ساعات.

تمت إضافة الماء واستخلاص المنتج باستخدام ethyl acetate و DCM. تم تجفيف الطور العضوي

بإستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزه وترشيحه في الفراغ للحصول على المنتج الخام. ١٠

تمت تنقية هذا المنتج باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس (٣٥-٤٥٪ acetonitrile في

aqueous ammonia). أدى ذلك إلى الحصول على مركب العنوان الفرعي (٠.١٢٦ جم، ٢٤٪).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.70 - 7.68

(m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 3H), 7.50 - 7.32 (m, 7H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.13

(d, 1H), 4.20 (d, 2H), 1.78 - 1.99 (m, 8H) APCI (Multimode) m/z: 549 [M+H]

الخطوة (د) :

N-[cis-4-(1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)cyclohexyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

إلى محلول من:

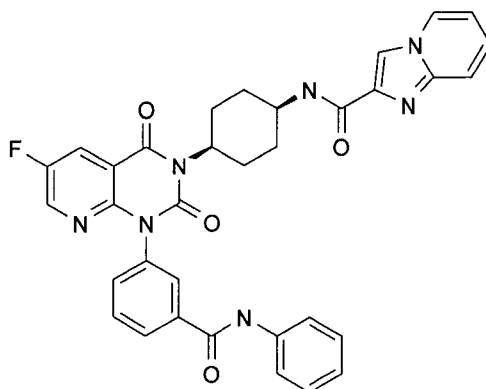
N-[cis-4-({[2-(biphenyl-3-ylamino)-5-fluoropyridin-3-yl]carbonyl}amino)cyclohexyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (0.05 g) and 1,1'-carbonyldimidazole

١٠ (٠.٠٥١٧ جم) في NMP (٢ مل) تمت إضافة sodium hydride (في زيت معدني) (٠.٠١٠٩٣ جم). تم تقليب هذا الخليط لمدة ١٢ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة الماء واستخلاص المنتج باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف الطور العضوي باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزه وترشيحه في الفراغ للحصول على المنتج الخام. تمت تنقية هذا المنتج باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس (٢٥-٧٥ acetonitrile في aqueous ammonia). أدى ذلك إلى الحصول على مركب العنوان (٠.٠٢٠ جم، ٣٨%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 8.25 - 8.22 (m, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.79 - 7.30 (m, 11H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 4.45 - 4.43 (m, 1H), 2.75^δ 2.87 (m, 2H), 2.14 (d, 2H), 1.72 - 1.85 (m, 4H) APCI (Multimode) m/z: 575 [M+H]

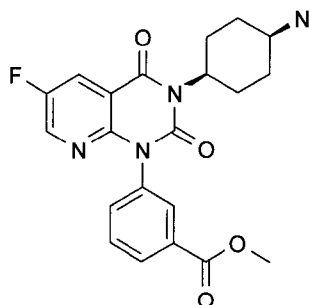
مثال رقم ٤

N-{cis-4-[1-[3-(anilincarbonyl)phenyl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



الخطوة (أ) :

methlyl 3-[3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoate



تمت إضافة :

Hydrogen chloride ٠.٤ مولار في 1,4-dioxane (٢٠ مل، ٨٠ ملي مول) إلى:

methlyl 3-[3-{cis-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoate

(٢ جم، ٣.٩ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. تم صب خليط

التفاعل ببطء في sodium carbonate مشبعة مائية حيث تم استخلاصه باستخدام DCM (٣x).

تم دمج المستخلصات العضوية، وتجفيفها (anhydrous sodium sulphate)، وترشيحها وتبخيرها

للحصول على مركب العنوان الفرعي (١.٨ جم، ١٠٠٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8 8.55 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.71 -

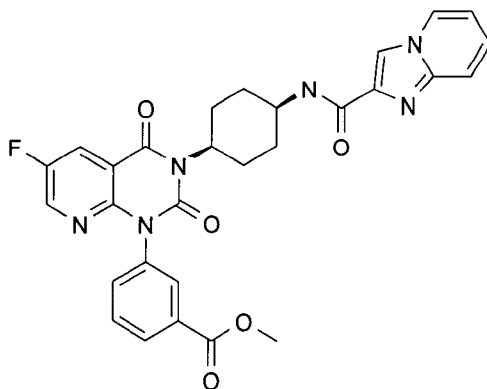
7.65 (m, 2H), 4.73 (qt, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (d, 2H), 2.69 (qd, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 2H),

1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 2H)

الخطوة (ب) :

methyl 3-[6-fluoro-3-{cis-4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbonyl)amino]cyclohexyl}-

2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoate



تم تعليق حمض Imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic (٦٦٠ مجم، ٤.٠٧ ملي مول) في NMP (٣٠ مل) وتمت إضافة DIEA (١.٧٧ مل، ١٠.١٧ ملي مول)، وتلى ذلك HATU (١.٥٥ مجم، ٤.٠٧ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة:

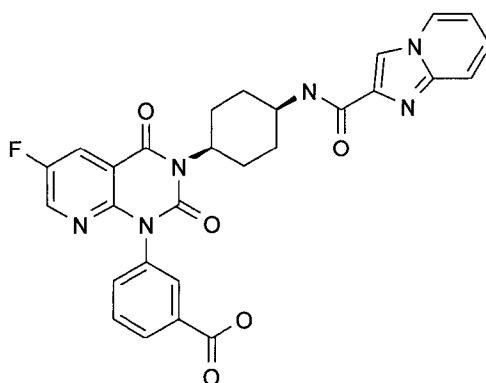
3-[9-(4-Amino-cyclohexyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-1-yl]-benzoic acid methyl ester

(١.٤ مجم، ٣.٣٩ ملي مول) في DMF (١٠ مل) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٨ ساعة. تم صب خليط التفاعل في الماء ثم تم تجميع المادة الصلبة التي ترسبت بالترشيح وتجفيفها للحصول على مركب العنوان الفرعي (١.٣٥ مجم، ٧٢٪).

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

الخطوة (ج) :

3-[6-fluoro-3-{cis-4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbonyl)amino]cyclohexyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoic acid



تمت إذابة:

3-(6-Fluoro-3-{4-[(imidazo[1,2-a]pyridine-2-carbonyl)-amino]-cyclohexyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-1-yl)-benzoic acid methyl ester

٥ (١.٧٥ جم، ٣.١٤ ملي مول) في 1,4-dioxane (١٠٠ مل) تمت إضافة ومحلول من lithium hydroxide (١٥٠ مجم، ٦.٢٩ ملي مول) في الماء (٢٠ مل) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم تحميض الخليط باستخدام acetic acid ثلجي وتم تركيزه في الفراغ. تمت تنقية المتبقي باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس (٢٥-٩٥ % acetonitrile في trifluoroacetic acid مائي) للحصول على مركب العنوان الفرعي (٤٤٠ مجم، ٢٦ %).

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

الخطوة (د) :

N-{cis-4-[1-[3-(anilinocarbonyl)phenyl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

تمت إذابة:

3-(6-Fluoro-3-{4-[(imidazo[1,2-a]pyridine-2-carbonyl)-amino]-cyclohexyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-1-yl)-benzoic acid

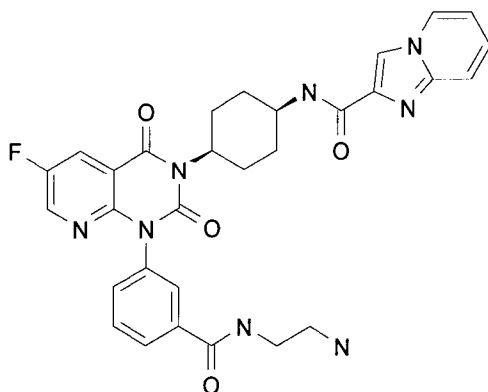
(٢٢٠ مجم، ٠.٤١ ملي مول) في DMF (٣ مل) وتمت إضافة DIEA (١٥٧ مجم، ٢١٢ ميكرو لتر، ١.٢٢ ملي مول)، وتلى ذلك HATU (١٨٥ مجم، ٠.٤٩ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة Aniline (٤١.٦ مجم، ٤١ ميكرو لتر، ٠.٤٥ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تمت إزالة المذيب وتجزئة المتبقي بين ethyl acetate والماء. تم دمج المستخلصات العضوية، وتجفيفها (anhydrous magnesium sulphate)، وترشيحها وتبخيرها وتمت تنقية المتبقي باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس (٢٥-٩٥٪ acetonitrile في aqueous ammonia) للحصول على مركب العنوان (٢٠ مجم، ٤٨٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.58 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.73 - 7.61 (m, 4H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.18 (s, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.78 - 1.59) m, 4H)

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

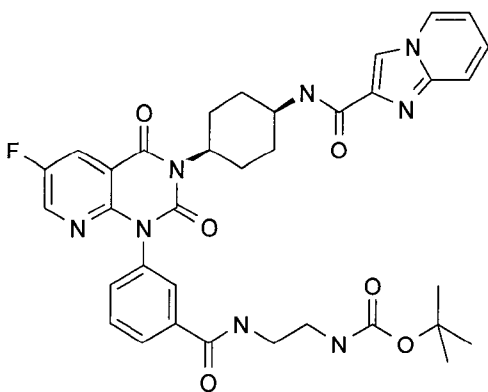
مثال رقم ٥

N-{cis-4-[1-(3-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]phenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



٥ الخطوة (أ) :

tert-butyl [2-((3-[6-fluoro-3-{cis-4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbonyl)amino]cyclohexyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoyl} amino)ethyl]carbamate



١٠ تمت إذابة:

3-[6-fluoro-3-{cis-4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbonyl)amino]cyclohexyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoic acid

(٢٢٠ مجم، ٠.٤١ ملي مول) في DMF (٣ مل) وتمت إضافة DIEA (١٥٧ مجم، ٢١٢

ميكرو لتر، ١.٢٢ ملي مول)، وتلى ذلك HATU (٢٠١ مجم، ٠.٥٣ ملي مول) وتم تقليب خليط

التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة : ٥

(2-Amino-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (٧٢ مجم، ٧١ ميكرو لتر، ٠.٤٥ ملي مول)

وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم التخلص من المذيب وتجزئة المتبقي

بين ethyl acetate والماء. تم دمج المستخلصات العضوية، وتجفيفها

(anhydrous magnesium sulphate)، وترشيحها وتبخيرها. تم تركيز المتبقي باستخدام HPLC ذي

الطور المعكوس (٢٥-٩٥% acetonitrile في aqueous ammonia) للحصول على مركب العنوان ١٠

الفرعي (٣٠ مجم، ١٠%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 - 8.55 (m, 2H), 8.52 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (dd,

1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 -

7.53 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 6.98 (td, 1H), 6.90 (t, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.17 (s, 1H),

3.29\3.19 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.00 (d, 2H), 1.70 (dd, 4H), 1.35 (s,

9H) APCI (Multimode) m/z: 685 [M+H]

الخطوة (ب) :

N-{cis-4-[1-(3-[(2-aminoethyl)amino]carbonyl}phenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

تمت إذابة:

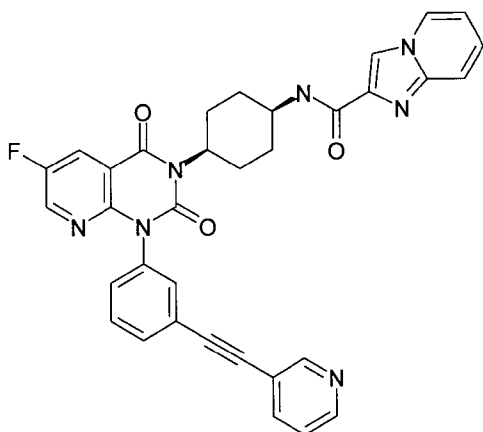
tert-butyl[2-({3-[6-fluoro-3-{cis-4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylcarbonyl)amino]cyclohexyl}-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoyl}amino)ethyl]carbamate

Hydrogen ١٥٠ مجم، ٠.٢٢ ملي مول) في 1,4-dioxane (٢ مل) وتمت إضافة ٠.٤ مولار chloride في 1,4-dioxane (٥ مل، ٢٠ ملي مول)، وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم التخلص من المذيب وتم تركيز المتبقي باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس (٢٥-٩٥٪ acetonitrile في aqueous ammonia) للحصول على مركب العنوان (٣٥ مجم، ٥٠٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 - 8.55 (m, 2H), 8.46 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 6.98 (ddd, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.60 (d, 2H), 2.00 (d, 2H), 1.70 (dd, 4H) APCI (Multimode) m/z: 585 [M+H]

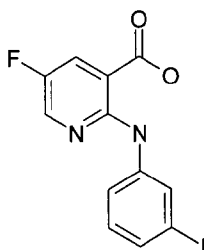
مثال رقم ٦

N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3-(pyridin-3-ylethynyl)phenyl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



الخطوة (أ) :

5-Fluoro-2-(3-iodophenylamino)pyridine-3-carboxylic acid



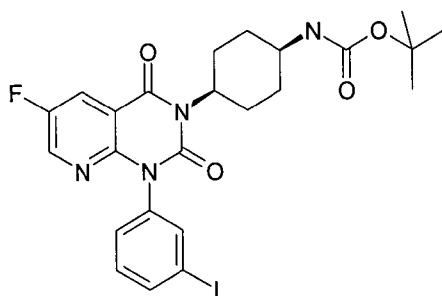
تم وزن 2-Chloro-5-fluoronicotinic acid (٤.٦٨ جم، ٢٦.٧ ملي مول)، potassium carbonate (٤.٤٣ جم، ٣٢.١ ملي مول)، 3-Iodoaniline (٨.٨ جم، ٤٠.٢ ملي مول)، copper (I) bromide (٩٢ مجم، ١.٣٤ ملي مول) و copper (١٠٢ مجم، ١.٦ ملي مول) في قارورة ذات قاع مستدير وتمت إضافة N-methylpyrrolidinone (٤٠ مل). بعد طرد الغازات من الخليط تم تسخينه في جو nitrogen عند ١٥٠ م لمدة ٤ ساعات. خليط التفاعل ذو اللون الأسود تم صبّه في الماء وتم تقليب الخليط طول الليل. تم ترشيح المادة الصلبة التي تم الحصول عليها، وغسلها باستخدام الماء

وتجفيفها على لباد للحصول على مادة ذات لون بني داكن (هي المادة المذكورة في العنوان الفرعي) حيث تم استخدامها بدون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

APCI-MS m/z: 358 [MH⁺].

الخطوة (ب) :

3-(4-tert-Butyloxycarbonylamino)cyclohexyl)-6-fluoro-1-[3-iodophenyl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تمت إذابة

5-Fluoro-2-(3-iodophenylamino)pyridine-3-carboxylic acid (٩.٣ جم، ٢٦ ملي مول)،

cis-4-amino-1-tert-butoxycarbonylamino-cyclohexane

١٠

(٥.٦ جم، ٢٦.١ ملي مول)، HATU (١١.٨٦ جم، ٣١.٢ ملي مول) و HOAT (٤.٢٥ جم،

٣١.٢ ملي مول) في N-methylpyrrolidinone (٣٠ مل) عند درجة حرارة الوسط المحيط. تمت

إضافة:

N-ethyl-diisopropylamine (١٣.٣ مل، ٧٧.٧ ملي مول) ببطء خلال دقيقة واحدة، حدث خلالها

تفاعل طارد للحرارة. بعد التقليب لمدة ١٥ ساعة تم صب الخليط في الماء واستخلصه باستخدام

١٥

dichloromethane. تم غسل الطور العضوي باستخدام 3N hydrochloric acid، وماء، ومحلول مائي مشبع من sodium carbonate، وماء ومحلول ملحي مركز، وتجفيفه فوق sodium sulfate وامتصاصه على silica. chromatography باستخدام خليط من petrol ether و ethyl acetate أدى إلى الحصول على:

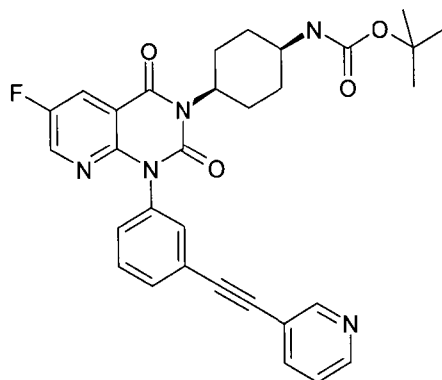
3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl-1-aminocarbonyl)-5-fluoro-2-(3-iodophenylamino)pyridine

(٢.١٥ جم، ٣.٩ ملي مول) في صورة مادة صلبة ذات لون أحمر - بني، تمت إذابتها في خليط من N-methylpyrrolidinone (٣ مل) و tetrahydrofuran (٢ مل). تمت إضافة carbonyldiimidazole (١.٩ جم، ١.٧ ملي مول) وتلى ذلك sodium hydride (٦٠٪) جرعة واحدة. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الوسط المحيط لمدة ساعتين، وصبّه في الماء واستخلاصه باستخدام ethyl acetate. تم غسل الطور العضوي باستخدام الماء، وتجفيفه فوق sodium sulfate، وترشيحه وامتصاصه على silica gel . الوميض الكروموتجرافي باستخدام خليط من petrol ether و ethyl acetate أدى إلى الحصول على مركب العنوان الفرعي (١.٠٥ جم) في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.58 (1H, d); 8.28 (1H, dd); 7.79 - 7.85 (2H, m); 7.43 (1H, ddd); 7.33 (1H, ddd); 6.52 (1H, brs); 4.72 (1H, bt); 3.55 (1H, bs); 2.50 - 2.64 (2H, brm); 1.84 - 1.96 (2H, brd); 1.37 - 1.56 (4H, brm and 9H, s). APCI-MS m/z : 555 [MH^+].

الخطوة (ج) :

3-(4-tert-Butyloxycarbonylamino)cyclohexyl)-6-fluoro-1-[3-(pyridin-3-ylethynyl)phenyl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione.



تمت إذابة:

3-(4-tert-Butyloxycarbonylamino)cyclohexyl)-6-fluoro-1-[3-iodophenyl]pyrido[2,3-d]
pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

٥ (١٠٠ جم، ١.٧٢ ملي مول) و 3-pyridylacetylene (٠.٢٣٥ جم، ٢.٢٨ ملي مول) في :

tetrahydrofuran (٥ مل). تمت إضافة Triethylamine (٠.٩٥ مل، ٦.٨٣ ملي مول) وتلى ذلك إضافة خليط من بس palladium (II) dichloride (triphenylphosphino) (٠.١٢ جم، ٠.١٧ ملي مول) و copper (I) iodide (١٦ مجم، ٠.٠٨٤ ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الوسط المحيط لمدة ساعة واحدة، وتم صبّه في خليط من الماء و dichloromethane. تم فصل الطور العضوي وغسله باستخدام الماء، وتجفيفه فوق potassium carbonate، وترشيحه وامتصاصه على silica gel اللومبيض الكروموتجرافي باستخدام خليط من ethyl acetate و petrol ether أدى إلى

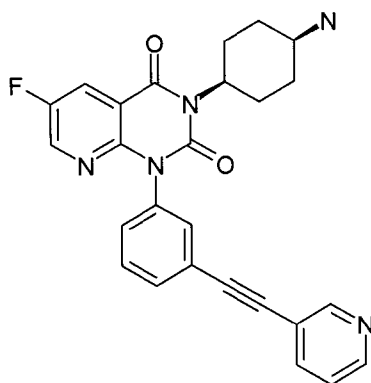
١٠ الحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر (٠.٧٥ جم، ٧٩%).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.77 (1H, s); 8.58 – 8.62 (2H, m); 8.29 (1H, dd); 7.98 (1H, d); 7.64 – 7.71 (2H, m); 7.60 (1H, t); 7.44 – 7.51 (2H, m); 6.52 (1H, brs); 4.75 (1H, bt); 3.56

(1H, bs); 2.52 – 2.67 (2H, brm); 1.86 – 1.95 (2H, brd); 1.42 – 1.56 (4H, brm); 1.39 (9H, s). APCI-MS m/z: 555 [MH⁺].

: الخطوة (د)

3-(4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[3-(pyridin-3-ylethynyl)phenyl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione.



تمت إذابة:

3-(4-tert-Butyloxycarbonylaminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[3-(pyridin-3-ylethynyl)phenyl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

١٠ (٧٠٠مجم، ١.٢٦ملي مول) في dioxan (٥مل) وتمت إضافة hydrogen chloride (١.٢مل من محلول ٤ ع في dioxan، ٤.٨ملي مول) وتم تسخين المحلول عند ٥٠°م لمدة ٢٤ ساعة. بعد التبريد إلى درجة حرارة الوسط المحيط، تمت إضافة diethyl ether لبدء عملية التبلر. تم ترشيح المادة الصلبة بسرعة وغسلها باستخدام diethyl ether وتجفيفها في الهواء للحصول على المركب المستهدف في صورة ملح dihydrochloride سريع الإمتصاص للماء واستخدامه بصورة فورية في الخطوة القادمة. ١٥ بديلا لذلك، تتم تجزئة الملح الذي يتم الحصول عليه بين sodium و chloroform

carbonate مائية مشبعة ويتم غسل الطور العضوي باستخدام الماء، وتجفيفه فوق potassium carbonate، وترشيحه وتركيزه تحت ضغط منخفض للحصول على المركب المستهدف في صورة مادة صلبة ذات لون بيج.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.76 (1H, s); 8.57 – 8.62 (2H, m); 8.30 (1H, dd); 7.99 (1H, ddd); 7.57– 7.71 (3H, m); 7.45 – 7.51 (2H, m); 4.73 (1H, bt); 3.06 (1H, bs); 2.63 – 2.78 (2H, brm); 1.60 – 1.69 (2H, brd); 1.48 – 1.59 (2H, brm); 1.37 – 1.47 (2H, brm). APCI-MS m/z : 455 [MH^+].

الخطوة (هـ) :

N-{4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3-(pyridin-3-ylethynyl)phenyl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

إلى خليط من:

imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (١٠٠ مجم، ٠.٦٨ ملي مول)، HATU (٢٥٠ مجم،

٠.٦٦ ملي مول) و:

3-(pyridin-3ylethynyl)phenyl]-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

dihydrochloride

(٢٣٠ مجم، ٠.٤٤ ملي مول) في chloroform تمت إضافة ethyl-di-isopropylamine (٠.٣٨ مل،

٢.٢ ملي مول) خلال فترة ٢٠ ثانية. استمر التقليب عند درجة حرارة الوسط المحيط لمدة ١٥

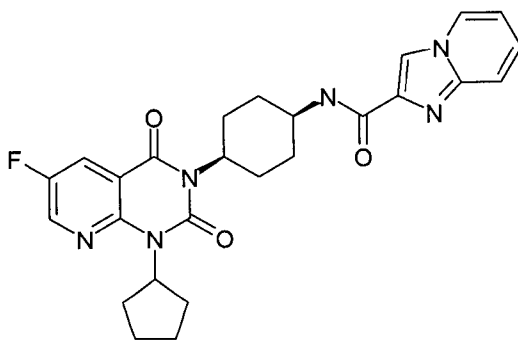
ساعة. تمت إضافة الماء إلى المحلول الناتق وتم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض باستخدام

مبخر دوّار. تم ترشيح المادة الصلبة التي تم الحصول عليها وإذابتها في acetonitrile. أدت التنقية باستخدام HPLC التحضيرية إلى الحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض ضارب إلى الصفرة (٤٥ مجم، ١٧٪).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*6): δ 8.75 (1H, s); 8.55 – 8.62 (3H, m); 8.38 (1H, s); 8.34 (1H, dd); 7.98 (1H, ddd); 7.57 – 7.74 (4H, m); 7.44 – 7.52 (2H, m); 7.33 (1H, brdd); 6.98 (1H, brdd); 4.87 (1H, bt); 4.18 (1H, bs); 2.54 – 2.69 (2H, brm); 2.00 (2H, brd); 1.59 – 1.79 (4H, m).

مثال رقم ٧

N-[cis-4-(1-cyclopentyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)cyclohexyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



الخطوة (أ) :

5-Fluoro-2-(cyclopentylamino)pyridine-3-carboxylic acid

تم وزن 2-Chloro-5-fluoronicotinic acid (١٠.٤٥ جم، ٦٠ ملي مول)، potassium carbonate

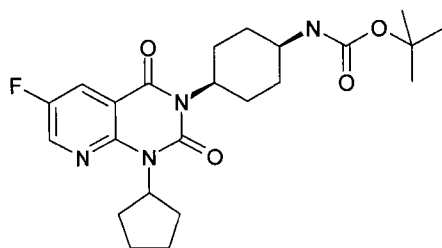
(٩.٩ جم، ٧١.٦ ملي مول)، cyclopentylamine (٩ مل، ٩٠.٩ ملي مول)، copper (I) bromide ١٥

(٤٣٠مجم، ٣ملي مول) وcopper (٢٣٠مجم، ٣.٦ملي مول) في قارورة ذات قاع مستدير وتمت إضافة N-methylpyrrolidinone (٤٠مل). بعد طرد الغازات من الخليط تم تسخينه في جو من nitrogen عند ١٥٠ م لمدة ثلاثة أيام. خليط التفاعل ذو اللون الأسود تم صبّه في الماء وضبط الرقم الهيدروجيني ليكون ٥ باستخدام 3N hydrochloric acid. تم تقليب الخليط طول الليل، تم ترشيح المادة الصلبة التي تم الحصول عليها، وغسلها باستخدام الماء وتجفيفها على لباد للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة ذات لون رمادي (٤.٥٨جم) حيث تم استخدامها بدون المزيد من التنقية في الخطوة التالية:

APCI-MS m/z: 225 [MH⁺].

الخطوة (ب) :

3-(4-tert-Butyloxycarbonylamino)cyclohexyl)-6-fluoro-1-[cyclopentyl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



5-Fluoro-2-(cyclopentylamino) pyridine-3-carboxylic acid (٣.١٥جم، ٤.١ملي مول)،
cis-4-amino-1-tert-butoxycarbonylamino-cyclohexane (٣.١٦جم، ٤.٧ملي مول)،
HATU (٦.٤٣جم، ١٦.٩ملي مول) وتمت إذابة HOAT (٢.٣جم، ١٦.٩ملي مول) في N-methylpyrrolidinone (٥٠مل) عند درجة حرارة الوسط المحيط. تمت إضافة N-ethyl-diisopropylamine (٧.٣مل، ٤٢.٦ملي مول) ببطء خلال دقيقة واحدة، حدث خلالها

تفاعل طارد للحرارة. بعد التقليب لمدة ٣ ساعات تم صب الخليط في الماء وتم تقليب الخليط لمدة ساعة أخرى عند درجة حرارة الوسط المحيط. تم ترشيح المادة الصلبة التي تم الحصول عليها، وغسله باستخدام الماء وتجفيفه على لباد للحصول على:

3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl-1-aminocarbonyl)-5-fluoro-2-

(cyclopentylamino)pyridine

٥

(٥.٥٢ جم، ١٣.١ ملي مول) في صورة مادة صلبة ذات لون زيتوني، تم التعامل معها كما هي.

تمت إذابة :

3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclo-hexyl-1-aminocarbonyl)-5-fluoro-2-

(cyclopentylamino)pyridine

(٤.٣١ جم، ١٠.٣ ملي مول) في خليط من N-methylpyrrolidinone (١٢ مل) و tetrahydrofuran

١٠

(٨ مل). تمت إضافة carbonyldiimidazole (٤.٩٩ جم، ٣٠.٨ ملي مول) وتلى ذلك

sodium hydride (١.٢٤ جم، ٣١ ملي مول) جرعة واحدة. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة

حرارة الوسط المحيط لمدة ٤ أيام، وصبّه في الماء وتم ترشيح المادة الصلبة التي تم الحصول

عليها، وغسلها باستخدام الماء، وتجفيفها على لباد، وإذابتها في dichloromethane وامتصاصها

على silica gel اللومبيض الكروموتجرافي باستخدام خليط من petrol ether و ethyl acetate أدى إلى

١٥

الحصول على مركب العنوان الفرعي (٣.٠١ جم، ٦٥٪) في صورة مادة صلبة عديمة اللون.

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 5 8.76 (1H, d); 8.20 (1H, dd); 8.03 (2H, bs); 6.56 (1H,

bs); 5.79 (1H, p); 4.73 (1H, bt); 3.55 (1H, bs); 2.49 - 2.67 (2H, bm); 2.05 - 2.20 (2H, bd);

1.73 - 2.01 (6H, m); 1.34 - 1.67 (16H, m). APCI-MS m/z: 447 [MH⁺].

الخطوة (ج) :

3-(4-Aminocyclohexyl)-1-cyclopentyl-6-fluoro-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-
dione



3-(4-tert-Butyloxycarbonylamino-cyclohexyl)-6-fluoro-1-[cyclopentyl]pyrido[2,3-d]
pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

hydrogen chloride (٢٥٣٠مجم، ٥.٦٧ ملي مول) تمت إذابة في dioxan (١٥مل) وتمت إضافة

١٥ ساعة. بعد التبريد إلى درجة حرارة الوسط المحيط، تمت إضافة diethyl ether لبدء عملية التبلر. تم

ترشيح المادة الصلبة بسرعة، وغسلها باستخدام diethyl ether وتجفيفها في الهواء للحصول على

المركب المستهدف (١.٨جم؛ ٨٣٪) في صورة ملح dihydrochloride وتم استخدامه على الفور في

الخطوة التالية. بديلا لذلك، تتم تجزئة الملح الذي يتم الحصول عليه بين chloroform ومحلول مائي

مشبع من sodium carbonate ويتم غسل الطور العضوي باستخدام الماء، وتجفيفه وتجفيفه فوق

potassium carbonate، وترشيحه وتركيزه تحت ضغط منخفض للحصول على مركب العنوان

الفرعي في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض ضارب إلى الصفرة.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.78 (1H, d); 8.21 (1H, dd); 8.03 (2H, bs); 5.80 (1H,

p);

4.74 (1H, bt); 3.33 – 3.45 (1H, bs); 2.47 – 2.64 (2H, bm); 2.05 – 2.22 (2H, bd); 1.51 –

APCI-MS m/z : 347 [MH^+]. 2.01 (12H, m).

الخطوة (د) :

N-[4-(1-cyclopentyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)
cyclohexyl]imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

إلى خليط من حمض imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٨٩مجم، ٠.٥٥ملي مول)،
HATU (٢٢٠مجم، ٠.٥٥ملي مول)، HOAT (٧٥مجم، ٠.٥٥ملي مول) و

3-(4-aminocyclohexyl)-1-cyclopentyl-6-fluoro-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-
dione hydrochloride

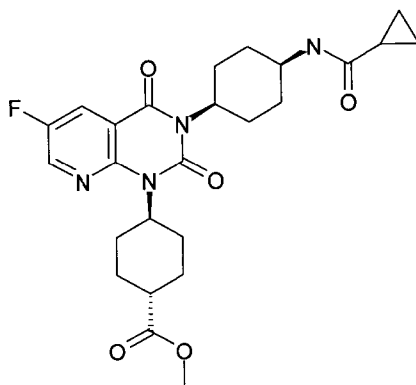
(١٧٦مجم، ٠.٤٦ملي مول) في N-methylpyrrolidinone (١٠ملي) تمت إضافة :

ethyl-di-isopropylamine (٠.٣١مل، ٠.٨١ملي مول) خلال فترة ٢٠ ثانية. استمر التقليب عند
درجة حرارة الوسط المحيط لمدة ثلاثة أيام وتم صب خليط التفاعل في الماء. تم ترشيح المادة
الصلبة التي تم الحصول عليها، وتجفيفها على لباد، وإذابتها في chloroform وامتصاصها على
silica gel . الوميض الكروموتجرافي باستخدام خليط من petrol ether و ethyl acetate أدى إلى
الحصول على مركب العنوان (٥٥مجم، ٢٤٪) في صورة مادة صلبة عديمة اللون.

¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.77 (1H, d); 8.60 (1H, ddd); 8.40 (1H, s); 8.25 (1H,
dd); 7.78 (1H, d); 7.68 (1H, d); 7.38 (1H, dd); 7.00 (1H, dd); 5.80 (1H, p); 4.84 (1H, bt);
2.89 (1H, bs); 2.50 – 2.70 (2H, bm); 2.04 – 2.22 (2H, bd); 1.41 – 2.04 (12H, m). APCI-
MS m/z: 491 [MH⁺].

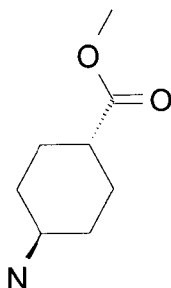
مثال رقم ٨

methyl trans-4-[3-{cis-4-[(cyclopropylcarbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]cyclohexanecarboxylate.



الخطوة (أ) :

Methyl trans-4-aminocyclohexanecarboxylate



إلى محلول من:

trans-4-aminocyclohexane carboxylic acid hydrochloride (٢جم، ١١.١٣ ملي مول) في

methanol (٣٠ مل) تمت إضافة sulphuric acid (٠.٧ مل). تم ارتجاع الخليط طول الليل عند

٧٠ م. تم تبخير المذيب، وتمت إضافة الماء وتم تحويل الخليط إلى الحالة القاعدية باستخدام ١٠

ammonia. المحلول المائي تم استخلاصه بصورة متكررة باستخدام كمية إجمالية قدرها ٥٠٠ مل من CH_2Cl_2 .

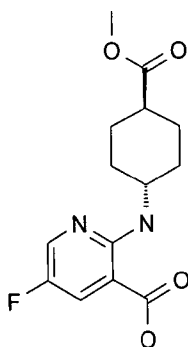
تم تجفيف المستخلصات العضوية وتجفيفها باستخدام MgSO_4 ، وترشيحها وتبخيرها للحصول على مركب العنوان الفرعي مع بعض الشوائب (١.٠٤٥ جم، ٥٩٪).

APCI-MS m/z: 158 $[\text{MH}^+]$.

٥

الخطوة (ب) :

5-Fluoro-2-{{[trans-4-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}nicotinic acid



إلى محلول من حمض 2-chloro-5-fluoronicotinic acid (٦٤٠ مجم، ٣.٦٥ ملي مول) في DMF (٩ مل) methyl trans-4-aminocyclohexanecarboxylate (٨٦٠ مجم، ٥.٤٧ ملي مول)، وتمت إضافة copper (٧٠ مجم، ١.١ ملي مول)، Cu (I)Br (١٠٥ مجم، ٠.٧٣ ملي مول) و potassium carbonate (٦٠٥ مجم، ٤.٣٨ ملي مول). تم تسخين الخليط عند ١٥٠ م لمدة ساعة ونصف. تمت إضافة محلول من HCl وتم استخلاص الخليط باستخدام EtOAc. تم استخلاص الطور العضوي باستخدام محلول من potassium carbonate. تم تحويل الطبقة المائية إلى الحالة

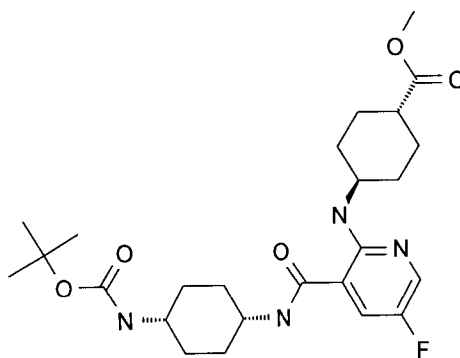
١٠

الحمضية باستخدام HCl واستخلاصه باستخدام EtOAc. تم تجفيف الطور العضوي باستخدام Mg_2CO_3 ، وترشيحها وتبخيرها للحصول على مركب العنوان الفرعي (٧٣٢ مجم، ٦٣٪).

APCI-MS m/z: 297 $[MH^+]$.

الخطوة (ج) :

Methyl trans-4-((3-(((cis-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)amino)carbonyl)-5-fluoropyridin-2-yl)amino)cyclohexanecarboxylate



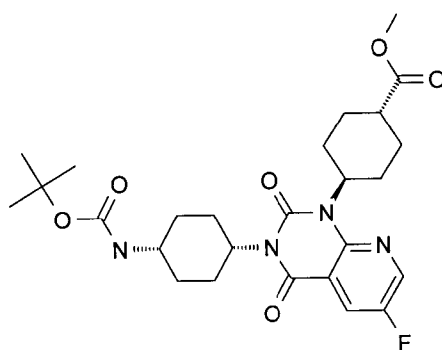
تم تقليب حمض:

5-Fluoro-2-[[trans-4-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino]nicotinic acid (٧٣٢ مجم، ١٠ ٢.٤٧ ملي مول)، tert-butyl cis-4-aminocyclohexylcarbamate (٥٨٣ مجم، ٢.٧٢ ملي مول)، HATU (١١٢٥ مجم، ٢.٩٦ ملي مول)، HOAT (٤٠٣ مجم، ٢.٩٦ ملي مول) و DIEA (١.٢٧ مل، ٧.٤١ ملي مول) في NMP خلال ١ ساعة. تمت إضافة EtOAc وتم غسل الخليط باستخدام محلول من $NaHCO_3$ ، وتجفيفه باستخدام $MgCO_3$ ، وترشيحه وتبخيره. تمت تنقية الزيت المتبقي باستخدام الوميض الكروموتجرافي على silica [acetone:heptane (2:3)] للحصول على مركب العنوان الفرعي (٧٩٦ مجم، ٦٥٪). ١٥

APCI-MS m/z: 493 [MH⁺].

الخطوة (د) :

Methyl trans-4-[3-{cis-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]cyclohexanecarboxylate



إلى محلول من:

methyl trans-4-({3-[(cis-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl)amino]carbonyl}-5-fluoropyridin-2-yl)amino)cyclohexanecarboxylate

٤٠٠ مجم، ٠.٨١ ملي مول) THF carbonyl dimidazole مغسول argon (٣٩٥ مجم، ٢.٤٤ ملي مول) وتمت إضافة NaH (٥٠٪ في الزيت، ١١٧ مجم، ٢.٤٤ ملي مول). تم ارتجاع الخليط عند ٧٠ مُم طول الليل. تمت إضافة محلول مائي من NaHCO₃ وتم استخلاص الخليط باستخدام EtOAc. تمت تنقية المتبقي الخام باستخدام الوميض الكروموتجرافي على:

silica [acetone:heptane (1:4)] للحصول على مركب العنوان الفرعي (١٨٠ مجم، ٤٣٪).

APCI-MS m/z: 419 [MH⁺].

الخطوة (هـ) :

Methyl trans-4-[3-{cis-4-[(cyclopropylcarbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]cyclohexanecarboxylate

Methyl trans-4-[3-{cis-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]cyclohexanecarboxylate

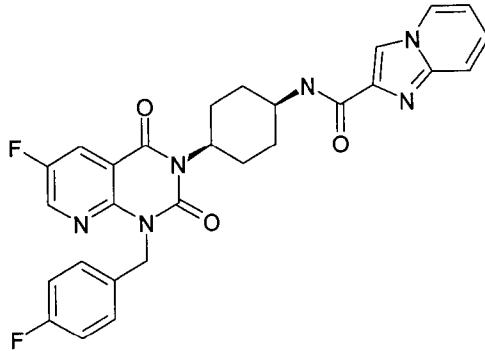
(٥٠ مجم، ٠.٠٩٦ ملي مول) تم تقليب في ٤ HCl مولار في dioxan لمدة ٣ ساعات للحصول على amine الحر. تم التخلص من المذيب تم استخدام المادة الخام مباشرة في الخطوة التالية حيث تمت إضافة حمض cyclopropyl carboxylic (٨.٥ ميكرو لتر، ٠.١٠٦ ملي مول)، HATU (٤٤ مجم، ٠.١١٦ ملي مول)، HOAT (١٦ مجم، ٠.١١٦ ملي مول)، DIEA (٤٩ ميكرو لتر، ٠.٢٨٩ ملي مول) و NMP (١ مل). تم تقليب الخليط لمدة ساعة واحدة وتم الحصول على مركب العنوان باستخدام HPLC تحضير (٢٦ مجم، ٥٦٪).

DMSO- d_6) δ 8.77 (1H, d); 8.22 (1H, dd); 7.93 (1H, d); 5.22 (1H, s); 4.73 (1H, t); 3.78 (1H, s); 3.61 (3H, s); 2.68 - 2.55 (2H, m); 2.38 - 2.29 (1H, m); 2.10 - 2.02 (2H, m); 1.93 - 1.86 (2H, m); 1.84 - 1.70 (3H, m); 1.58 - 1.39 (6H, m); 0.69 - 0.62

APCI-MS m/z: 487 [MH⁺]. 4H, m).

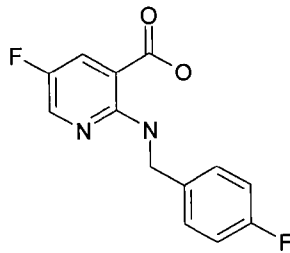
مثال رقم ٩

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4-fluorobenzyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



الخطوة (أ) :

5-Fluoro-2-((4-fluorobenzyl)amino)pyridine-3-carboxylic acid



تم وزن : °

2-Chloro-5-fluoronicotinic acid (٧.٥٧ جم، ٤٣.٢ ملي مول)، potassium carbonate (٧.٢ جم،

٥٢.١ ملي مول)، 4-fluorobenzylamine (٧.٤ جم، ٥٩.١ ملي مول) من :

copper(I)bromide (٣١٠ مجم، ٢.١٦ ملي مول) و copper (١٦٥ مجم، ٢.٦ ملي مول) في قارورة

ذات قاع مستدير و N-methylpyrrolidinone (٣٠ مل) تمت إضافة. بعد طرد الغازات من الخليط

١٠ تم تسخينه في جو من nitrogen عند ١٥٠ م لمدة ساعتين. خليط التفاعل ذو اللون الأسود تم

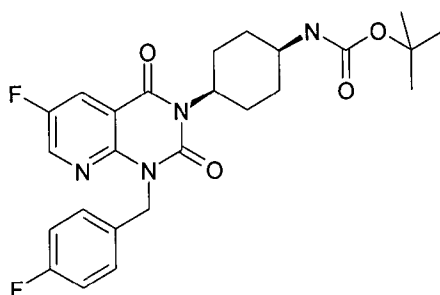
صبه في الماء وتم تقليب الخليط طول الليل.

تم ترشيح المادة الصلبة التي تم الحصول عليها، وغسله باستخدام الماء وتجفيفها على لباد للحصول على مادة صلبة ذات لون أخضر خفيف (مركب العنوان الفرعي) حيث تم استخدامها بدون المزيد من التنقية في الخطوة التالية:

APCI-MS m/z: 265 [MH⁺].

٥ الخطوة (ب) :

3-(4-tert-Butyloxycarbonylamino)cyclohexyl)-6-fluoro-1-(4-fluorobenzyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



5-Fluoro-2-(4-fluorobenzylamino)pyridine-3-carboxylic acid (٣.١٨ جم، ١٢ ملي مول)،
cis-4-amino-1-tert-butoxycarbonylamino-cyclohexa (٢.٧٢ جم، ٢.٧ ملي مول)، HATU
(٥.٠٢ جم، ١٣.٢ ملي مول) و HOAT (١.٨ جم، ١٣.٣ ملي مول) تمت إذابة في
N-methylpyrrolidinone (٣٠ مل) عند درجة حرارة الوسط المحيط. تمت إضافة
N-ethyl-diisopropylamine (٦.٢ مل، ٣٦.٢ ملي مول) ببطء خلال دقيقة واحدة، حدث خلالها
تفاعل طارد للحرارة. بعد التقليب لمدة ١٥ ساعة تم صب الخليط في الماء وضبط الرقم
الهيدروجيني ليكون pH 6 باستخدام 3N hydrochloric acid. تم تقليب الخليط لمدة ٣ ساعات وتم

ترشيح المادة الصلبة التي تم الحصول عليها، وغسلها باستخدام الماء وتجفيفها على لباد للحصول على:

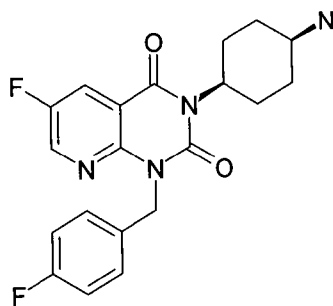
3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexyl-1-aminocarbonyl)-5-fluoro-2-(4-fluorobenzylamino)pyridine

٥ كمادة صلبة ذات لون بني، تمت إذابتها في خليط من N-methylpyrrolidinone (٣٠ مل) و tetrahydrofuran (٢٠ مل). تمت إضافة carbonyldiimidazole (٥.٨٤ جم، ٣٦ ملي مول) وتلى ذلك sodium hydride (٦٠٪، ١.٤٤ جم، ٣٦ ملي مول) جرعة واحدة. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الوسط المحيط لمدة ساعة واحدة، وصبّه في الماء وضبط الرقم الهيدروجيني ليكون ٧ باستخدام 3N hydrochloric acid. تم تقليب الخليط طول الليل وتم ترشيح المادة الصلبة التي تم الحصول عليها، وغسله باستخدام الماء وتجفيفها على لباد. تمت إذابة المادة الصلبة في chloroform وامتصاصه على silica gel . الوميض الكروموتجرافي باستخدام خليط من petrol ether و ethyl acetate أدى إلى الحصول على مركبات العنوان الفرعي (٣.٦ جم، ٦٢٪) في صورة مادة صلبة عديمة اللون.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.75 (1H, d); 8.24 (1H, dd); 7.39 (2H, m); 7.11 (2H, t); 6.57 (٩H, bs); 5.38 (2H, s); 4.75 (1H, m); 3.55 (1H, bs); 2.52 – 2.65 (2H, bm); 1.85 – 1.94 (2H, bm); 1.36 – 1.56 (13H, m). APCI-MS m/z: 487 [MH⁺].

الخطوة (ج) :

3-(4-Aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-(4-fluorobenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4
(1H,3H)-dione



3-(4-tert-Butyloxycarbonylamino)cyclohexyl)-6-fluoro-1-(4-fluorobenzyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

٣٠٥٢ جم، ٧.٢ ملي مول) تمت إذابة في dioxan (١٠ مل) و hydrogen chloride (٨ مل من

٥ محلول ٤ ع في dioxan، ٣٢ ملي مول) تمت إضافة والمحلول تم تسخين عند ٥٠ م لمدة ٣

ساعات. بعد التبريد إلى درجة حرارة الوسط المحيط، تمت إضافة diethyl ether لبدء عملية التبلر.

تم فصل الملح الذي تم الحصول عليه بالصفق وتجزئته بين sodium carbonate و chloroform

مائية مشبعة وتم غسل الطور العضوي باستخدام الماء، وتجفيفه فوق potassium carbonate،

وترشيحه وتركيزه تحت ضغط منخفض للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة

١٠ عديمة اللون (٢.٤٥ جم، ٨٨٪).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 5 8.75 (1H, d); 8.25 (1H, dd); 7.34 - 7.44 (2H, m); 7.07 -

7.15 (2H, m); 5.38 (2H, s); 4.73 (1H, m); 3.06 (1H, bs); 2.62 - 2.78 (2H, bm); 1.23 - 1.70

(6H, bm). APCI-MS m/z: 387 [MH⁺].

: الخطوة (د)

N-{4-[6-fluoro-1-(4-fluorobenzyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-

yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

إلى خليط من :

imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٩١ مجم، ٠.٥٦ ملي مول)، HATU مجم،

٠.٥٥ ملي مول) و

3-(4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4-fluorobenzyl]-pyrido[2,3-d]pyrimidine-

2, 4(1H,3H)-dione

ethyl-di-isopropylamine إضافة (٥ مل) تمت إضافة chloroform (٠.٤٦ ملي مول) في

(٠.٣٢ مل، ١.٨٧ ملي مول) خلال فترة ٢٠ ثانية. استمر التقليب عند درجة حرارة الوسط المحيط

لمدة ١٥ ساعة. تمت إضافة الماء إلى المحلول الرائق وتم تركيز الخليط تحت ضغط منخفض

باستخدام مبخر دوّار. تم ترشيح المادة الصلبة التي تم الحصول عليها، وغسلها باستخدام الماء

وتجفيفها على لباد للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض ضارب إلى

الصفرة (٢٠ مجم، ٤٩%).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): 5 8.75 (1H, d); 8.59 (1H, ddd); 8.40 (1H, s); 8.29 (1H,

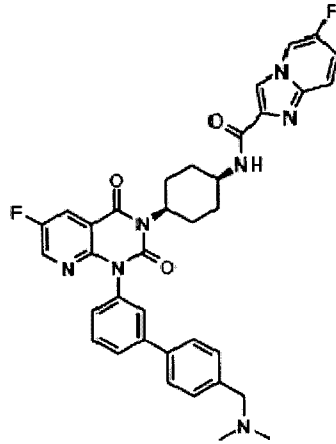
dd); 7.75 (1H, d); 7.69 (1H, d); 7.34 - 7.43 (2H, m); 7.08 - 7.17 (2H, m); 6.99 (1H, ddd);

5.39 (2H, s); 4.86 (1H, bt); 4.17 (1H, bs); 2.45 - 2.69 (2H, bm); 1.94 - 2.04 (2H, bm);

1.54-1.80 (4H, m). APCI-MS m/z: 531 [MH⁺].

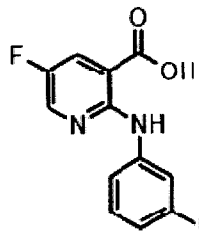
مثال رقم ١٢

N-{cis-4-[1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



٥ الخطوة (أ) :

5-fluoro-2-[(3-iodophenyl)amino]nicotinic acid



تمت إضافة :

2-Chloro-5-fluoronicotinic acid (٢٧ جم، ١٥٣.٨ ملي مول) إلى DMF جاف (٥٠٠ مل). تمت

١٠ إضافة copper (٩٧٧ مجم)، و copper bromide (I) (٢٠٢٠ جم)، potassium carbonate

(٢٥.٥١ جم، ١٨٤.٦ ملي مول) و 3-Iodo-phenylamine (٢٧.٧ مل، ٢٣٠.٧ ملي مول) وتم

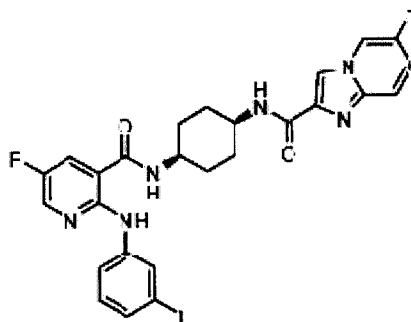
تقليب خليط التفاعل عند ١١٠ م° لمدة ٢.٥ ساعة. تمت إضافة HCl واستخلاص المنتج

باستخدام ethyl acetate. غسل الطور العضوي باستخدام ١ مولار HCl، وتجفيفه (anhydrous magnesium sulphate)، وتركيزه وترشيحه في الفراغ للحصول على مركب العنوان الفرعي كخليط يحتوي على 2-Chloro-5-fluoronicotinic acid (٢١.٦٤ جم). تم استخدام هذا الخليط بدون تنقية.

APCI (Multimode) m/z: 357 [M-H]

٥ الخطوة (ب) :

6-fluoro-N-{cis-4-[(5-fluoro-2-[(3-iodophenyl)amino]pyridin-3-yl) carbonyl]amino} cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



إلى :

١٠ 5-fluoro-2-[(3-iodophenyl)amino]nicotinic acid (٨.٤ جم، ٢٣.٤ ملي مول) و :

و N-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٧.٣٤ جم، ٢٣.٤ ملي مول) تمت إضافة acetonitrile (٨٥ مل) و Triethylamine (١٩.٦ مل،

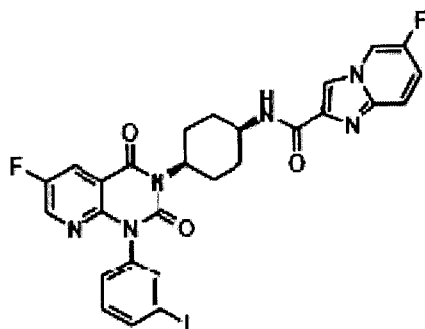
١٤٠.٨ ملي مول). تمت إضافة :

2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosorinan-2,4,6-trioxide (١٧.٩ مل، ٢٨.٢ ملي مول) (٥٠ % بالوزن، محلول في butyl acetate) قطرة قطرة خلال ١٥ دقيقة. وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ دقائق. تم عندئذ تجميع المادة الصلبة بالترشيح وغسلها باستخدام الماء. تمت إضافة acetonitrile وتسخين المعلق، وتركه ليبرد وتجميع المادة الصلبة بالترشيح وتجفيفها للحصول على مركب العنوان الفرعي (٦.٩ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.10.70 (1H, s), 8.80 (1H, qd), 8.53 (1H, d), 8.41 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.23 - 8.19 (1H, m), 7.81 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.53 - 7.43 (2H, m), 7.32 - 7.29 (1H, m), 7.08 (1H, t), 4.05 - 3.96 (1H, m), 3.42 (1H, s), 1.95 - 1.87 (2H, m), 1.81 - 1.64 (6H, m) APCI (Multimode) m/z: 617 [M+H]

١٠ الخطوة (ج) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



إلى مُعلَق من :

6-fluoro-N-{cis-4-[(5-fluoro-2-[(3-iodophenyl)amino]pyridin-3-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

٦.٩ جم، ١١.٢ ملي مول) في NMP (٣٥ مل) تمت إضافة ١، ١ - carbonyldiimidazole

٦.٣٥ جم، ٣٩.٢ ملي مول). تم تقليب المحلول عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت

إضافة sodium hydride (٦٠٪ بالوزن في زيت معدني) (٨٠٦ مجم، ٣٣.٦ ملي مول) وتم تقليب

الخليط عند ٤٠ م لمدة ساعة ونصف. تم صب الخليط في ماء مثلج واستخلاص المنتج باستخدام

anhydrous methyl acetate. تم غسل الطور العضوي باستخدام الماء، وتجفيفه باستخدام

magnesium sulphate، وتركيزه وترشيحه في الفراغ. تم سحن المتبقي في

diethyl ether للحصول على مركب العنوان الفرعي (٤.٥٠ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.80 (1H, qd), 8.59 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.32 (1H, dd),

7.86 - 7.80 (2H, m), 7.77 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.49 - 7.41 (2H, m), 7.33 (1H, t), 4.84

(1H, t), 4.18 (1H, s), 2.63 - 2.53 (2H, m), 2.04 - 1.96 (2H, m), 1.76 - 1.60 (4H, m) APCI

(Multimode) m/z: 642 [M+H]

: الخطوة (د)

N-{cis-4-[1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-

dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-

carboxamide

: تمت إضافة

acetonitrile (٢ مل) إلى palladium (II) acetate (٣ مجم) و

2-(dicyclohexylphosphino)-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (١٠ مجم) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة potassium carbonate (٩٧ مجم، ٠.٧٠ ملي مول) في الماء (١.٦ مل)،

dimethyl-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyl]-amine (١٠٤ مجم، ٠.٣٥ ملي مول) و :

6-fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid 6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(١٥٠ مجم، ٠.٢٣ ملي مول) وتم تسخين خليط التفاعل مع الإرتجاع لمدة ساعتين، وتم تركه ليبرد طول الليل. تم وضع الخليط في خرطوشة Varian Bond Chemelut المتوفرة لدي Kinesis، تم الفصل التتابعي للمنتج باستخدام DCM وتركيزه في الفراغ. تمت تنقية المتبقي باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس (٥٠-٧٠% acetonitrile في aqueous ammonia) وتم تجفيفه بالتجميد للحصول على مركب العنوان (٧٠ مجم)

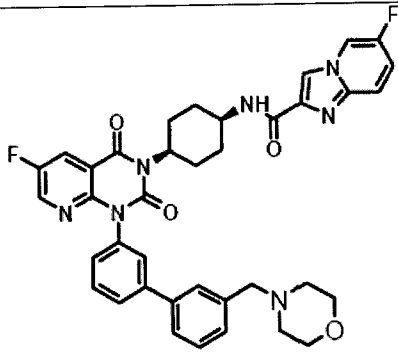
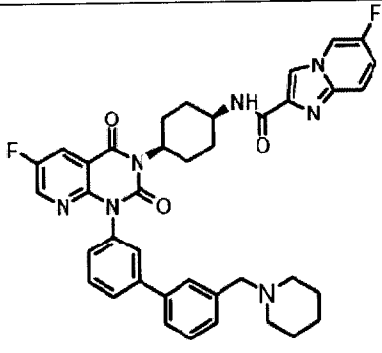
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.79-7.71 (3H, m), 7.68 (1H, d), 7.65 - 7.57 (3H, m), 7.47 - 7.41 (1H, m), 7.39 - 7.35 (3H, 5 m), 4.92 - 4.82 (1H, m), 4.17 (1H, s), 3.41 (2H, s), 2.69 - 2.55 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.00 (2H, d), 1.77 - 1.63 (4H, m) APCI (Multimode) m/z: 650 [M+H]

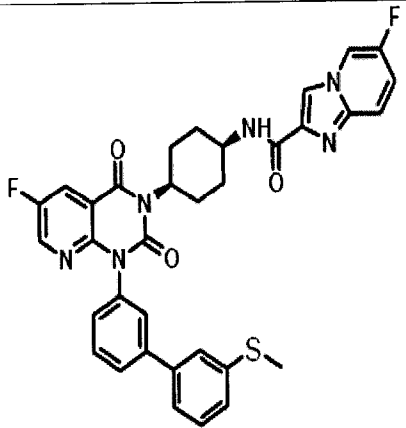
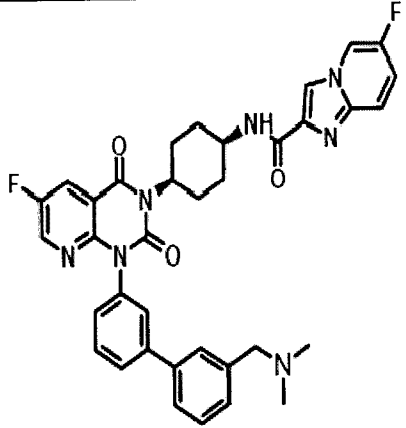
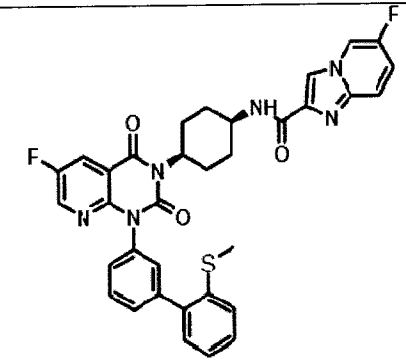
المركبات التالية (جدول ٣) تم تحضيرها بطريقة شبيهة بكمواد صلبة من boronic acid المناسب أو ester المناظر و :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

باستخدام الطريقة المشروحة في مثال رقم ١٢ الخطوة (د).

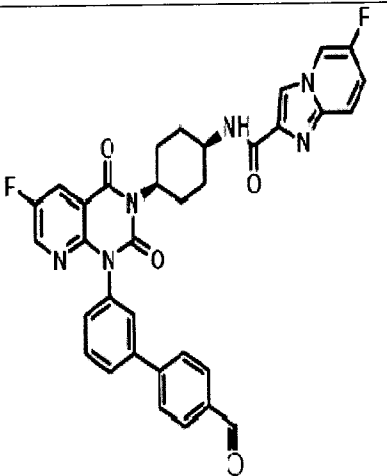
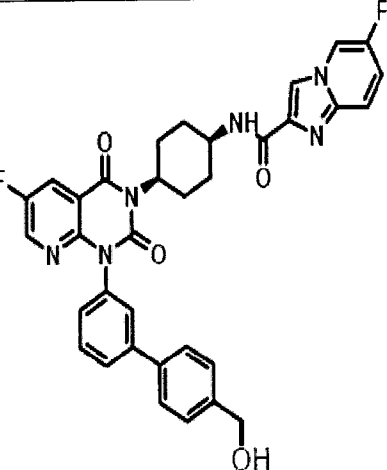
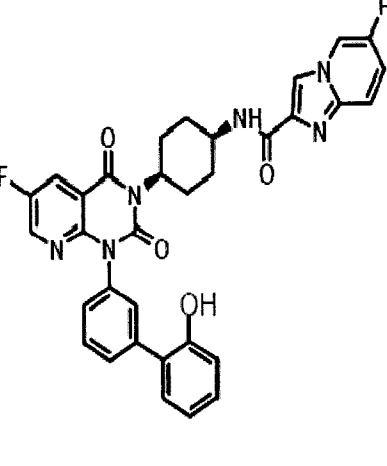
جدول رقم (٣)

M+H	الصيغة الكيميائية	الإسم	NMR	رقم المثال
٦٩٢	1H NMR (400 MHz DMSO-d6) d 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H,) d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.79 - 7.71 (3H, m), 7.67 (1H, d), 7.64 - 7.56 (3H, m), 7.46 - 7.37 (3H, m), 7.33 (1H,) d), 4.87 (1H, t), 4.20 (1H, s), 3.55 (4H, t,) 3.51 (2H, s), 2.65 - 2.56 (2H, m), 2.38 - 2.31 (4H, m), 2.00 (2H, d), 1.77 - 1.62 (4H, m)	6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[3'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}imidazo [1,2-a]pyridine-2-carboxamide.		١٣
٦٩٠	1H NMR (400 MHz DMSO-d6) d 8.80 - 8.76 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.32 (1H, d), 7.78 - 7.68 (4H, m), 7.62 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.46 - 7.37 (4H, m), 7.30 (1H,) d), 4.87 (1H, t), 4.20 (1H, s), 3.46 (2H,) s), 2.61 (2H, q), 2.35 - 2.28 (4H, m), 2.00 (2H, d), 1.76 - 1.63 (4H, m), 1.46 (4H,) d), 1.39 - 1.34 (2H, (m)	6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3'-(piperidin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}imidazo [1,2-a]pyridine-2-carboxamide.		١٤

M+H	الصيغة الكيميائية	الإسم	NMR	رقم المثال
٦٣٩	<p>¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 7.78 - 7.72 (2H, m), 7.68 (1H, d), 7.61 (1H, t), 7.51 (1H, s), 7.47 - 7.38 (4H, m), 7.28 (1H, dt), 4.94 - 4.80 (1H, m), 4.17 (1H, s), 2.68 - 2.54 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.04 - 1.96 (2H, m), 1.77 - 1.62 (4H, m)</p>	<p>6-fluoro-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-[3'-(methylthio)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		١٥
٦٥٠	<p>¹H NMR (400 MHz CDC13) δ 8.37 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.10 (1H, s), (1H, t), 7.77 8.05 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.59 - 7.50 (4H, m), 7.39 (1H, t), 7.29 (2H, d), 7.15 (1H, ddd), (1H, t), 4.43 5.06 (1H, s), 3.47 (2H, s), 2.80 (2H, dd), 2.25 (6H, s), 2.13 (2H, d), 1.87 - 1.70 (4H, m)</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-[3'-(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		١٦
٦٣٩	<p>¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 8.82 - 8.77 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 7.78 - 7.72 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.50 (1H, dt), 7.47. 7.44 (in, m), 7.42 (2H, q), 7.39 - 7.36 (2H, m), 7.23 (2H, dd), 4.86 (1H, t), 4.19 (1H, s), 2.65 - 2.54 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.03 - 1.96 (2H, m), 1.76 - 1.61 (4H, m)</p>	<p>6-fluoro-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-[2'-(methylthio)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		١٧

M+H	الصيغة الكيميائية	الإسم	NMR	رقم المثال
٧٢٢	¹ H NMR (400 MHz DMSO-d ₆) δ 8.79 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.38 - 8.29 (2H, m), 7.79 - 7.72 (2H, m), 7.66 (2H, d), 7.61 (1H, d), 7.55 (2H, d), 7.48 - 7.37 (4H, m), 7.25 (1H, d), 4.87 (1H, t), 4.23 - 4.09 (3H, m), 2.66 - 2.54 (2H, m), 2.06 - 1.97 (2H, m), 1.76 - 1.61 (4H, m), 1.34 (9H, s)	<i>tert</i> -butyl ({3'-[6-fluoro-3- (<i>cis</i> -4-[(6-fluoroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-2-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-1 (2 <i>H</i>)-yl]biphenyl-3-yl}methyl)carbamate.		١٨
	¹ H NMR (400 MHz DMSO-d ₆) δ 8.79 (1H, ddd), 8.60 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.33 (1H, dd), 7.77 - 7.71 (1H, m), 7.67 (1H, d), 7.64 - 7.62 (1H, m), 7.58 (1H, t), 7.51 - 7.42 (3H, m), 7.41 - 7.31 (4H, m), 4.93 - 4.81 (1H, m), 4.20 (1H, s), 3.42 - 3.37 (4H, m), 3.35 (2H, s), 2.64 - 2.55 (2H, m), 2.25 (4H, s), 2.03 - 1.94 (2H, m), 1.77 - 1.57 (4H, m)	6-fluoro- <i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.		١٩
	¹ H NMR (400 MHz DMSO-d ₆) δ 8.78 (1H, ddd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.74 (2H, ddd), 7.71 - 7.66 (2H, m), 7.62 - 7.56 (3H, m), 7.45 (1H, dd), 7.35 (1H, dd), 7.30 (2H, d), 4.87 (1H, t), 4.47 (1H, t), 4.20 (1H, s), 3.43 (2H, q), 2.68 - 2.58 (4H, m), 2.00 (2H, d), 1.77 - 1.63 (6H, m)	6-fluoro- <i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-[4'-(3-hydroxypropyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.		٢٠

M+H	الصيغة الكيميائية	الإسم	NMR	رقم المثال
	<p>¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.77 - 7.71 (3H, m), 7.68 (1H, d), 7.61 (3H, q), 7.47 - 7.40 (2H, m), 7.37 (1H, dtd), 7.33 (2H, d), 4.86 (1H, t), 4.16 (3H, d), 2.68 - 2.55 (2H, m), 2.00 (2H, d), 1.78 - 1.62 (4H, m), 1.39 (9H, s)</p>	<p><i>tert</i>-butyl (3'-[6-fluoro-3-(<i>cis</i>-4-[(6-fluoroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridin-2-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-1 (2<i>H</i>)-yl]biphenyl-4-yl)methylcarbamate.</p>		٢١
	<p>¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 8.76 (1H, ddd), 8.56 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.29 (1H, dd), 7.72 (1H, dd), 7.65 (2H, d), 7.59 (1H, t), 7.52 (1H, t), 7.47 (2H, d), 7.41 (1H, ddd), 7.27 - 7.23 (1H, m), 6.82 (2H, dd), 4.84 (1H, t), 4.17 (1H, s), 2.58 (2H, d), 1.97 (2H, d), 1.74 - 1.59 (4H, m)</p>	<p>6-fluoro-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-(4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		٢٢
	<p>¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 8.82 - 8.77 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.31 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.56 - 7.43 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.05 (1H, d), 6.70 - 6.63 (2H, m), 4.84 (1H, t), 4.21 (1H, s), 2.63 - 2.56 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.02 - 1.93 (2H, m), 1.78 - 1.59 (4H, m)</p>	<p>6-fluoro-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-(4'-hydroxy-2'-methylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		٢٣

M+H	الصيغة الكيميائية	الإسم	NMR	رقم المثال
	<p>¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) d 10.06 (1H, s), 8.79 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 8.03 - 7.99 (2H, m), 7.95 - 7.85 (4H, m), 7.74 (1H, dd), 7.71 - 7.63 (2H, m), 7.50 - 7.40 (2H, m), 4.87 (1H, t), 4.17 (1H, s), 2.68 - 2.55 (2H, m), 2.07 - 1.94 (2H, m), 1.78- 1.59 (4H,m)</p>	<p>6-fluoro-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		٢٤
	<p>¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) d 8.78 (1H, ddd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.79 - 7.71 (3H, m), 7.69 - 7.57 (4H, m), 7.47 - 7.39 (3H, m), 7.39 - 7.35 (1H, m), 5.22 (1H, t), 4.92 - 4.82 (1H, m), 4.54 (2H, d), 4.20 (1H, s), 2.68 - 2.54 (2H, m), 2.01 (2H, d), 1.77- 1.60 (4H,m)</p>	<p>6-fluoro-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-(4'-(hydroxymethyl)biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		٢٥
	<p>¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) d 9.63 (1H, s), 8.79 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.31 (1H, dd), 7.79 - 7.72 (1H, m), 7.70 - 7.64 (2H, m), 7.57 - 7.50 (2H, m), 7.48 - 7.41 (1H, m), 7.28 (2H, dd), 7.16 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.88 (1H, t), 4.91 - 4.77 (1H, m), 4.21 (1H, s), 2.62 - 2.54 (2H, m), 2.03 - 1.94 (2H, m), 1.77-1.61 (4H, m)</p>	<p>6-fluoro-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-(2'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		٢٦

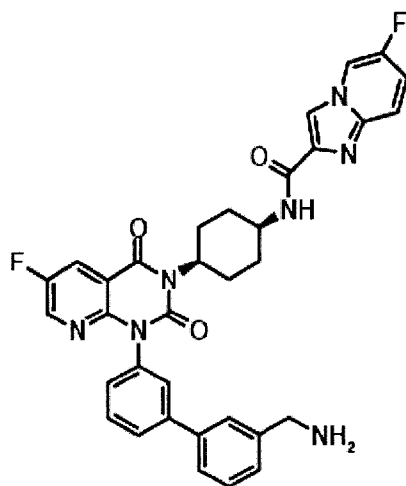
M+H	الصيغة الكيميائية	الإسم	NMR	رقم المثال
	<p>¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 8.81 - 8.78 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 8.03 (2H, d), 7.83 (3H, dd), 7.77 - 7.62 (4H, m), 7.48 - 7.41 (2H, m), 4.91 - 4.84 (1H, m), 4.22 (1H, s), 2.63 - 2.57 (2H, m), 2.06 - 1.96 (2H, m), 1.76 - 1.61 (4H, m)</p>	<p>3'-[6-fluoro-3- (<i>cis</i>-4-{ [(6-fluoroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridin-2-yl)carbonyl]amino} cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-1 (2<i>H</i>)-yl]biphenyl-4-carboxylic acid</p>		٢٧
	<p>¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H,) d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.79 - 7.70 (3H, m), 7.67 (1H, d), 7.64 - 7.58 (3H, m), 7.46 - 7.36 (4H, m), 4.87 (1H, t), 4.22 (1H, s), 3.59 - 3.54 (4H, m), 3.48 (2H, s), 2.63 - 2.57 (2H, m), 2.38 - 2.34 (4H, m), 2.02 - 1.96 (2H, m), 1.76 - 1.62 (4H, m)</p>	<p>6-fluoro-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-[4'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}imidazo [1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		٢٨
	<p>¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 8.79 (1H, dd), 8.60 (1H,) d), 8.37 - 8.32 (2H, m), 7.93 - 7.87 (3H, m), 7.86 - 7.82 (3H, m), 7.77 - 7.64 (3H, m), 7.50 - 7.43 (2H, m), 4.87 (1H, t), 4.16 (1H, s), 2.68 - 2.54 (2H, m), 2.08 - 1.94 (2H, m), 1.80 - 1.58 (4H, m)</p>	<p>6-fluoro-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}imidazo [1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		٢٩

M+H	الصيغة الكيميائية	الإسم	NMR	رقم المثال
	<p>¹H NMR (400 MHz DMSO-d₆) δ 8.98 (2H, s), 8.79 (1H,) dd), 8.60 (1H, d), 8.37 - 8.33 (2H, m), 7.92 - 7.86 (2H, m), 7.74 (1H, dd), 7.71 - 7.64 (2H, m), 7.50 - 7.41 (2H, m), 4.88 (1H, t), 4.23 (1H, s), 2.64 - 2.58 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.01 (2H, d), 1.78 - 1.62 (4H, m)</p>	<p>6-fluoro-N-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-{3-[2-(methylthio)pyrimidin-5-yl]phenyl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3(2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		٣٠

مثال رقم ٣١

N-{*cis*-4-[1-[3'-(aminomethyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide.

Hydrochloride



إلى محلول من :

tert-butyl ({3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}
cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-3-yl}
methyl)carbamate

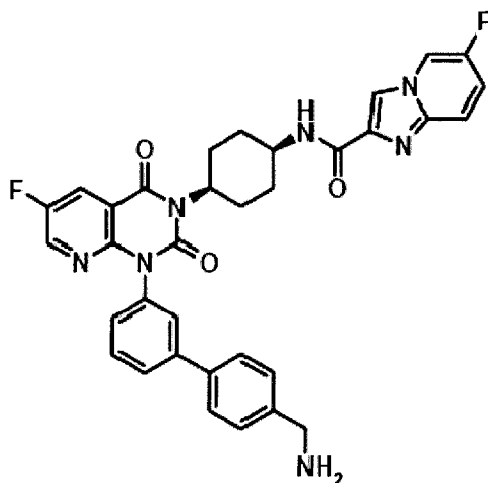
hydrogen : (١٥٠ مجم، ٠.٢١ ملي مول) (مثال رقم ٨١) في 1,4-dioxane (٢ مل) تمت إضافة :
chloride ٤ مولار في ٤، ١ - dioxan (١ مل) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة
٣٠ دقيقة. تم فصل المواد الصلبة بالترشيح وغسلها باستخدام ether، وتجفيفها في الفرن تحت
ضغط منخفض للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (١٣٠ مجم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.90 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.36 (1H, s),
8.32 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.81 - 7.74 (2H, m), 7.72 (1H, t), 7.67 (1H, dt),
7.63 (1H, t), 7.55 (1H, td), 7.52 - 7.44 (1H, m), 7.41 - 7.38 (1H, m), 4.85 (1H, t), 4.12
(1H, s), 4.06 (2H, q), 2.67 - 2.54 (2H, m), 2.02 (2H, d), 1.76 - 1.58 (4H, m) APCI
(Multimode) m/z: 622 [M+H]

مثال رقم ٣٢

N-{cis-4-[1-[4'-(aminomethyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-
d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.

Hydrochloride.



إلى محلول من :

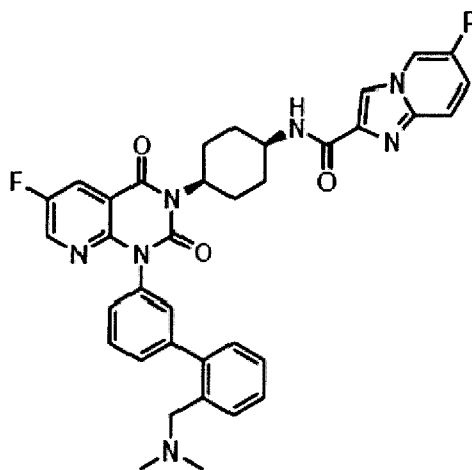
tert-butyl ({3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino} cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl} methyl)carbamate

(٥٠ مجم، ٠.٠٦٩ ملي مول) (مثال رقم ٢١) في 1,4-dioxane (١ مل) تمت إضافة hydrogen chloride ٤ مولار في ٤، ١-dioxan (١ مل) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة واحدة. تم فصل المواد الصلبة بالترشيح وغسلها باستخدام ether ، وتجفيفها في الفرن تحت ضغط منخفض للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (٤٢مجم).

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

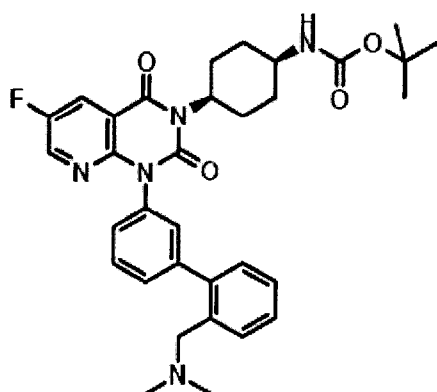
مثال رقم ٣٣

N-{cis-4-[1-{2'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



الخطوة (أ) :

tert-butyl {cis-4-[1-{2'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تمت إضافة acetonitrile (٣ مل) إلى خليط من palladium(II) acetate (٤مجم) و

2-(dicyclohexylphosphino)-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (٤مجم) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة potassium carbonate (٤٣مجم) في الماء (٢مل)، حمض ٢-N,N-dimethylamine و methyl phenylboronic acid (٩٠مجم) و :

tert-butyl { cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

٥

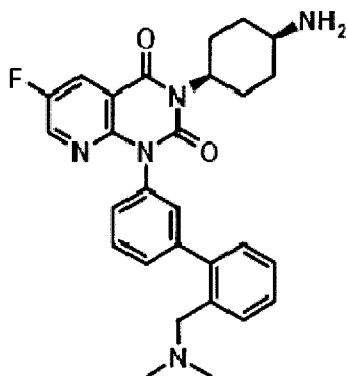
(٢٠٠مجم) وتم تسخين خليط التفاعل مع الإرتجاع لمدة ساعتين. وتم تركه ليبرد طول الليل. تم وضع الخليط في خرطوشة Varian Bond Chemelut (المتوفرة لدي Kinesis)، تم الفصل التتابعي للمنتج باستخدام DCM وتركيزه في الفراغ. تمت تنقية المتبقي باستخدام كروماتوجراف العمود الومضي مع الفصل التتابعي للمنتج باستخدام ٠.١% Triethylamine في ethyl acetate للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت (٧٣مجم).

١٠

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 7.61 - 7.44 (3H, m), 7.39 (4H, m), 6.48 (1H, s), 4.77 (1H, t), 3.58 (1H, s), 3.33 (2H, s), 2.62 - 2.55 (2H, m), 2.11 (6H, s), 1.94 - 1.84 (2H, m), 1.56 - 1.41 (4H, m), 1.44 (9H, s) APCI (Multimode)
m/z: 588 [M+H]

الخطوة (ب) : ١٥

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-{2'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoropyrido [2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione Hydrochloride



إلى محلول من :

tert-butyl {cis-4-[1-{2'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

٥ (٧٠مجم) في 1,4-dioxane (٠.٥ مل) تمت إضافة hydrogen chloride ٤ مولار في 1,4-dioxane (٠.٥ مل) وتم تقليب الخليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم التخلص من المذيبات تحت ضغط منخفض للحصول على مركب العنوان الفرعي (٧٠مجم).

APCI (Multimode) m/z: 525 [M+H]

الخطوة (ج) :

١٠ إلى خليط من 6-fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٣٠مجم، ٠.١٥ ملي مول)، قاعدة Hunigs (٦٤ مجم، ٠.٥ ملي مول) في DMF جاف (٥ مل) تمت إضافة HATU (٥٧ مجم، ٠.١٥ ملي مول). تم تقليب الخليط لمدة ١٠ دقائق عند درجة حرارة الغرفة. إلى هذا الخليط تمت إضافة :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-{2'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoropyrido
[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione Hydrochloride

(٦٨ مجم، ٠.١٣ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل طول الليل. تم صب الخليط في الماء وتم

تجميع المادة الصلبة وتنقيتها باستخدام HPLC (acetonitrile و ٠.١% ammonia في الماء) وتم

تجفيفه بالتجميد للحصول على مركب العنوان (٣٠ مجم). ٥

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*dg*) δ 8.80 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.34 - 8.31

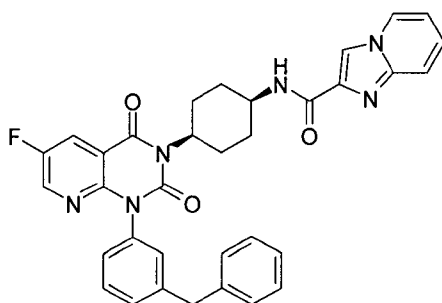
(1H, m), 7.77 - 7.21 (11H, m), 4.87 (1H, t), 4.16 (1H, s), 3.31 (2H, d), 2.63 (1H, m), 2.00

(9H, m), 1.69 (4H, m) APCI (Multimode) m/z: 651 [M+H]

مثال رقم ٣٤

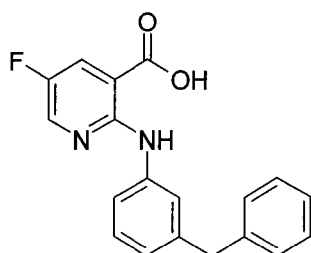
N-{*cis*-4-[1-(3-benzylphenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-

3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



: الخطوة (أ)

2-[(3-benzylphenyl)amino]-5-fluoronicotinic acid



2-Chloro-5-fluoronicotinic acid (٣.٦٥ جم، ٢١ ملي مول)، potassium carbonate (٣.٦ جم،

٢٦ ملي مول)، 3-benzylaniline (٥.٤ جم، ٣٠ ملي مول)، copper(I)bromide (١٥٥ مجم، ١.٢

ملي مول) وcopper (٨٠ مجم، ١.٣ ملي مول) تم وزن في قارورة ذات قاع مستدير وتمت إضافة

N-methylpyrrolidinone (١٥ مل). بعد طرد الغازات من الخليط تم تسخينه في جو من nitrogen ٥

عند ١٥٠ م° لمدة ساعتين. خليط التفاعل ذو اللون الأسود تم صبّه في الماء وتم تقليب الخليط

طول الليل. تم ترشيح المادة الصلبة التي تم الحصول عليها، وغسلها باستخدام الماء وتجفيفها في

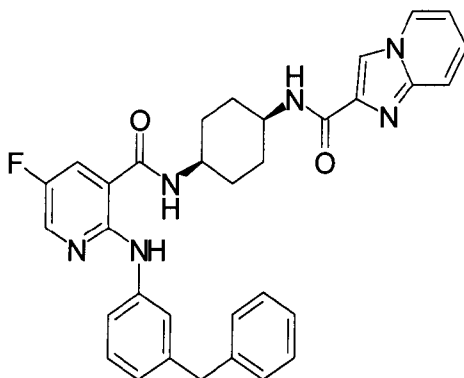
الهواء للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت (١.٣ جم،

١٨%) حيث تم استخدامها بدون المزيد من التنقية في الخطوة التالية.

١٠ الخطوة (ب) :

N-{cis-4-[(2-[(3-benzylphenyl)amino]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl)amino]

cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



إلى حمض :

2-[(3-benzylphenyl)amino]-5-fluoronicotinic acid (٢٢.١ جم، ٣.٤ ملي مول) و:

N-(cis-4-aminocyclohexyl)-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (١٠٧.١ جم، ٣.٤ ملي

مول) تمت إضافة acetonitrile (٢٠ مل) و Triethylamine (٢ مل، ١٤ ملي مول). تمت إضافة

2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosorinan-2,4,6-trioxide (٢.٥ مل، ٤ ملي مول) ٥

(٥٠٪ بالوزن، محلول في butyl acetate) قطرة قطرة خلال ١٥ دقيقة. وتم تقليب خليط التفاعل

عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ دقائق. تم عندئذ تجميع المادة الصلبة بالترشيح وغسلها باستخدام

الماء. تمت إضافة acetonitrile وتسخين المعلق، و تم تركه ليبرد وتم تجميع المادة الصلبة

بالترشيح وتجفيفها للحصول على مركب العنوان الفرعي (٠.٩ جم، ٤٧٪).

APCI (Multimode) m/z: 563 [M+H].

١٠

الخطوة (ج) :

N-{cis-4-[1-(3-benzylphenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3

(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

إلى محلول من :

N-{cis-4-[(2-[(3-benzylphenyl)amino]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl]amino}

١٥

cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

N,N-dimethylformamide (٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة (٠.٢١ ملي مول) في (٠.١١٦ جم،

تمت إضافة ١، ١ - carbonyldiimidazole (٠.١٦٧٢ جم، ١.٠٣ ملي مول) و ٦٠٪ وزن/وزن

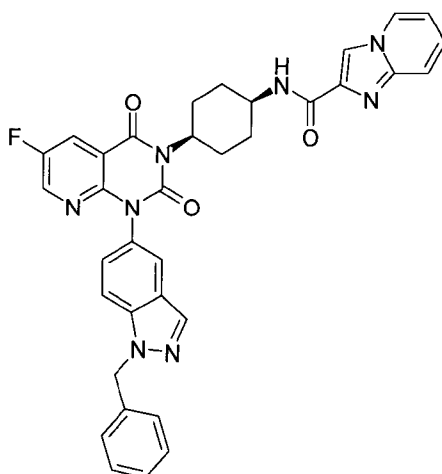
sodium hydride في زيت معدني (٠.٠٤١ جم، ١.٠٠٣ ملي مول). تم تسخين خليط التفاعل حتى ٧٠ مُم لمدة ٣٠ دقيقة قبل التبريد إلى درجة حرارة الغرفة وتم التبريد لمدة ١٦ ساعة أخرى. تم إخماد التفاعل بإضافة إلى الماء (٥٠ مل) حيث تم استخلاصه باستخدام ethyl acetate (٦ x ٥٠ مل). تم دمج الأطوار العضوية، وتجفيفها باستخدام sodium sulphate مائية وتركيزها للحصول على المنتج الخام في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت. ٥

تم تركيز المتبقي باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٠.٠٥١ جم، ٤٢%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.60 - 8.55 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.31 - 8.28 (1H, m), 7.43 (2H, t), 7.37 - 7.16 (10H, m), 6.98 (1H, m), 6.98 (1H, t), 4.88 - 4.79 (1H, m), 4.20 - 4.13 (1H, m), 4.00 (2H, s), 2.68 - 2.52 (2H, m), 2.04 - 1.95 (2H, m), 1.76 - 1.60 (4H, m). APCI (Multimode) m/z: 589 [M+H]

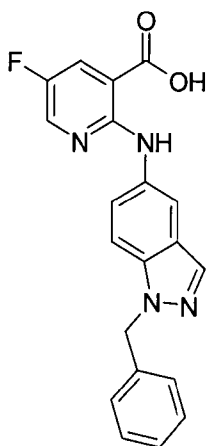
مثال رقم ٣٥

N-{cis-4-[1-(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



الخطوة (أ) :

2-[(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)amino]-5-fluoronicotinic acid



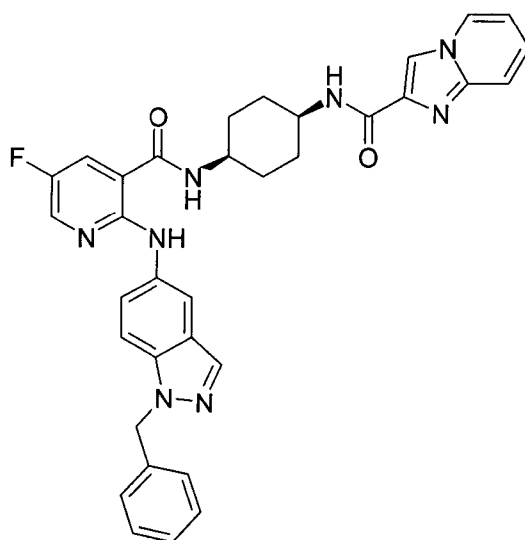
تمت إضافة :

- ٥ potassium carbonate، (٤.٥٦ ملي مول)، 1-Benzyl-1H-indazol-5-ylamine (١.٠١٨ جم، ٤.٥٦ ملي مول) و copper(I) bromide (٠.٣٧٨ جم، ٢.٧٤ ملي مول)، و copper (٠.٠١٥ جم، ٠.٢٣ ملي مول) و 2-chloro-5-fluoronicotinic acid (٠.٠٣٣ جم، ٠.٢٣ ملي مول) إلى محلول يتم تقيييه من حمض (٠.٢٣ ملي مول) في N,N-dimethylformamide (٥ مل). تم تسخين المحلول إلى ١٢٠ °C لمدة ساعة واحدة ثم تم تبريد الخليط التفاعل وتبخير الـ DMF. تمت إذابة الكتلة الصلبة الناتجة في ethyl acetate (٥٠ مل) و تم دمجها و تجفيفها باستخدام anhydrous sodium sulphate، وترشيحها وتركيزها في الفراغ للحصول على المنتج الخام في صورة مادة صلبة ذات لون أحمر - بني. تمت إعادة إذابة المنتج الخام في ethyl acetate (٥٠ مل)، وغسله ثلاث مرات باستخدام HCl (٥٠ مل) ثم مرة واحدة باستخدام محلول مائي مشبع من sodium hydrogencarbonate (٥٠ مل). الطبقة العضوية تم تجفيفها وتركيزها مرة أخرى للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة غشاء بني (٩٩ مجم، ١٢%).
- ١٠
- ١٥

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

الخطوة (ب) :

N-{cis-4-[(2-[(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)amino]-5-fluoropyridin-3-yl} carbonyl)amino] cyclohexyl} imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



٥

إلى :

2-[(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)amino]-5-fluoronicotinic acid (٢.٠٥ جم، ٣.٤ ملي مول) و

N-(cis-4-aminocyclohexyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (١.٠٧ جم، ٣.٤ ملي

مول) تمت إضافة acetonitrile (٢٠ مل) و Triethylamine (٢ مل، ١٤ ملي مول). تمت إضافة

2,4,6-Tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosorinan-2,4,6-trioxide (٢.٥ مل، ٤ ملي مول) ١٠

(٥٠% بالوزن، محلول في butyl acetate) قطرة قطرة خلال ١٥ دقيقة. وتم تقليب خليط التفاعل

عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ دقائق. عندئذ تم ترشيح المادة الصلبة الناتجة بالترشيح وغسلها

باستخدام الماء. تمت إضافة acetonitrile وتسخين المعلق، وتم تركه ليبرد وتم تجميع المادة الصلبة بالترشيح وتجفيفها للحصول على مركب العنوان الفرعي (١٩٩ مجم ١٠٪).

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

الخطوة (ج) :

N-{cis-4-[1-(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

إلى محلول من :

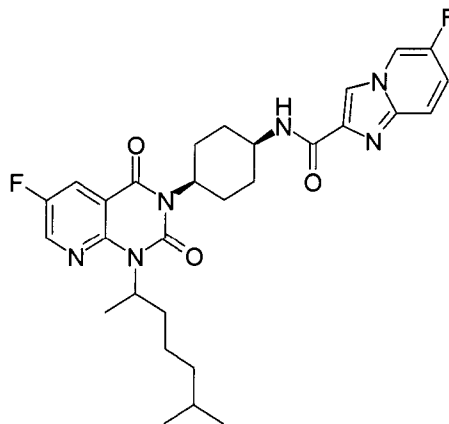
N-{cis-4-[(2-[(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)amino]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

- ١٠ (٠.١٢٢ جم، ٠.٢ ملي مول) في N,N-dimethylformamide (٣ مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة ١، ١ - carbonyldiimidazole (٠.١٦٤١ جم، ١.٠١ ملي مول) و ٦٠٪ وزن/وزن sodium hydride في زيت معدني (٠.٠٤٠٥ جم، ١.٠١ ملي مول). تم عندئذ تسخين خليط التفاعل إلى ٧٠ م لمدة ٣٠ دقيقة في قنينة عينة مغسولة ب nitrogen قبل التبريد إلى درجة حرارة الغرفة وتم التقليب لمدة ٤٨ ساعة أخرى. تم إخماد التفاعل بإضافته إلى محلول ملحي مركز (٥٠ مل)
- ١٥ واستخلصه باستخدام ethyl acetate (٦ x ٥٠ مل). تم غسل الطور العضوي مرة واحدة باستخدام الماء ثم تم تجفيفه باستخدام anhydrous sodium sulphate وتركيزه للحصول على المنتج الخام في صورة زيت برتقالي. تم تركيز المتبقي باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٠.٠٦٥ جم، ٥١٪).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*6) 8.70 (m, 1H), 8.58 - 8.50 (m, 2H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 6H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.87 (t, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 4H). APCI (Multimode) m/z: 629 [M+H]

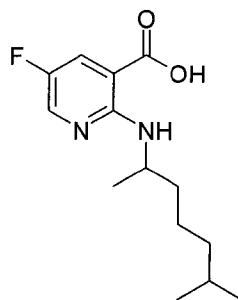
مثال رقم ٣٦ °

N-{cis-4-[1-(1,5-dimethylhexyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



الخطوة (أ) :

2-[(1,5-dimethylhexyl)amino]-5-fluoronicotinic acid



تمت إضافة 2-amino-6-methylheptane (٠.٥٨٩ جم، ٤.٥٦ ملي مول)، potassium carbonate

(٠.٣٧٨ جم، ٢.٧٤ ملي مول)، و copper (٠.٠١٥ جم، ٠.٢٣ ملي مول) و:

copper(I) bromide (٠.٠٣٣ جم، ٠.٢٣ ملي مول) إلى محلول يتم تقلبيه من

2-chloro-5-fluoronicotinic acid (٠.٤ جم، ٢.٢٨ ملي مول) في N,N-dimethylformamide (٥

مل). تم تسخين المحلول إلى ١٢٠ °م لمدة ساعتين. تم تبخير الـ DMF قبل المعالجة المائية.

تمت إذابة الكتلة الصلبة الناتجة في HCl ١ ع (٥٠ مل) وتم الإستخلاص ثلاث مرات في ethyl

acetate (٥٠ مل) حيث تم دمجها وتجفيفها باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزها

وترشيحها في الفراغ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة ذات لون برتقالي

باهت (٥٠٩ مجم، ٨١٪).

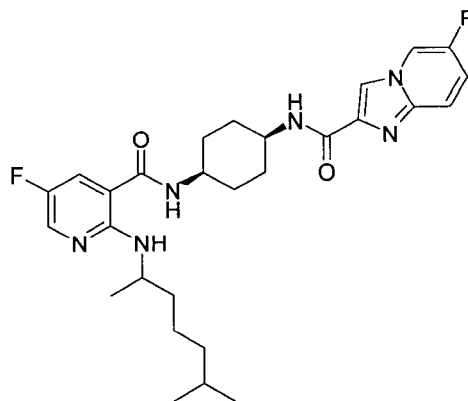
APCI (Multimode) m/z: 269 [M+H].

١٠

الخطوة (ب) :

N-{cis-4-[(2-[(1,5-dimethylhexyl)amino]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl)amino]

cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



إلى محلول من : 2-[(1,5-dimethylhexyl)amino]-5-fluoronicotinic acid (٠.١٥٣ جرام و
٠.٥٧ مليمول) و triethylamine (٠.٣٤٦ جرام و ٣.٤٢ مول) و

6-Fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (4-amino-cyclohexyl)-amide

(٠.١٩٦١ جرام و ٠.٥٧ مول و mono HCl adduct ٠.٦٣ مول) في acetonitrile (٠.٥
٥ مليتر)

تمت إضافة :

2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosorinan-2,4,6-trioxide

(٠.٢١٧٦ جرام ، ٠.٤٣٦ مل و ٥٠ % من محلول butyl acetate ، ٠.٢٢ مليمول) قطرة
قطرة. تم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٠ دقائق. عند درجة حرارة الغرفة ثم تم إخماده بإضافة الماء
١٠ (٥٠ مل) وتم غسل الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate (٣ x ٥٠ مل). تم الحصول على منتج
خام في صورة زيت أصفر تمت تنقيته باستخدام كروماتوجراف العمود الوميضي مع الفصل
التتابعي باستخدام :

1:1 ethyl acetate:petroleum ether - 5% methanol/ethyl acetate للحصول على مركب العنوان
الفرعي في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر (١١٥ مجم ، ٣٨ %).

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

الخطوة (ج) :

N-{cis-4-[1-(1,5-dimethylhexyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-
3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

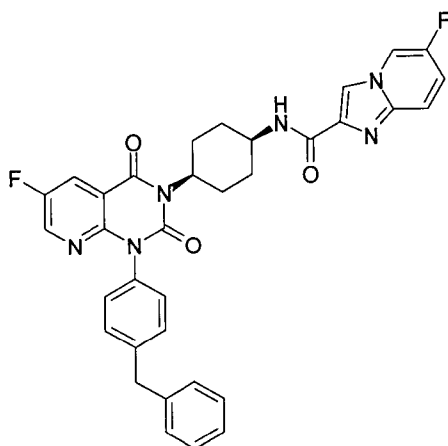
إلى محلول من :

N-{cis-4-[(2-[(1,5-dimethylhexyl)amino]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (0.106 g, 0.2 mmoles) in N,N-dimethylformamide (3 mL)

٥ عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة 1,1'-carbonyldiimidazole (٠.١٦٣٢ جم، ١ ملي مول) و ٦٠٪ وزن/ وزن sodium hydride في زيت معدني ١٥ (٠.٠٤٠ جم، ١ ملي مول). تم عندئذ تسخين خليط التفاعل إلى ٧٠ م لمدة ٣٠ دقيقة في قنينة عينة مغسولة ب nitrogen قبل التبريد إلى درجة حرارة الغرفة وتم التبريد لمدة ٤٨ ساعة أخرى. تم إخماد التفاعل بإضافة إلى محلول ملحي مركز (٥٠ مل) واستخلاصه باستخدام ethyl acetate (٣ x ٥٠ مل). تم عندئذ غسل الطبقات العضوية مرة أخرى باستخدام محلول ملحي مركز (٥٠ مل)، وتجفيفها باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزها وترشيحها في الفراغ للحصول على المنتج الخام في صورة زيت برتقالي. تم تركيز المتبقي باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس، للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٠.٠٤٢ جم، ٣٨٪).

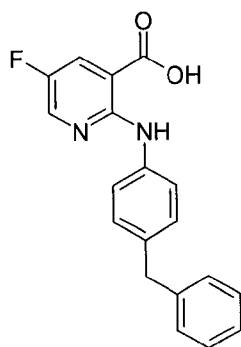
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.96 - 8.76 (m, 1H), 8.73 - 8.69 (m, 1H), 8.40 - 8.36 (1H, m), 8.22 - 8.15 (1H, m), 7.77 - 7.68 (2H, m), 7.48 - 7.41 (1H, m), 5.56 - 5.40 (1H, m), 4.92 - 4.80 (1H, m), 4.24 - 4.16 (1H, m), 2.69 - 2.58 (2H, m), 2.21 - 2.11 (1H, m), 2.05 - 1.97 25 (2H, m), 1.87 - 1.68 (2H, m), 1.62 - 1.54 (2H, m), 1.51 - 1.40 (5H, m), 1.27 - 1.07 (4H, m), 0.82 - 0.72 (6H, m) APCI (Multimode) m/z: 553 [M+H]

N-{cis-4-[1-(4-benzylphenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



٥ الخطوة (أ) :

2-[(4-benzylphenyl)amino]-5-fluoronicotinic acid



تمت إضافة 4-aminodiphenylmethane (٠.٨٣٥ جم، ٤.٥٦ ملي مول)، potassium carbonate

(٠.٣٧٨ جم، ٢.٧٤ ملي مول)، و copper (٠.٠١٥ جم، ٠.٢٣ ملي مول)

١٠ و copper(I) bromide (٠.٠٣٣ جم، ٠.٢٣ ملي مول) إلى محلول يتم تقليبه من

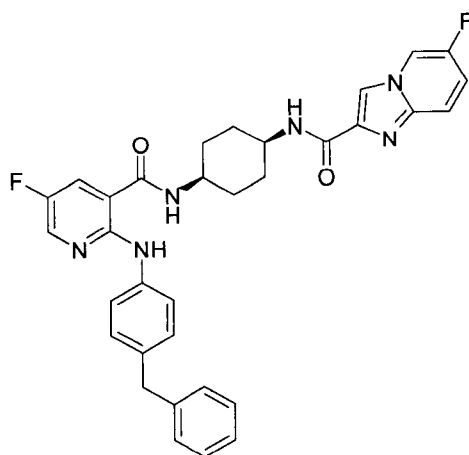
٥) N,N-dimethylformamide في 2-chloro-5-fluoronicotinic acid (٠.٤ جم، ٢.٢٨ ملي مول)

مل). تم تسخين المحلول إلى ١٢٠ م° لمدة ساعتين ثم تم تبخير الـ DMF قبل المعالجة المائية. تمت إذابة الكتلة الصلبة الناتجة في ١ HCl ع (٥٠ مل) وتم الإستخلاص ثلاث مرات في ethyl acetate (٥٠ مل) ثم تم دمجها وتجفيفها باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزها وترشيحها في الفراغ للحصول على المنتج الخام كمادة صلبة ذات لون بني. تمت إعادة إذابة المنتج الخام في ethyl acetate (٥٠ مل)، وغسلها ثلاث مرات باستخدام ١ HCl ع (٥٠ مل) ثم مرة واحدة باستخدام محلول مائي مشبع من sodium bicarbonate (٥٠ مل). الطبقة العضوية تم تجفيفها وتركيزها مرة أخرى للحصول على مركب العنوان الفرعي كمادة صلبة ذات لون بني (٦٠٣ مجم، ٨٢٪).

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

١٠ الخطوة (ب) :

N-{cis-4-[(2-[(4-benzylphenyl)amino]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



إلى مُعلَّق من 2-[(4-benzylphenyl)amino]-5-fluoronicotinic acid (٠.١٨٤ جم، ٠.٥٧ ملي مول) Triethylamine (٠.٣٤٦ جم، ٣.٤٢ ملي مول) و:

6-Fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (4-amino-cyclohexyl)-amide

(٠.١٩٦١ جم، مركب إضافة أحادي لـ HCl، ٠.٦٣ ملي مول) في acetonitrile (١ مل) تمت إضافة: ٥

2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosorinan-2,4,6-trioxide (٠.٢١٧٦ جم، ٠.٤٣٦ مل،

٥٠٪ بالوزن، محلول في butyl acetate، ٠.٦٨ ملي مول) قطرة قطرة. تم تقليب خليط التفاعل

لمدة ٣٠ دقيقة. عند درجة حرارة الغرفة ثم تم التخلص من acetonitrile في الفراغ، وتجزئة المتبقي

بين ethyl acetate والماء (٥٠ مل لكل منهما). تم غسل الطبقة المائية باستخدام المزيد من ethyl

acetate (٢ x ٥٠ مل) ثم تم دمج الأطوار العضوية وتجفيفها باستخدام ١٠

anhydrous sodium sulphate للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة زيت برتقالي (٢٢٢

مجم، ٦٧٪).

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

الخطوة (ج) :

N- δ -4-[1-(4-benzylphenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-

3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

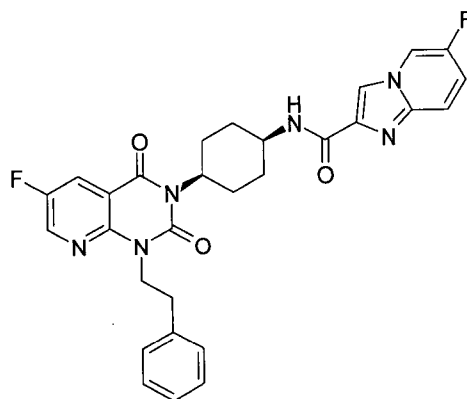
إلى محلول من:

N-{cis-4-[(2-[(4-benzylphenyl)amino]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl)amino]
cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٢١ جم، ٠.٣٦ ملي مول) في N,N-dimethylformamide (٥ مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة 1,1'-carbonyldiimidazole (٠.٢٩٣٥ جم، ١.٨١ ملي مول) و sodium hydride في زيت معدني (٦٠٪ وزن/وزن، ٠.٠٧٢٤ جم، ١.٨١ ملي مول). تم عندئذ تسخين خليط التفاعل إلى ٧٠ °م لمدة ٣٠ دقيقة في قنينة عينة مغسولة بنitrogen قبل التبريد إلى درجة حرارة الغرفة وتم التقليب لمدة ١٦ ساعة. تم إخماد التفاعل بإضافة إلى محلول ملحي مركز (٥٠ مل) واستخلاصه باستخدام ethyl acetate (٣ x ٥٠ مل). تم غسل الطبقات العضوية المندمجة باستخدام الماء (٥٠ مل)، وتجفيفها باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزها وترشيحها في الفراغ للحصول على كمية قليلة جدا من المادة، لا تحتوي على المنتج المطلوب. أثبت تحليل LC أن المنتج قد تبقى مع الطبقة المائية، في صورة معلق. تم ترشيح هذا المعلق وتم غسل الرشيح ذي اللون البني الفاتح باستخدام كمية وافرة من الماء منزوع الأيونات. تمت تنقية هذه المادة باستخدام HPLC ذي طور معكوس للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت (٥٧ مجم، ٢٧٪).

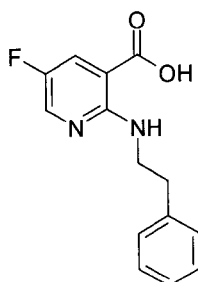
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.86 (1H, m), 8.55 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.29 (1H, m), 7.80 - 7.74 (2H, m), 7.54 (1H, m), 7.39 - 7.20 (10H, m), 4.84 (1H, t), 4.18 (1H, s), 4.01 (2H, s), 2.65 - 2.52 (2H, m), 2.04 - 1.96 (2H, m), 1.76 - 1.57 (4H, m). APCI (Multimode)
m/z: 607 [M+H]

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-(2-phenylethyl)-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



٥ الخطوة (أ) :

5-fluoro-2-[(2-phenylethyl)amino]nicotinic acid



تمت إضافة:

2-Phenylethylamine (0.551 g, 4.56 mmoles), potassium carbonate

١٠ copper (0.015 جم، 0.23 ملي مول) و copper(I) bromide (0.033 جم، 0.23 ملي

مول) إلى محلول يتم تقليبه من 2-chloro-5-fluoronicotinic (0.4 جم، 2.28 ملي مول) في

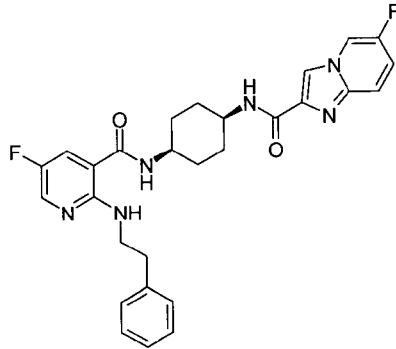
N,N-dimethylformamide (٥ مل). تم تسخين المحلول إلى ١٢٠ م لمدة ساعة واحدة. تم إخماد

خليط التفاعل بإضافته إلى HCl ١ ع (٥٠ مل) وتم الإستخلاص ثلاث مرات في ethyl acetate (٥٠ مل) ثم تم دمجه وتجفيفه باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزه وترشيحه في الفراغ للحصول على المنتج الخام في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر. تمت إعادة معالجة التفاعل بإعادة إذابته في ethyl acetate (٥٠ مل) مع الغسل تتابعياً باستخدام HCl ١ ع (٣) ٥٠x (مل) ومحلول مائي مركز من sodium hydrogencarbonate. تم تجفيف الطور العضوي باستخدام anhydrous sodium sulphate وتركيزه للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة زيت ذي لون أصفر باهت (٢٣٦ مجم، ٤٠٪).

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

الخطوة (ب):

6-fluoro-N-{cis-4-[(5-fluoro-2-[(2-phenylethyl)amino]pyridin-3-yl}carbonyl)amino]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



إلى مُعلَّق من 5-fluoro-2-[(2-phenylethyl)amino]nicotinic acid (٠.١٨٤ جم، ٠.٥٧ ملي مول)

Triethylamine (٠.٤٢٩ جم، ٠.٥٩١ مل، ٣.٤٢ ملي مول) و:

6-Fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (4-amino-cyclohexyl)-amide

(٠.٢٤٣٢ جم، مركب إضافة أحادي لـ HCl، ٠.٦٢ ملي مول) في acetonitrile (١ مل) تمت

إضافة 2,4,6-triisopropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinane-2,4,6-trioxide (٠.٢٧٠ جم، ٠.٥٤

مل، ٥٠٪ بالوزن، محلول في butyl acetate، ٠.٦٨٤ ملي مول) قطرة قطرة. تم تقليب خليط

التفاعل لمدة ٦٠ دقيقة. عند درجة حرارة الغرفة قبل التخلص من acetonitrile في الفراغ وتجزئة

المتبقي بين ethyl acetate والماء (٥٠ مل لكل منهما). تم غسل الطبقة المائية باستخدام المزيد من

ethyl acetate (٥٠ x ٢ مل) ثم تم دمج الأطوار العضوية وتجفيفها باستخدام anhydrous sodium

sulphate للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة زيت أصفر (٢٥٣ مجم، ٦٩٪)، تم

استخدامه في الخطوة التالية بدون المزيد من التنقية.

١٠ الخطوة (ج) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-(2-phenylethyl)-1,4-dihydropyrido[2,3-d]

pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

إلى محلول من:

6-fluoro-N-{cis-4-[(5-fluoro-2-[(2-phenylethyl)amino]pyridin-3-yl)carbonyl]amino}

cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٢٥ جم، ٠.٤٨ ملي مول) في N,N-dimethylformamide (٣ مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت

إضافة 1,1'-carbonyldiimidazole (٠.١٦٣ جم، ٢.٤١ ملي مول) و sodium hydride في زيت

معدني (٦٠٪ وزن/وزن، ١٠.٤٠ جم، ٢.٤١ ملي مول). تم عندئذ تسخين خليط التفاعل إلى

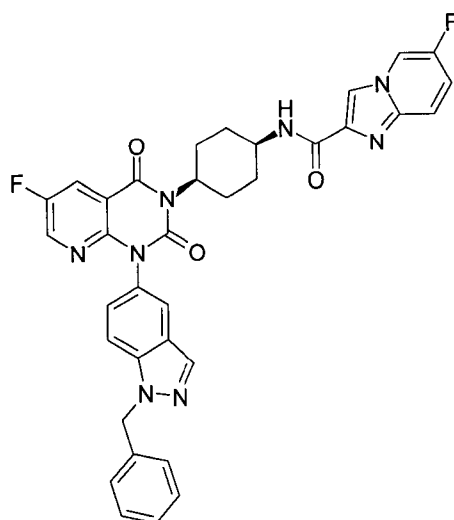
٧٠ م لمدة ٣٠ دقيقة قبل التبريد إلى درجة حرارة الغرفة وتم التبريد لمدة ٤٨ ساعة أخرى. تم

إخماد التفاعل بإضافة إلى محلول ملحي مركز (٥٠ مل) واستخلاصه باستخدام ethyl acetate (٣) (٥٠x مل). الطبقات العضوية تم عندئذ غسلها مرتين باستخدام محلول ملحي مركز (٥٠ مل) وتجفيفها باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزها وترشيحها في الفراغ للحصول على المنتج الخام في صورة زيت أصفر. تمت تنقية هذه المادة باستخدام HPLC ذي طور معكوس للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٧٢ مجم، ٢٧٪).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) 8.91 - 8.86 (1H, m), 8.81 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.29 - 8.24 (1H, m), 7.88 - 7.79 (2H, m), 7.60 - 7.53 (1H, m), 7.33 - 7.19 (5H, m), 4.84 (1H, t), 4.47 - 4.39 (2H, m), 4.20 (1H, s), 2.94 (2H, t), 2.66 - 2.54 (2H, m), 2.05 - 1.98 (2H, m), 1.77 - 1.51 (4H, m). APCI (Multimode) m/z: 545 [M+H]

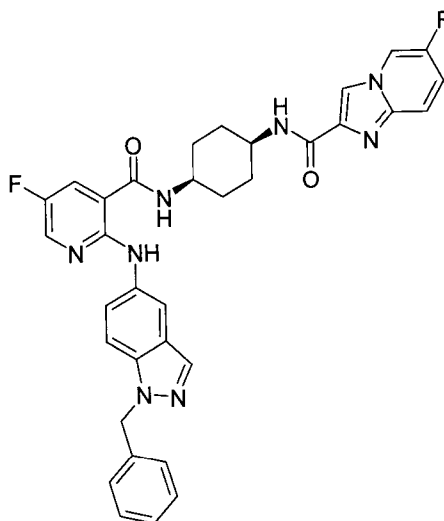
١٠ مثال رقم ٣٩

N-{cis-4-[1-(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



الخطوة (أ) :

N-{cis-4-[(2-[(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)amino]-5-fluoropyridin-3-yl) carbonyl)amino] cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



إلى مُعلَّق من 2-[(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)amino]-5-fluoronicotinic acid (٠.١٠٤ جم، ٠.٢٩ ملي مول)، Triethylamine (٠.١٧٤ جم، ٠.٢٤ مل، ١.٧٢ ملي مول) و:

6-Fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (4-amino-cyclohexyl)-amide

٠.٠٩٩ جم، مركب إضافة أحادي لـ HCl، ٠.٣٢ ملي مول) في acetonitrile (١ مل) تمت إضافة

٥٠ مل، ٠.٢١٩ جم، 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosorinan-2,4,6-trioxide

% بالوزن، محلول في butyl acetate، ٠.٣٤ ملي مول) قطرة قطرة. تم تقليب خليط التفاعل لمدة

٦٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة ثم تم التخلص من acetonitrile في الفراغ وتجزئة المتبقي بين

ethyl acetate والماء (٥٠ مل من كل منهما). تم غسل الطبقة المائية باستخدام المزيد من ethyl

acetate (٥٠ x ٢ مل) ثم تم دمج وتجفيف الطور العضوي باستخدام anhydrous sodium

sulphate للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة رغوة ذات لون بني (١٧٥ مجم، ٩٨%).

APCI (Multimode) m/z: 621 [M+H].

الخطوة (ب) :

N-{cis-4-[1-(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

إلى محلول من:

N-{cis-4-[(2-[(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)amino]-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl]amino]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠ (٠.١٦٢ جم، ٠.٢٦ ملي مول) في N,N-dimethylformamide (٣ مل) عند درجة حرارة الغرفة

تمت إضافة 1,1'-carbonyldiimidazole (٠.١٦٣ جم، ١.٣١ ملي مول) و sodium hydride في

زيت معدني (٦٠٪ وزن/وزن، ٠.٠٤٠ جم، ١.٣١ ملي مول). تم عندئذ تسخين خليط التفاعل إلى

٧٠ م° لمدة ٣٠ دقيقة قبل التبريد إلى درجة حرارة الغرفة وتم التبريد لمدة ٤٨ ساعة أخرى. تم

إخماد التفاعل بإضافة إلى محلول ملحي مركز (٥٠ مل) واستخلاصه باستخدام ethyl acetate (٣

٥٠x مل). الطبقات العضوية تم عندئذ غسلها مرتين باستخدام محلول ملحي مركز (٥٠ مل)

وتجفيفها باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزها وترشيحها في الفراغ للحصول على

المنتج الخام في صورة زيت أحمر. تمت تنقية هذه المادة باستخدام HPLC ذي طور معكوس

١٥ للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة ذات لون بني (٣١ مجم، ١٨٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.85 - 8.82 (1H, m), 8.53 - 8.50 (1H, m), 8.43 (1H, s),

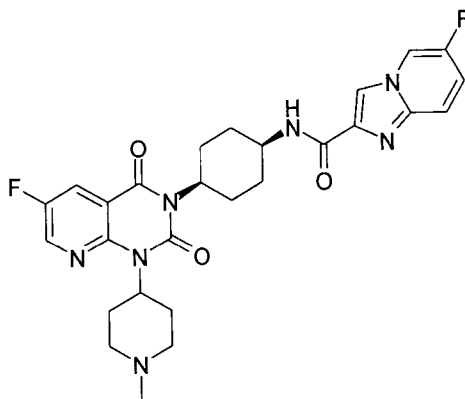
20 8.33 - 8.29 (1H, m), 8.17 (1H, d), 7.83 - 7.71 (4H, m), 7.53 - 7.46 (1H, m), 7.37 -

7.25 (6H, m), 5.71 (2H, s), 4.92 - 4.82 (1H, m), 4.19 - 4.12 (1H, m), 2.65 - 2.54 (2H, m),

2.05 - 1.97 (2H, m), 1.77 - 1.60 (4H, m). APCI (Multimode) m/z: 647 [M+H]

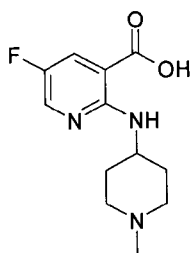
مثال رقم ٤٠

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



٥ الخطوة (أ) :

5-fluoro-2-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]nicotinic acid



تمت إضافة :

potassium carbonate، (ملي مول) ٢.٢٨، جم، ٠.٢٦٠٢) 4-amino-N-methylpiperidine

copper(I) bromide و (ملي مول) ٢.٧٤، جم، ٠.٣٧٨) ١٠ copper و (ملي مول) ٠.٢٣، جم، ٠.٠١٥)

2-chloro-5-fluoronicotinic acid من ٠.٢٣، جم، ٠.٠٣٣) إلى محلول يتم تقليبه من

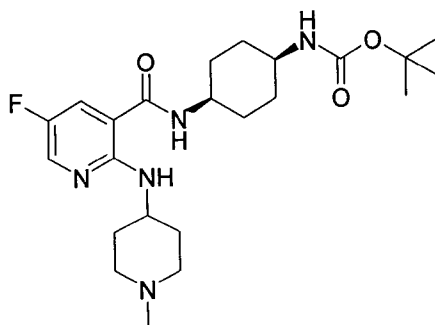
١-methyl-2-pyrrolidinone (٥ مل). تم تسخين المحلول إلى (ملي مول) ٤.٥٦، جم، ٠.٤)

١٢٠ مُم لمدة ٣ ساعات ثم تُترك ليبرد مع التقليل لمدة ٤٨ ساعة، قبل إدخاله مباشرة إلى عمود SCX. تم غسل العمود باستخدام ٢٠٠ مل methanol ثم تم إجراء الفصل التتابعي باستخدام ١٠٠ مل من خليط ٣:٥ ع methanol / ammonia للحصول على المنتج الخام في صورة زيت أصفر. تمت إذابة هذه المادة في methanol (٢٥ مل)، ووضعها في راتنج PE-AX (٤ مل)، وغسلها باستخدام methanol وفصلها تتابعياً باستخدام ١٠٪ acetic acid في methanol (٥٠ مل). تم تركيز الطبقة الحمضية للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (١٠٠ مجم، ١٧٪).

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

الخطوة (ب) :

tert-butyl { cis-4-[(5-fluoro-2-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]cyclohexyl} carbamate



إلى مُعلَق من 5-fluoro-2-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]nicotinic acid (٠.١ جم، ٠.٤٠

ملي مول)، Triethylamine (٠.١٢٠ جم، ٠.١٦٥ مل، ١.١٩ ملي مول) و:

(4-Amino-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester (٠.١٠٢ جم، ٠.٤٧ ملي مول) في ١٥

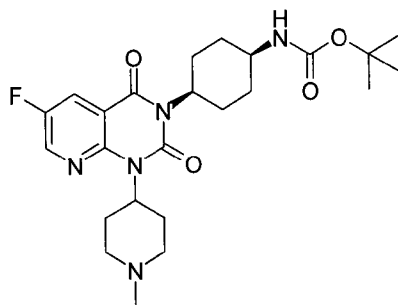
acetonitrile (٠.٥ مل) تمت إضافة:

2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosorinan-2,4,6-trioxide (٠.١٥١ جم، ٠.٣٠١٩ مل، ٥٠٪، محلول في butyl acetate، ٠.٤٧ ملي مول) قطرة قطرة. تم تقليب خليط التفاعل لمدة ٦٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة وبعد ذلك تمت إضافة كمية إضافية من Triethylamine وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم إخماد التفاعل بإضافة الماء (٥٠ مل) وتم استخلاصه باستخدام ethyl acetate (٣ x ٥٠ مل) حيث تم تجفيفه وتركيزه في الفراغ. تمت تنقية المتبقي باستخدام كروماتوجراف العمود الومضي مع الفصل التتابعي باستخدام ٥٪ methanol في DCM للحصول على مركب العنوان في صورة زيت أصفر (٥٣ مجم، ٣٠٪).

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

الخطوة (ج) :

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



إلى محلول من :

tert-butyl {cis-4-[(5-fluoro-2-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]pyridin-3-yl)carbonyl]aminocyclohexyl} carbamate

(٠.٠٥٨ جم، ٠.١٣ ملي مول) في N,N-dimethylformamide (١ مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة 1,1'-carbonyldiimidazole (٠.١٠٥ جم، ٠.٦٥ ملي مول) و sodium hydride في زيت معدني (٦٠٪ وزن/وزن، ٠.٠٢٦ جم، ٠.٦٥ ملي مول). تم عندئذ تسخين خليط التفاعل إلى ٧٠ °م لمدة ٣٠ دقيقة قبل التبريد إلى درجة حرارة الغرفة وتم التبريد لمدة ٤٨ ساعة أخرى. تم إخماد التفاعل بإضافة إلى محلول ملحي مركز (٥٠ مل) واستخلاصه باستخدام ethyl acetate (٣ x ٥٠ مل). الطبقات العضوية تم عندئذ غسلها مرتين أخريين باستخدام محلول ملحي مركز (٥٠ مل) وتجفيفها باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزها وترشيحها في الفراغ للحصول على المنتج الخام في صورة زيت أصفر. تمت تنقية المتبقي باستخدام كروماتوجراف العمود الوميسي مع الفصل التتابعي باستخدام ٥٪ methanol في DCM للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة زيت أصفر (٤٥ مجم، ٧٧٪).

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

الخطوة (ج) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

تم تعليق:

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-
d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

(٠.٠٤٥ جم، ٠.٠٠٩ ملي مول) في ٤ مولار HCl/Dioxane (٠.٥ مل، ٢ ملي مول) لمدة ٣٠ دقيقة. عندئذ تم تركيز المحلول في الفراغ، وإذابته في N,N-dimethylformamide (٠.٥ مل) وتمت إضافته قطرة قطرة (خلال ١٠ دقائق) إلى خليط سبق تقليبه من :

6-Fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٠.٠١٧ جم، ٠.٠٩٥ ملي مول)،
N,N-diisopropylethylamine (٠.٠٣٤ جم، ٠.٣٨ ملي مول) و-٢٠O

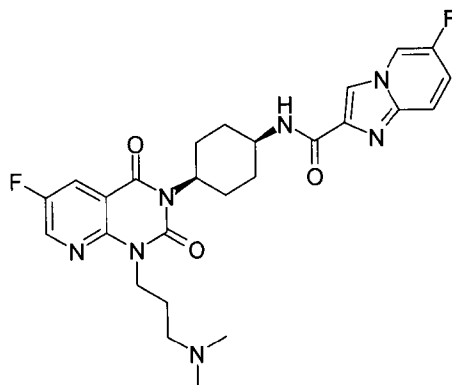
(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

(٠.٠٣٦ جم، ٠.٠٩٥ ملي مول) في N,N-dimethylformamide جاف (١ مل). تم ترك المحلول تحت التقليب طول الليل طول الليل ثم تمت معالجته بين ethyl acetate والماء (٣ x ٥٠ مل، ٥٠ مل). تم تجفيف الطبقات العضوية (magnesium sulphate) وتركيزها في الفراغ وتم تركيز المتبقي باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس للحصول على العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٦ مجم، ١٢٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.86 - 8.74 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.28 - 8.21 (1H, m), 7.88 - 7.80 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.53 - 7.45 (1H, m), 5.24 - 5.13 (1H, m), 4.90 - 4.78 (1H, m), 2.92 - 2.70 (4H, m), 2.69 - 2.53 (2H, m), 2.03 - 1.93 (4H, m), 1.71 (2H, t), 1.57 (4H, d), 2.20 (3H, s). APCI (Multimode) m/z: 538 [M+H].

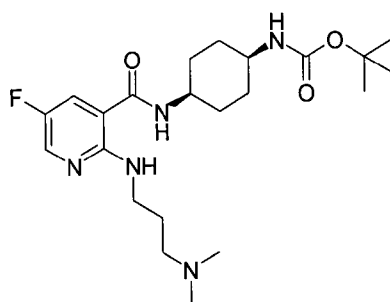
مثال رقم ٤١

N-{cis-4-[1-[3-(dimethylamino)propyl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



الخطوة (أ) :

2-[[3-(dimethylamino)propyl]amino]-5-fluoronicotinic acid



تمت إضافة: ٥

potassium carbonate، (٢.٢٨ ملي مول)، 3-dimethylaminopropylamine (٠.٢٣٣ جم، ٢.٢٨ ملي مول)، copper(I) bromide و (٠.٢٣ ملي مول) و copper (٠.٠١٥ جم، ٠.٢٣ ملي مول)، و (٢.٧٤ ملي مول)، و (٠.٣٧٨ جم، ٢.٧٤ ملي مول)، و (٠.٢٣ ملي مول) تمت إضافة إلى محلول يتم تقييده من :

٥) N,N-dimethylformamide في (٤.٥٦ ملي مول) 2-chloro-5-fluoronicotinic acid (٠.٠٤ جم، ٤.٥٦ ملي مول)

١٠ مل). تم تسخين المحلول إلى ١٢٠ م لمدة ساعتين، ثم تم تبريده وتجزئته بين ethyl acetate (٥٠ مل)

٥٠ مل) والماء (٥٠ مل). تم تجفيف الطبقة العضوية، وتركيزها، وإذابتها في methanol (٥٠ مل)

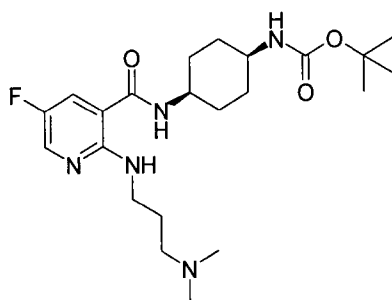
ووضعها في عمود SCX ٢٠ جم مع الغسل بالمزيد من methanol (١٠٠ مل) ومع الفصل

التتابعي باستخدام ammonia ٣.٥ ع في methanol للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة زيت بني بعد تركيزه (٤٢٣ مجم، ٧٧٪).

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

الخطوة (ب) :

tert-butyl (cis-4-{{(2-{{3-(dimethylamino)propyl}amino}-5-fluoropyridin-3-yl)carbonyl} amino} cyclohexyl)carbamate



إلى مُعلَّق من:

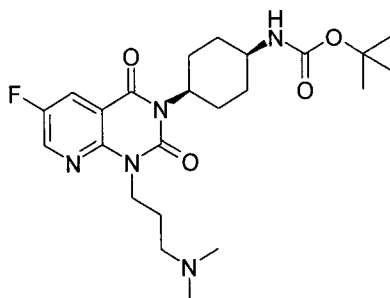
2-{{3-(dimethylamino)propyl}amino}-5-fluoronicotinic acid (٠.٤٢٣ جم، ١.٧٥ ملي مول)، Triethylamine (١.٤٧ مل، ١٠.٥٢ ملي مول) و (4-Amino-cyclohexyl) carbamic acid tert-butyl ester (٠.٤٥١ جم، ٢.٥١ ملي مول) في acetonitrile (٢ مل) تمت إضافة 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosorinan-2,4,6-trioxide (٠.٦٦٩ جم، ١.٣٤ مل، ٥٠٪ بالوزن، محلول في butyl acetate، ٢.٥١ ملي مول) قطرة قطرة. تم تقليب خليط التفاعل لمدة ٦٠ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة ثم تمت إضافة مكافئ آخر من 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosorinan-2,4,6-trioxide (٠.٦٦٩ جم، ١.٣٤ مل، ٥٠٪ بالوزن، محلول في butyl acetate، ٢.٥١ ملي مول) وتم تقليب الخليط طول الليل. تمت عندئذ

تجزئة خليط التفاعل بين ethyl acetate (٣ x ٥٠ مل) والماء (٥٠ مل) للحصول على المنتج الخام في صورة زيت أحمر. تمت تنقية المتبقي باستخدام كروماتوجراف العمود الوميسي مع الفصل التتابعي باستخدام ٥% - ١٠% methanol في DCM للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة زيت برتقالي (٣٢٠ مجم، ٤١%).

APCI (Multimode) m/z: 438

الخطوة (ج):

tert-butyl {cis-4-[1-[3-(dimethylamino)propyl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



١٠ إلى محلول من:

tert-butyl (cis-4-[(2-[[3-(dimethylamino)propyl]amino]-5-fluoropyridin-3-yl)
carbonyl] amino} cyclohexyl) carbamate

(٠.٢٢٩ جم، ٠.٥٢٣ ملي مول) في N,N-dimethylformamide (٣ مل) عند درجة حرارة الغرفة

تمت إضافة 1,1'-carbonyldiimidazole (٠.٤٠١ جم، ٢.٦٢ ملي مول)

١٥ و sodium hydride في زيت معدني (٦٠٪ وزن/وزن، ٠.٠٩٩ جم، ٢.٦٢ ملي مول). تم عندئذ

تسخين خليط التفاعل إلى ٧٠ م° لمدة ٣٠ دقيقة قبل التبريد إلى درجة حرارة الغرفة وتم التبريد لمدة ٤٨ ساعة أخرى. تم إخماد التفاعل بإضافة إلى محلول ملحي مركز (٥٠ مل) واستخلاصه باستخدام ethyl acetate (٣ x ٥٠ مل). الطبقات العضوية تم عندئذ غسلها مرتين باستخدام محلول ملحي مركز (٥٠ مل) وتجفيفها باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزها وترشيحها في الفراغ للحصول على المنتج الخام في صورة زيت أصفر. تمت تنقية المتبقي باستخدام كروماتوجراف العمود الوميسي مع الفصل التتابعي باستخدام ٥ % methanol /DCM للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة زيت أصفر (١٥٦ مجم، ٦٤%).

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

الخطوة (د) :

N-{dis-4-[1-[3-(dimethylamino)propyl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

تم تعليق:

{4-[1-(3-Dimethylamino-propyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-3-yl]-cyclohexyl}-carbamic acid tert-butyl ester

(٠.٠٨٢ جم، ٠.١٧٧ ملي مول) في ٤ مولار HCl/Dioxane (١ مل، ٢ ملي مول) لمدة ٣٠ دقيقة ثم تم تركيزه في الفراغ، وإذابته في N,N-dimethylformamide (١ مل) وإضافته قطرة قطرة (خلال ١٠ دقائق) إلى محلول يتم تقيليه من:

6-Fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٠.١٧٧ ملي مول، ٠.٠٣٢ جم)،

N,N-diisopropylethylamine (٠.٠٦٩ جم، ٠.٧١ ملي مول) و:

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

(٠.٠٦٧ جم، ٠.٧١ ملي مول) في N,N-dimethylformamide جاف (١ مل). تُرك المحلول الناتج

تحت التقليب طول الليل ثم تمت معالجته بين ethyl acetate (٣ x ٥٠ مل) والماء (٥٠ مل). تم

تركيز المتبقي باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس للحصول على مركب العنوان في صورة مادة

صلبة عديمة اللون (٢٠ مجم، ٢٢٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.83 - 8.78 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.28 - 8.22 (1H, m),

7.82 - 7.70 (2H, m), 7.53 - 7.46 (1H, m), 4.85 (1H, t), 4.28 - 4.13 (3H, m), 2.69 - 2.52

(2H, m), 2.30 (2H, t), 2.12 (6H, s), 2.03 - 1.96 (2H, m), 1.82 - 1.66 (4H, m), 1.62 - 1.53

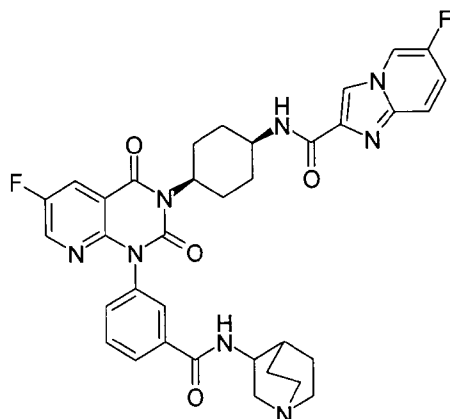
(2H, m). APCI (Multimode) m/z: 526 [M+H].

مثال رقم ٤٢

N-{cis-4-[1-{3-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)carbonyl]phenyl}-6-fluoro-2,4-dioxo

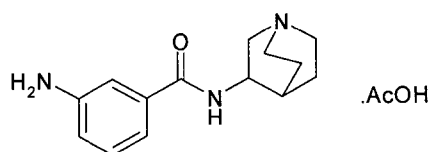
-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]

pyridine-2-carboxamide.



الخطوة (أ) :

3-amino-N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylbenzamide acetate salt



تمت إذابة : ٥

(١٠ جم، ٠.٠٦٧ ملي مول) في الماء (٢٠ مل) 3-Aminoquinclidine dihydrochloride (±) وتبريده حتى صفرم وتمت إضافة sodium hydroxide (٨ جم، ٠.٢٢ ملي مول) ببطء. محلول من 3-nitrobenzoyl chloride (١١ جم، ٠.٠٧ ملي مول) في acetonitrile جاف (٢٠ مل) عندئذ تمت إضافة على هيئة أجزاء كل منها ١ مل خلال فترة ١٠ دقائق. تُرك المحلول تحت القليب لمدة ٢٠ دقيقة ثم تم تخفيفه بالماء (٥٠ مل) واستخلصه في chloroform (٣ x ٢٥ مل). تم عندئذ غسل الطبقة العضوية باستخدام محلول sodium carbonate (رقم hydrogen ي ١٠.٥) وتركيزها للحصول على المنتج الخام، والذي تم عندئذ سحنه في ether (١٠٠ مل) للحصول على-N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-3-nitrobenzamide في صورة مادة صلبة متبلرة عديمة اللون (١.٢ جم، ٧٤٪). تم استخدام هذه المادة في الخطوة التالية بدون المزيد من التنقية.

تمت إذابة 3-amino-N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylbenzamide acetate salt (١١ جم، ٠.٤٥ ملي مول) في ethanol (١٥٠ مل) وهدرجته عند درجة حرارة الغرفة وعند ضغط hydrogen قدره ٥ بار.

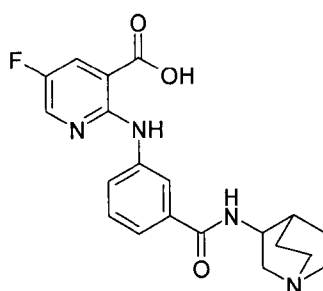
بعد ٨ ساعات تمت إضافة acetic acid ثلجي إلى المعلق الذي تكوّن وتمت إعادة هدرجة الخليط عند ضغط hydrogen قدره ٣ بار لمدة ١٨ ساعة. تم ترشيح الخليط وتركيز الرشيح في الفراغ للحصول على مادة زيتية كمنتج خام.

تم سحن هذه المادة باستخدام ٢ : ١ isohexane / ether ثم بالisohexane فقط لمدة ١٨ ساعة. تم عزل مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (١٠.٣ جم، ٩٩٪).

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, DMSO-*d*6) 8.09 (1H, d), 7.10 - 6.94 (3H, m), 6.67 (1H, ddd), 5.39 - 5.03 (2H, m), 3.93 (1H, d), 3.93 (1H, d), 3.15 - 3.04 (1H, m), 2.96 - 2.84 (1H, m), 1.95 - 1.73 (5H, m), 1.72 - 1.50 (3H, m), 1.43 - 1.21 (1H, m).

الخطوة (ب) :

2-((3-aminocarbonyl)phenyl)amino)-5-fluoronicotinic acid



تم تحضير هذا المركب من: 2-chloro-5-fluoronicotinic acid (٠.٤ جم) و:

3-amino-N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylbenzamide بطريقة شبيهة بتلك المشروحة في مثال رقم

٤١ الخطوة (أ) للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة ذات لون أبيض ضارب

إلى الصفرة (٠.١٥ جم، ١٧٪).

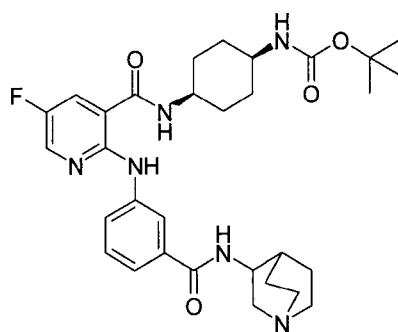
APCI (Multimode) m/z: 385 [M+H].

٥

الخطوة (ج) :

tert-butyl [cis-4-({[2-({3-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)carbonyl]phenyl}amino)-

5-fluoropyridin-3-yl]carbonyl}amino)cyclohexyl]carbamate



تم تحضير هذا المركب من: ١٥

2-({3-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)carbonyl]phenyl}amino)-5-fluoronicotinic

acid

(٠.١٥ جم) بطريقة شبيهة بتلك المشروحة في مثال رقم ٤١ الخطوة (ب) للحصول على مركب

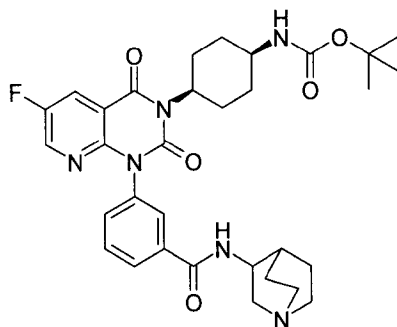
العنوان الفرعي في صورة زيت أصفر (٠.١٦٧ جم، ٧٣٪).

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

١٥

الخطوة (د) :

tert-butyl {cis-4-[1-{3-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)carbonyl]phenyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تم تحضير هذا المركب من: ٥

tert-butyl [cis-4-({[2-({3-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)carbonyl]phenyl}amino)-5-fluoropyridin-3-yl]carbonyl}amino)cyclohexyl]carbamate

(٠.١٦٧ جم) بطريقة شبيهة بتلك المشروحة في مثال رقم ٤١ الخطوة (ج) للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة زيت أصفر (٠.١٣٤ جم، ٧٨٪).

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

١٠

الخطوة (هـ) :

N-{cis-4-[1-{3-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)carbonyl]phenyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

تم تعليق :

tert-butyl {cis-4-[1-{3-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino)carbonyl]phenyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٠.٠٨٦ جم، ٠.١٤ ملي مول) في ٤ مولار HCl/Dioxane (١ مل، ٢ ملي مول) لفترة ٣٠ دقيقة.

ثم تم تركيزه في الفراغ، وإذابته في N,N-dimethylformamide (١ مل) وإضافته قطرة قطرة خلال ١٠ دقائق) إلى خليط يتم تقلبيه من حمض:

6-Fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٠.٠٢٦ جم، ٠.١٤ ملي مول)،

N,N-diisopropylethylamine (٠.٠٩٨ مل، ٠.٥٧ ملي مول) و

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

(٠.٠٥٤ جم، ٠.١٤ ملي مول) في N,N-dimethylformamide جاف (١ مل). تُرك المحلول الناتج

تحت التقليب طول الليل ثم تمت معالجته بين ethyl acetate والماء (٣ x ٥٠ مل)

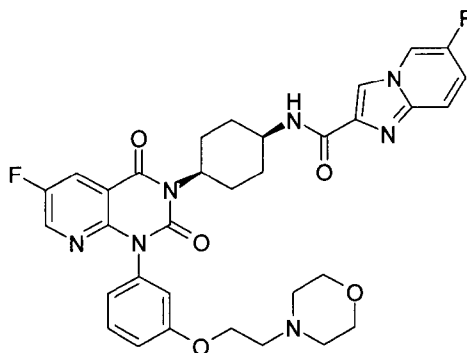
والماء (٥٠ مل). تم تركيز المتبقي باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس للحصول على مركب

العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (١٠ مجم، ١١٪)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.84 - 8.76 (3H, m), 8.39 (1H, s), 8.25 (1H, dd), 7.83 - 7.70^١(3H, m), 7.55 - 7.45 (1H, m), 4.85 (1H, t), 4.29 - 4.13 (4H, m), 2.69 - 2.52 (2H, m), 2.35 - 2.27 (4H, m), 2.03 - 1.96 (4H, m), 1.82 - 1.65 (7H, m), 1.62 - 1.53 (3H, m). APCI (Multimode) m/z: 526 [M+H].

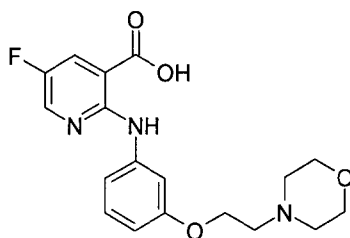
مثال رقم ٤٣

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



٥ الخطوة (أ) :

5-fluoro-2-{[3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]amino}nicotinic acid



تم تحضير هذا المركب من :

2-chloro-5-fluoronicotinic acid (0.4 g) and 3-(2-morpholin-4-ylethoxy)aniline (المتوفر)

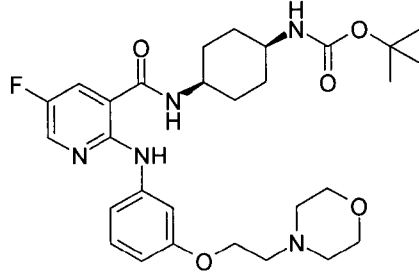
١٠ لدي Maybridge) بطريقة شبيهة بتلك المشروحة في مثال رقم ٤١ الخطوة (أ) للحصول على

مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت (٠.١٣١ جم، ١٣٪).

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

الخطوة (ب) :

tert-butyl (cis-4-{{(5-fluoro-2-{{3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl}amino}pyridin-3-yl)
carbonyl}amino}cyclohexyl)carbamate



تم تحضير هذا المركب من:

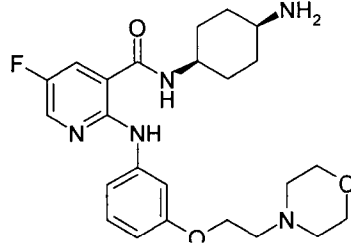
5-fluoro-2-{{3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl}amino}nicotinic acid من ٥

(٠.١٣١ جم) بطريقة شبيهة بتلك المشروحة في مثال رقم ٤١ الخطوة (ب) للحصول على مركب
العنوان الفرعي في صورة زيت أصفر (٠.٠٩٨ مجم، ٤٨٪).

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

الخطوة (ج) :

N-(cis-4-aminocyclohexyl)-5-fluoro-2-{{3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl}amino}
nicotinamide



إلى محلول من :

tert-butyl (cis-4-((5-fluoro-2-((3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl)amino)pyridin-3-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)carbamate

٥ (٠.٠٩٨ جم، ٠.١٧٦ ملي مول) في N,N-dimethylformamide (١ مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة 1,1'-carbonyldiimidazole (٠.١٤٢ جم، ٠.٨٨ ملي مول) و sodium hydride في زيت معدني (٦٠٪ وزن/وزن، ٠.٠٣٥ جم، ٠.٨٨ ملي مول). تم عندئذ تسخين خليط التفاعل إلى ٧٠ م لمدة ٣٠ دقيقة قبل التبريد إلى درجة حرارة الغرفة وتم التبريد لمدة ٤٨ ساعة أخرى. تحليلات LCMS أوضحت أن القمة الرئيسية متوافقة مع المادة الرئيسية غير المحمية ب-BOC. تم إخماد التفاعل بإضافة إلى محلول ملحي مركز (٥٠ مل) واستخلاصه باستخدام ethyl acetate (٣ x ٥٠ مل).

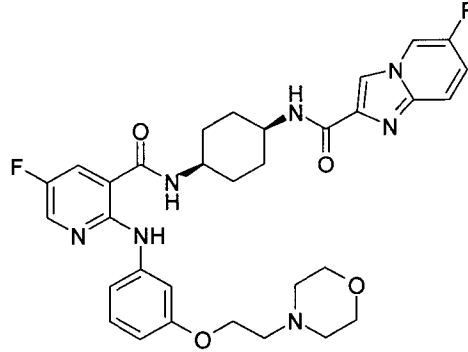
تم عندئذ غسل الطبقات العضوية مرتين باستخدام محلول ملحي مركز (٥٠ مل) وتجفيفها باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزها وترشيحها في الفراغ للحصول على مركب العنوان الفرعي (٠.٠٧ جم، ٩٤٪) في صورة زيت أصفر.

APCI (Multimode) m/z: 458 [M+H].

١٥

الخطوة (د) :

6-fluoro-N-(cis-4-{{(5-fluoro-2-{{3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl}amino}pyridin-3-yl)carbonyl}amino}cyclohexyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



إلى خليط من :

6-Fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٠.١٥ ملي مول، ٠.٠٢٨ جم) و N,N-diisopropylethylamine (٠.١٠٧ مل، ٠.٠٦١ ملي مول) في N,N-dimethylformamide جاف (١ مل) تمت إضافة :

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

(٠.٠٥٨ جم، ٠.١٥ ملي مول). تم تقليب الخليط لمدة ١٠ دقائق عند درجة حرارة الغرفة. إلى هذا

١٠ الخليط تمت إضافة :

N-(cis-4-aminocyclohexyl)-5-fluoro-2-{{3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl}amino}

nicotinamide

(٠.٠٧ جم، ٠.١٥ ملي مول) مذابا في N,N-dimethylformamide جاف (١ مل) وتم تقليب

الخليط طول الليل. تم إخماد التفاعل بإضافة إلى الماء (٥٠ مل) ثم تم استخلاصه باستخدام ethyl

acetate (٣ x ٥٠ مل). تم تجفيف الطبقات العضوية وتركيزها للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة زيت أصفر (٠.٠٠٩ جم، ٤٧٪).

APCI (Multimode) m/z: 584 [M+H].

الخطوة (هـ):

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

إلى محلول من:

6-fluoro-N-(cis-4-[[5-fluoro-2-[[3-(2-morpholin-4-ylethoxy)phenyl]amino]pyridin-3-yl]carbonyl]amino)cyclohexyl)imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

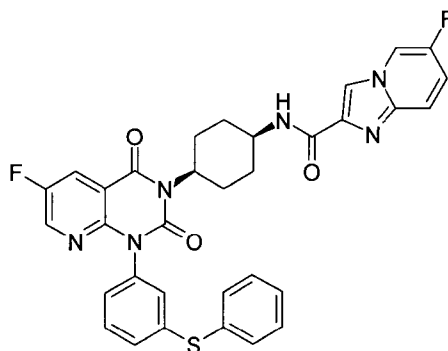
(٠.٠٩٣ جم، ٠.١٥ ملي مول) في N,N-dimethylformamide (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة تمت إضافة 1,1'-carbonyldiimidazole (٠.١٢٣ جم، ٠.٧٥ ملي مول) و sodium hydride في زيت معدني (٦٠٪ وزن/وزن، ٠.٠٣ جم، ٠.٧٥ ملي مول). تم تسخين خليط التفاعل حتى ٧٠ م لمدة ٣٠ دقيقة قبل التبريد إلى درجة حرارة الغرفة وتم التبريد لمدة ٤٨ ساعة أخرى. تم إخماد التفاعل بإضافة إلى محلول ملحي مركز (٥٠ مل) واستخلاصه باستخدام ethyl acetate (٣ x ٥٠ مل). الطبقات العضوية تم عندئذ غسلها مرتين باستخدام محلول ملحي مركز (٥٠ مل) وتجفيفها باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزها وترشيحها في الفراغ للحصول على المنتج الخام في صورة زيت أصفر. تم تركيز المتبقي باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس للحصول على مركب العنوان كمادة صلبة بيضاء (١٢ مجم، ١٢٪).

١٥

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.65 - 8.13 (4H, m), 7.71 - 7.23 (4H, m), 7.14 - 6.78 (4H, m), 5.06 - 4.75 (3H, m), 4.27 - 4.08 (4H, m), 2.84 - 2.69 (4H, m), 2.61 - 2.49 (4H, m), 2.17 - 2.06 (2H, m), 1.87 - 1.64 (4H, m). APCI (Multimode) m/z: 646 [M+H].

مثال رقم ٤٤

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3-(phenylthio)phenyl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



إلى محلول يتم تقلبيه من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٠٠٥ جم، ٠.٠٧٨ ملي مول)، و copper (I) iodide (٠.٠٠١٥ جم، ٠.٠٠٠٨ ملي مول) و potassium carbonate (٠.٠٢٢ جم، ٠.١٦ ملي مول) في جو من nitrogen تمت إضافة ethylene glycol (٠.٠١٠ جم، ٠.٠٠٠٩ مل، ٠.١٦ ملي مول)، isopropanol (٠.٥ مل) و thiophenol (٠.٠٠٩ جم، ٠.٠٠٠٨ مل، ٠.٠٧٨ ملي مول). تم تسخين خليط التفاعل حتى ٨٠ °م لمدة ١٦ ساعة ثم تم تبريده ومعالجته بين ethyl acetate ومحلول ملحي مركز (٥٠ مل لكل ١٥

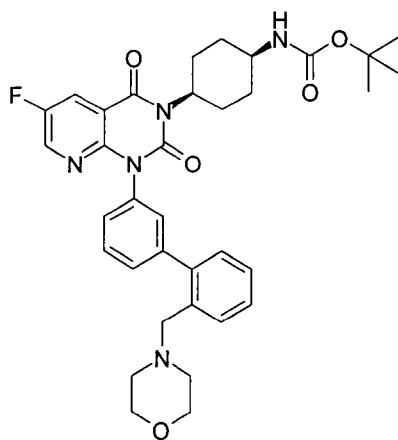
منهما). تم غسل الطبقة العضوية مرة أخرى باستخدام محلول ١ ع sodium carbonate، ثم تم تجفيفها باستخدام sodium sulphate وتركيزها للحصول على المنتج الخام في صورة زيت أصفر تمت تنقيته باستخدام HPLC ذي الطور المعكوس للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٠.٠٣٦ جم، ٦٢٪).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*6) 8.86 - 8.83 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.32 - 8.27 (1H, m), 7.80 - 7.74 (2H, m), 7.55 - 7.48 (2H, m), 7.43 - 7.37 (4H, m), 7.36 - 7.29 (3H, m), 4.90 - 4.79 (1H, m), 4.20 - 4.10 (1H, m), 2.66 - 2.52 (2H, m), 2.05 - 1.95 (3H, m), 1.76 - 1.58 (4H, m).

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

١٠ مثال رقم ٤٥

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate.



تم خلط Palladium(II) acetate (٠.٠٥٨ جم، ٠.٠٢٦ ملي مول) و

2-(Dicyclohexylphosphino)-2',6'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl (٠.٠٥٢ ملي مول، ٠.٠٢١ جم) في acetonitrile (٢مل) لمدة ١٠ دقائق. قبل إضافة الماء (١ مل) و potassium carbonate (٠.١٠٧ جم، ٠.٧٨ ملي مول).

4-[2-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyl]-morpholine (٠.٠٧٨ جم، ٠.٢٦ ملي مول) عندئذ تمت إضافة إلى الخليط وتلى ذلك في النهاية إضافة

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

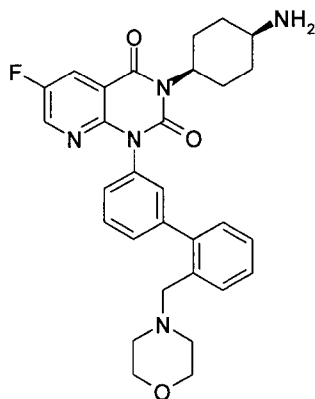
(٠.١٥ جم، ٠.٢٦ ملي مول) وتم تسخين الخليط الفاعل عند ٨٠ م لمدة ٥ ساعات. تم تبريد الخليط التفاعل وترشيحه خلال خرطوشة Chemelut ثم تنقيته باستخدام HPLC ذي طور معكوس (عمود Xterra، ٤٠-٦٠ aqueous ammonia في acetonitrile) للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٤٤ مجم، ٢٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.59 (1H, d), 8.29 (1H, m), 7.67 - 7.54 (2H, m), 7.51 - 7.29 (6H, m), 6.47 (1H, s), 4.81 - 4.69 (1H, m), 3.58 - 3.52 (1H, m), 3.45 - 3.37 (4H, m), 3.35 (2H, s), 2.65 - 2.51 (2H, m), 2.34 - 2.20 (4H, m), 1.94 - 1.85 (2H, m), 1.56 - 1.34 (3H, m).

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

مثال رقم ٤٦

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido
[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione.

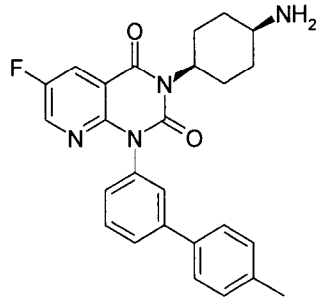


t tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-
dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

hydrogen ٠.٦٥ جم، ١.٢٢ ملي مول) تمت إذابة في ٠.٢٥ مل dioxan ثم تمت إضافة hydrogen chloride ٠.٤ مولار في 1,4-dioxane (٥ مل، ١٠ ملي مول). تم ترك المحلول تحت التقلبات طول الليل طول الليل، ثم تم التخلص من المذيب /HCl في الفراغ للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة ذات لون برتقالي (٥٥٠ مجم، ٩٦ %).

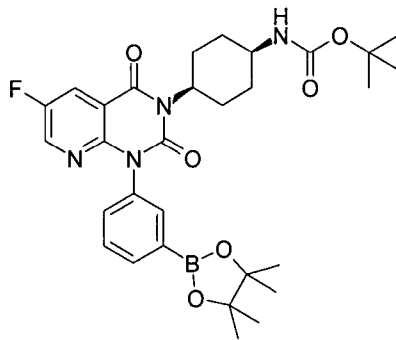
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.57 - 8.50 (1H, m), 8.27 - 8.20 (1H, m), 7.78 - 7.30 (12H, m), 4.86 - 4.76 (1H, m), 3.78 - 3.64 (1H, m), 3.56 - 3.46 (4H, m), 2.66 - 2.43 (6H, m), 2.00 - 1.88 (2H, m), 1.86 - 1.73 (2H, m), 1.70 - 1.60 (2H, m). APCI (Multimode) m/z: 630 [M+H].

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-(4'-methylbiphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione.



الخطوة (أ) :

tert-butyl { cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تمت إذابة:

1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (٠.٠١٠ جم، ٠.٠١٧ ملي مول) و:

(1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene) palladium(II) chloride

١٠

٠.٠١٣ جم، ٠.٠٣٤ ملي مول) في dimethyl sulphoxide (٠.٥ مل) وُترك تحت التقليب لمدة ١٠ دقائق. قبل إضافة potassium acetate (٠.١٠٢ جم، ١.٠٠٤ ملي مول)، diboron pinacol ester (٠.٠٩٦ جم، ٠.٣٨ ملي مول) و

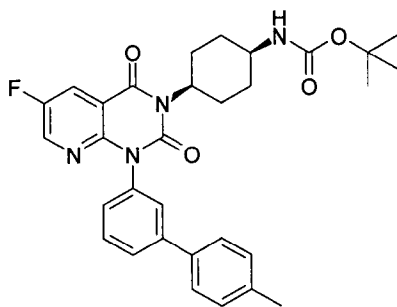
tert-butyl {4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٠.٢ جم، ٠.٣٥ ملي مول) قبل غسله بـnitrogen. عندئذ تمت إضافة dimethyl sulphoxide (٠.٥ مل) وتمت تدفئة المحلول إلى ٨٠ °م طول الليل ثم تم تبريد المحلول وتجزئته بين الماء (٥٠ مل) و ethyl acetate (٥٠ مل). تم تجفيف الطور العضوي باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزه وترشيحه في الفراغ للحصول على المنتج الخام في صورة زيت بني، تمت تنقيته باستخدام HPLC ذي طور معكوس (عمود Xterra، ٦٠ - ٤٠ aqueous ammonia في acetonitrile) للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٦٠ مجم، ٣٠٪).

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

الخطوة (ب) :

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(4'-methylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تم خلط palladium(II) acetate (٠.٠٠٢ جم، ٠.٠٠١ ملي مول) و:

2-(Dicyclohexylphosphino)-2',6'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl (٠.٠٠٩ جم، ٠.٠٠٢ ملي مول)

مع بعضها في acetonitrile (٠.٥ مل) لمدة ١٠ دقائق. إلى المحلول الناتج تمت إضافة :

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)]

phenyl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٠.٠٠٦ جم، ٠.٠٠١ ملي مول) و potassium carbonate (٠.٠٠٤٣ جم، ٠.٠٣ ملي مول) في الماء (٠.٥

مل). عندئذ تمت إضافة 4-Bromotoluene (٠.٠٢١ جم، ٠.١٢ ملي مول) وتسخين خليط التفاعل

إلى ٨٠ م لمدة ساعة واحدة قبل تبريده وتجزئته بين ethyl acetate (٥٠ مل) والماء (٥٠ مل). تم

١٠ تجفيف الطبقة العضوية (sodium sulfate) وتركيزها وتنقية المتبقي باستخدام HPLC ذي طور

معكوس (عمود Xterra، ٤٠ - ٣٠ aqueous ammonia في acetonitrile) للحصول على مركب

العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (١٨ مجم، ٣٤%).

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

الخطوة (ج) :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-(4'-methylbiphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-
2,4(1H,3H)-dione

تم تعليق :

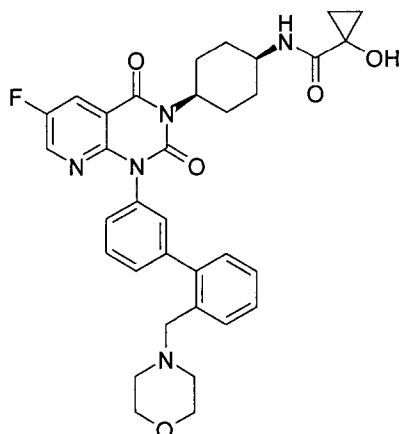
tert-butyl { cis-4-[6-fluoro-1-(4'-methylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-
d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate ٥

(٠.٠١٥ جم، ٠.٠٢٨ ملي مول) في hydrogen chloride، ٠.٤ مولار في 1,4-dioxane (٠.٥ مل،
٢ ملي مول) وتترك ليستقر عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. تم عندئذ التخلص من المذيب في
الفراغ للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٧ مجم، ٨١٪).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.39 (1H, d), 8.27 - 8.23 (1H, m), 7.74 - 7.69 (1H, m), 7.61
-7.48 (4H, m), 7.28 - 7.21 (4H, m), 5.05 - 4.94 (1H, m), 3.57 - 3.52 (1H, m), 2.67 - 2.54
(2H, m), 2.37 (3H, s), 2.09 - 1.85 (4H, m), 1.82 - 1.74 (2H, m). APCI (Multimode) m/z:
630 [M+H].

مثال رقم ٤٨

N-{di-4-[6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-
dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1-
hydroxycyclopropanecarboxamide.



تمت إضافة :

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

1-hydroxy-1-cyclopropanecarboxylic acid من محلول إلى (ملي مول) ٠.٢١ جم، ٠.٠٧٩

٠.٥٧ مل، ٠.٠٩٩ جم، ٠.٠٧٣) N,N-diisopropylethylamine و (ملي مول) ٠.٢١ جم، ٠.٠٢١

ملي مول) في N,N-dimethylformamide (١ مل) وتُرك تحت التقليب لمدة ١٠ دقائق. قبل إضافة

٣- (cis-4-aminocyclohexyl) :

-6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,

4(1H,3H)-dione

١٠ (٠.١ جم، ٠.١٩ ملي مول). بعد ساعة واحدة من التقليب، تمت إضافة جرعة أخرى من

1-hydroxy-1-cyclopropanecarboxylic acid (١٠ مجم، ٠.١ ملي مول) منشطة بـ :

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

DMF في (ملي مول) ٠.١ مجم، ٠.١ ميكرو لتر، ٠.١ ملي مول) في

ethyl (٠.٢ مل) إلى خليط التفاعل وتُرك تحت التقليب لمدة ساعة أخرى. تمت معالجة التفاعل بين

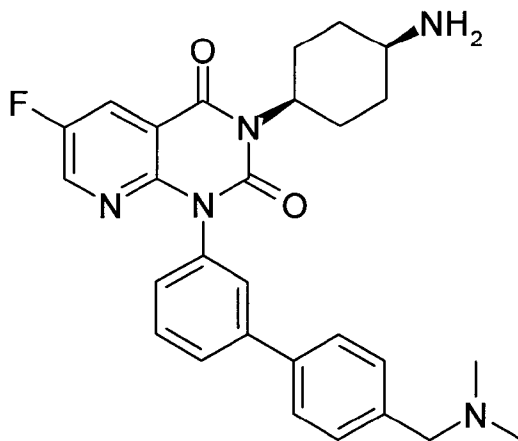
ethyl acetate (٥٠ مل) والماء (٥٠ مل) وتم استخلاص الطبقة المائية مرة أخرى باستخدام ethyl acetate (٥٠ مل). تم تجفيف الطور العضوي باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزه وترشيحه في الفراغ للحصول على المنتج الخام في صورة رغوة صفراء. تمت تنقية المتبقي باستخدام HPLC ذي طور معكوس (عمود 70-50 ammonia/Xterra) للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٣٤ مجم، ٢٥٪).

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

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

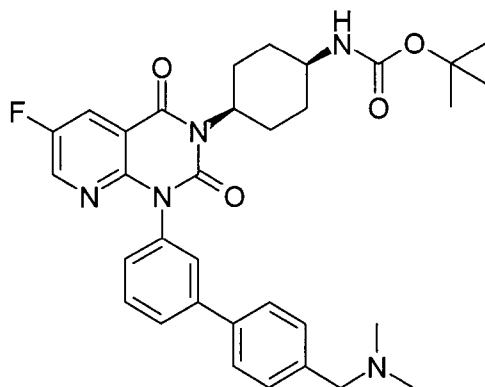
مثال رقم ٤٩

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoropyrido [2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione.



الخطوة (أ) :

tert-butyl {cis-4-[1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تمت إضافة acetonitrile (٧.٥ مل) إلى خليط من palladium (II) acetate (٠.٠١٧ جم، ٠.٠٧٨ ملي مول) و 2-(Dicyclohexylphosphino)-2',6'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl (٠.٠٦٤ جم، ٠.١٦ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة potassium carbonate (٠.٦٤٣ جم، ٤.٦٥ ملي مول) المذابة في الماء (٥ مل)، وتلى ذلك dimethyl-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzyl]-amine (٥٤٠ مجم، ١.٨٥ ملي مول) وأخيراً :

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(١.٥ جم، ٣.١ ملي مول). تم تسخين خليط التفاعل عند ٨٠ م طول الليل. ثم تم تبريده وتم إمرار المحلول خلال عمود Chemelut مع الفصل التتابعي باستخدام DCM (١٠٠ مل) ثم ١٠٪

methanol/DCM تم تركيز المذيبات العضوية للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة

رغوة صفراء باهتة (٧٢٩ مجم، ٦٩٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 8.58 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.79 - 7.69 (2H, m), 7.65 - 7.59 (3H, m), 7.40 - 7.33 (3H, m), 6.55 - 6.44 (1H, m), 4.81 - 4.71 (1H, m), 3.59 - 3.51 (1H, m), 3.43 - 3.41 (2H, m), 3.29 - 3.28 (6H, m), 2.65 - 2.52 (2H, m), 1.94 - 1.87 (2H, m), 1.55 - 1.44 (4H, m), 1.40 - 1.35 (9H, m). APCI (Multimode) m/z: 588 [M+H].

الخطوة (ب) :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoropyrido
[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

١٠ تمت إذابة :

tert-butyl {cis-4-[1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-
dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٠.٥٣٤ جم، ٠.٩١ ملي مول) في كمية صغيرة من dioxan ثم تمت إضافة

hydrogen chloride، ٠.٤ مولار في 1,4-dioxane (٢.١ جم، ٢ مل، ٥.٩ ملي مول). تم ترك

المحلول تحت التقليب عند درجة حرارة الغرفة طول الليل ثم تمت إزالة المذيبات في الفراغ. تم ١٥

تقليب المتبقي في ether (٢٥ مل) لمدة ساعة واحدة ثم تم تجميعه بالترشيح وغسله باستخدام كمية

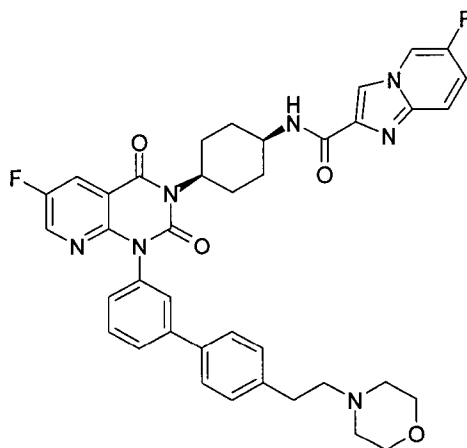
إضافية من ether للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٣٧٧ مجم،

٧٤٪).

¹H NMR (40 MHz, DMSO-*d*6) 11.10 (1H, s), 8.67 - 8.53 (1H, m), 8.36 - 8.25 (1H, m), 8.19 - 7.98 (3H, m), 7.86 - 7.57 (7H, m), 7.47 - 7.34 (1H, m), 4.87 - 4.72 (1H, m), 4.38 - 4.22 (2H, m), 3.61 - 3.51 (1H, m), 2.74 - 2.64 (6H, m), 2.59 - 2.49 (2H, m), 2.04 - 1.93 (2H, m), 1.82 - 1.57 (4H, m). APCI (Multimode) m/z: 488 [M+H].

مثال رقم ٥٠

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(2-morpholin-4-ylethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide.



١٠ تمت إضافة acetonitrile (١ مل) إلى خليط من palladium(II) acetate (٠.٠٠٤ جم، ٠.٠١٦ ملي مول) و 2-(Dicyclohexylphosphino)-2',6'-Dimethoxy-1,1'-biphenyl (٠.٠١٣ جم، ٠.٠٣١ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة potassium carbonate (٠.٠٦٥ جم، ٠.٤٧ ملي مول) المذابة في الماء (٠.٧٥ مل)، وتلى ذلك :

4-{2-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl}-morpholine

(٨٢ مجم، ٠.٢٣ ملي مول) و:

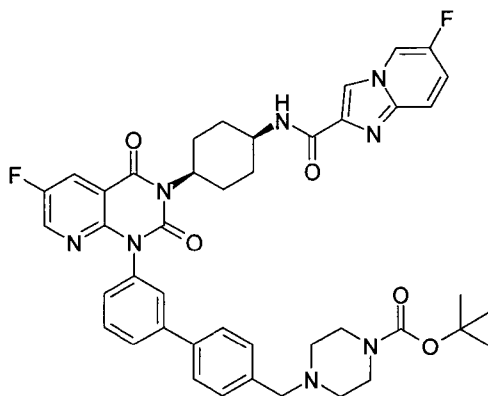
tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

٥ (٠.١ جم، ٠.١٦ ملي مول). تم تسخين خليط التفاعل عند ٨٠ م طول الليل. ثم تم تبريده وتم إمرار المحلول خلال عمود Chemelut للحصول على المنتج الخام الذي تمت تنقيته باستخدام HPLC ذي طور معكوس للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٤٥ مجم، ٤١٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.78 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.39 - 8.30 (2H, m), 7.77 - 7.56 (6H, m), 7.47 - 7.30 (4H, m), 4.93 - 4.82 (1H, m), 4.20 - 4.06 (2H, m), 3.60 - 3.54 (4H, m), 2.81 - 2.73 (2H, m), 2.68 - 2.48 (4H, m), 2.45 - 2.39 (4H, m), 2.04 - 1.96 (2H, m), 1.78 - 1.61 (4H, m). APCI (Multimode) m/z: 706 [M+H].

مثال رقم ٥١

tert-butyl 4-({3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl}amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}methyl)piperazine-1-carboxylate



تم تقليب محلول من :

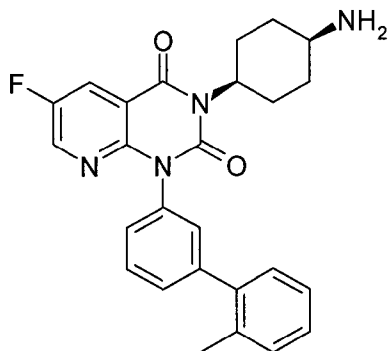
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

٥ (٠.٠٦٩ جم، ٠.١١ ملي مول)، tert-butyl 1-piperazinecarboxylate (٠.٠٣١ جم، ٠.١٧ ملي مول) و acetic acid (قطرتان) في 1,2-dichloroethane (٢ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة. تمت إضافة Sodium triacetoxyborohydride (٠.٠٣٥ جم، ٠.١٧ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة واحدة. تم تخفيف المحلول باستخدام DCM (٥٠ مل) وغسلها باستخدام الماء (٥٠ مل). تم تجفيف الطور العضوي باستخدام anhydrous sodium sulphate، وتركيزه وترشيحه في الفراغ للحصول على المنتج الخام في صورة زيت عديم اللون، تمت تنقيته باستخدام HPLC ذي طور معكوس للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (١٦ مجم، ١٨%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*6) 8.82 - 8.76 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.38 - 8.30 (2H, m), 7.79 - 7.57 (7H, m), 7.47 - 7.35 (4H, m), 4.92 - 4.83 (1H, m), 4.20 - 4.13 (1H, m), 3.53 - 3.49 (2H, m), 3.33 - 3.28 (4H, m), 2.69 - 2.52 (2H, m), 2.36 - 2.30 (4H, m), 2.06 - 1.95 (2H, m), 1.78 - 1.60 (4H, m), 1.41 - 1.34 (9H, m). APCI (Multimode) m/z: 791 [M+H].

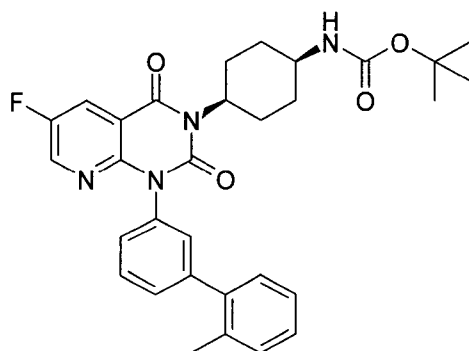
مثال رقم ٥٢

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-(2'-methylbiphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



٥ الخطوة (أ) :

tert-butyl { cis-4-[6-fluoro-1-(2'-methylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تم تحضير هذا المركب من: 2-bromotoluene (٠.٠٣٥ جم) و:

tert-butyl { cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

بطريقة شبيهة بتلك المشروحة في مثال رقم ٤٧ الخطوة (ب) للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة ذات لون أصفر باهت (٠.٠٢٢ جم، ٢٣٪).

APCI (Multimode) m/z: 444 [M+H - Boc].

الخطوة (ب) :

3-(*cis*-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-(2'-methylbiphenyl-3-yl)pyrido[2,3-*d*] pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

تم تحضير هذا المركب من:

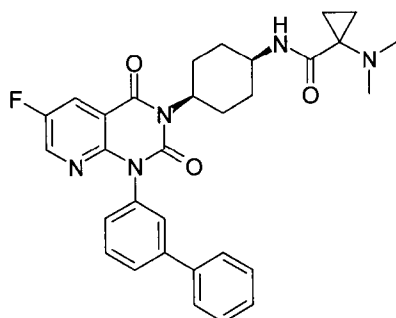
tert-butyl { cis-4-[6-fluoro-1-(2'-methylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

١٠ بطريقة شبيهة بتلك المشروحة في مثال رقم ٤٧ الخطوة (ج) للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٠.٠١١ جم، ٧٣٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.63 (1H, s), 8.33 - 8.25 (1H, m), 7.76 - 7.50 (4H, m), 7.46 - 7.18 (7H, m), 4.84 - 4.71 (1H, m), 3.42 - 3.35 (1H, m), 2.63 - 2.49 (2H, m), 2.28 - 2.24 (3H, m), 1.95 - 1.86 (2H, m), 1.84 - 1.69 (2H, m), 1.68 - 1.59 (2H, m). APCI (Multimode) m/z: 445 [M+H].

مثال رقم ٥٣

N-[cis-4-(1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2H)-yl)cyclohexyl]-1-(dimethylamino)cyclopropanecarboxamide



خليط من:

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,
4(1H,3H)-dione

٥ (٠.٠٤ جم، ٠.٠٧٨ ملي مول)، formaldehyde (٠.٠٢٥ جم، ٠.٠٢٥ مل، ٠.٣٣٣ ملي مول) في 1,2-dichloroethane (٢ مل) تُرك تحت التقليب لمدة ٣٠ دقيقة. قبل إضافة sodium triacetoxyborohydride (٠.٠٣٦ جم، ملي مول). تم تقليب الخليط لمدة ١٦ ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة جرعة أخرى من الفورمالدهيد (٠.٠٢٥ جم، ملي مول)، تُرك تحت التقليب لمدة ١٠ دقائق ثم تمت إضافة المزيد من sodium triacetoxyborohydride (٠.٠٣٦ جم، ١٠ (٠.١٧ ملي مول). تُرك هذا المعلق تحت التقليب لمدة ٣٢ ساعة ثم تم تخفيفه باستخدام DCM (٥٠ مل) وغسله باستخدام الماء. تم تجفيف الطبقة العضوية وتركيزها في الفراغ وتنقية المتبقي باستخدام HPLC ذي طور معكوس :

(Xterra, 60-40 0.2% aqueous ammonia in acetonitrile)

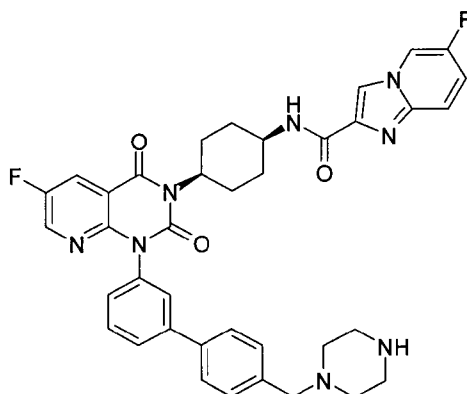
للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٩ مجم، ٢١%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.61 - 8.58 (1H, m), 8.34 - 8.28 (1H, m), 8.11 - 8.06 (1H, m), 7.80 - 7.58 (4H, m), 7.52 - 7.44 (2H, m), 7.42 - 7.35 (2H, m), 4.89 - 4.78 (1H,

m), 3.98 - 3.91 (1H, m), 2.65 - 2.50 (2H, m), 1.82 (2H, d), 1.68 - 1.55 (4H, m), 0.98 - 0.90 (4H, m). APCI (Multimode) m/z: 542 [M+H].

مثال رقم ٥٤

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تمت إضافة محلول من hydrogen chloride in dioxane (٤.٠ مولار، ١.٣٣٤ مل، ٥.٣٤ ملي مول) قطرة قطرة إلى محلول يتم تقلبيه من :

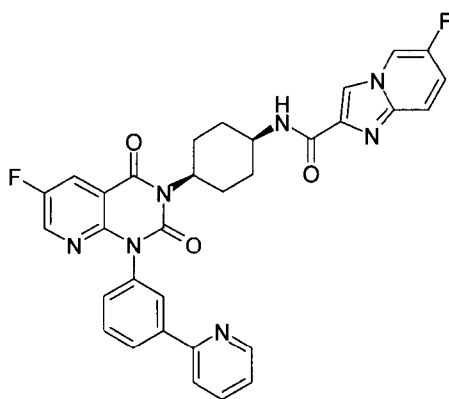
tert-butyl 4-({3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate

(٢٥٦ مجم، ٠.٣٢ ملي مول) في 1,4-dioxane (١.٤٣٢ مل) عند ٢٥ °م. تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م لمدة ساعتين. تم تبخير المذيب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٢٣٤ مجم، ٩٥ %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.96 (1H, s), 8.59 (2H, d), 8.55 (2H, s), 8.33 (1H, dd), 7.98 (1H, s), 7.84 - 7.73 (8H, m), 7.66 - 7.59 (2H, m), 7.44 - 7.39 (1H, m), 4.88 (2H, s), 4.76 - 4.48 (11H, m), 4.45 - 4.40 (4H, m), 4.17 - 4.11 (1H, m), 3.51 - 3.42 (8H, m), 2.69 - 2.58 (2H, m), 2.09 - 2.01 (2H, m), 1.77 - 1.61 (6H, m). APCI (Multimode) m/z: 691

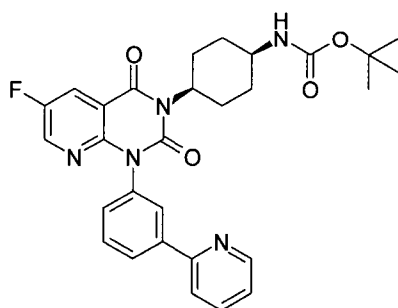
مثال رقم ٥٥

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-(3-pyridin-2-ylphenyl)-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



: الخطوة (أ)

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-(3-pyridin-2-ylphenyl)-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate



تم تحضير هذا المركب من 2-bromopyridine (٠.٠٣٧ مل) و

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

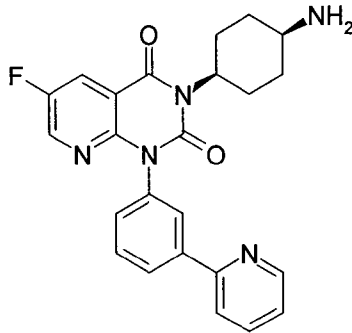
بطريقة شبيهة بتلك المشروحة في مثال رقم ٤٧ الخطوة (ب) للحصول على مركب العنوان الفرعي

٥ في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٠.٠٦٠ جم، ٤٤٪).

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

: الخطوة (ب) :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-(3-pyridin-2-ylphenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



١٠

تم تحضير هذا المركب من :

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-(3-pyridin-2-ylphenyl)-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٠.٠٦ جم) بطريقة شبيهة بتلك المشروحة في مثال رقم ٤٧ الخطوة (ج) للحصول على مركب
العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٠.٠٤٦ جم، ٩٤%).

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

الخطوة (ج) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-(3-pyridin-2-ylphenyl)-1,4-dihydropyrido[2,3-
d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

تمت إضافة :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-(3-pyridin-2-ylphenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,
4(1H,3H)-dione

١٠ (٤٦ مجم، ٠.١١ ملي مول) إلى محلول يتم تقلبيه من :

٤٥ O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

مجم، ٠.١٢ ١٥ ملي مول)، 6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٢٥ مجم،

٠.١٢ ملي مول) و N-ethyl-diisopropylamine (٥٧ ميكرو لتر، ٠.٣٢ ملي مول) في

N,N-dimethylformamide (٧٥١ ميكرو لتر) عند ٢٥ °م. تم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ °م

١٥ لمدة ساعتين. تم عندئذ تخفيف خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate (٥٠ مل)، وغسلها باستخدام

الماء (١٥٠ مل). الطبقة المائية تم استخلاصها باستخدام ethyl acetate (١ x ٥٠ مل)، ثم تجفيف

الطبقة العضوية المندمجة فوق sodium sulphate، وترشيحها وتبخيرها للحصول على المنتج الخام.

المنتج الخام تمت تنقيته باستخدام عمود LCMS تحضيرى على Waters X-Terra باستخدام تدرج ٤٠-٦٠% مائى ٠.٢% ammonia فى acetonitrile كمادة فصل تتابعى. الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب تم تبخيرها حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٢٤ مجم، ٥٩%) فى صورة مادة صلبة عديمة اللون.

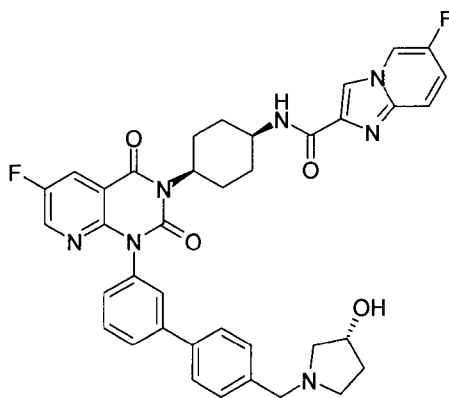
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*6) 8.84 - 8.79 (1H, m), 8.68 - 8.64 (1H, m), 8.59 - 8.55 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.35 - 8.30 (1H, m), 8.19 - 8.13 (1H, m), 8.01 - 7.97 (1H, m), 7.94 - 7.89 (1H, m), 7.77 - 7.71 (2H, m), 7.65 (1H, t), 7.50 - 7.42 (2H, m), 7.41 - 7.36 (1H, m), 4.93 - 4.83 (1H, m), 4.20 - 4.13 (1H, m), 2.68 - 2.54 (2H, m), 2.05 - 1.97 (2H, m), 1.77 - 1.62 (4H, m).

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

١٠

مثال رقم ٥٦

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



١٥

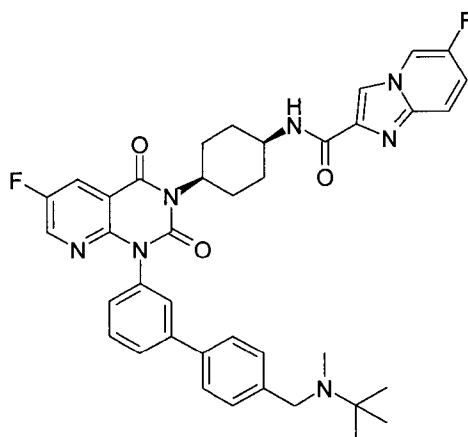
تمت إذابة :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٣١٢ مجم، ٠.٥٠ ملي مول) و (R)-(+)-3-hydroxypyrrolidine (٠.٥٠ مل، ٠.٥٠ ملي مول) في 1,2-dichloroethane (٥ مل) وتم السماح بتقليب المحلول لمدة ١٠ دقائق. وبعد ذلك تمت إضافة Sodium triacetoxyborohydride (١٦٠ مجم، ٠.٧٥ ملي مول) بعد ذلك على مدار ١٠ دقائق في ظل جو من الهواء. تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ م لمدة ١٦ ساعة. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام dichloromethane (٥٠ مل)، وغسله بالماء (٥٠ مل). وتم تجفيف الطبقة العضوية بواسطة sodium sulphate، وترشيحها وتبخيرها للحصول على المنتج الخام. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة LCMS تحضيرى على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج ٦٠ -٤٠٪ من ٠.٢٪ aqueous ammonia في acetonitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (١٤١ مجم، ٤١٪) في صورة مادة صلبة عديمة اللون.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.78 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.38 - 8.30 (2H, m), 7.79 - 7.57 (6H, m), 7.47 - 7.35 (4H, m), 4.92 - 4.83 (1H, m), 4.66 (1H, d), 4.23 - 4.13 (2H, m), 3.58 (2H, d), 3.31 - 3.27 (1H, m), 2.71 - 2.51 (3H, m), 2.45 - 2.38 (1H, m), 2.34 - 2.29 (1H, m), 2.04 - 1.95 (3H, m), 1.78 - 1.61 (4H, m), 1.58 - 1.49 (1H, m). APCI (Multimode) m/z: 692 [M+H].

N-{cis-4-[1-(4'-{[tert-butyl(methyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



٥

تمت إذابة :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٣٠٠ مجم، ٠.٤٨ ملي مول) و N-methyl-tert-butylamine (٠.٠٥٥ مل، ٠.٤٦ ملي مول)

في 1,2-dichloroethane (٤.٦ مل) وتم السماح بتقليب المحلول لمدة ١٠ دقائق. وبعد ذلك تمت

إضافة Sodium triacetoxyborohydride (١٤٥ مجم، ٠.٦٩ ملي مول) بعد ذلك على مدار ١٠

دقائق في ظل جو من الهواء. تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ م لمدة ١٦ ساعة. وتمت إضافة

كمية مناظرة أخرى من N-methyl-tert-butylamine (٠.٠٥٥ مل، ٠.٠٤٦ ملي مول) وكذلك

trimethyl orthoformate (٠.٢٠٠ مل، ١.٨٣ ملي مول). وتم السماح بتقليب خليط التفاعل لمدة

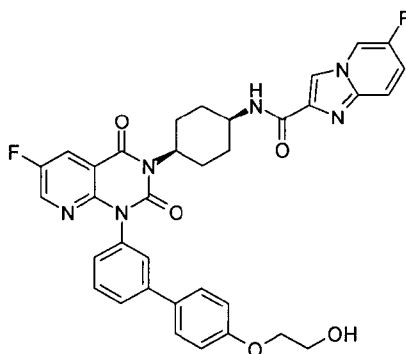
١٥ ساعة أخرى، ثم تمت إضافة المزيد من sodium triacetoxyborohydride (١٤٥ مل، ٠.٦٩ ملي

مول) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٦ ساعة. وتمت إذابة المادة الخام في methanol (٥ مل) وتم تحميلها على ٢٠ جم من خرطوشة SCX. وتم غسل الشوائب باستخدام methanol (١٠٠ مل) ثم التخلص منها. وتم إجراء الفصل التتابعي للمنتج باستخدام ٣.٥ عياري من ammonia methanol (١٠٠ مل) ثم تبخيره في وسط مفرغ للحصول على مادة متبقية صفراء. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج ٦٠ - ٤٠٪ من aqueous ammonia في acetonitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٤٧ مجم، ١٥٪) في صورة مادة صلبة عديمة اللون.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*6) 8.79 (1H, t), 8.60 (1H, t), 8.40 - 8.29 (2H, m), 7.82 - 7.57 (6H, m), 7.50 - 7.32 (4H, m), 4.97 - 4.83 (1H, m), 4.22 - 4.11 (1H, m), 3.57 - 3.48 (2H, m), 2.69 - 2.49 (2H, m), 2.07 - 1.95 (5H, m), 1.79 - 1.61 (4H, m), 1.12 (9H, s).
APCI (Multimode) m/z : 692 [M+H].

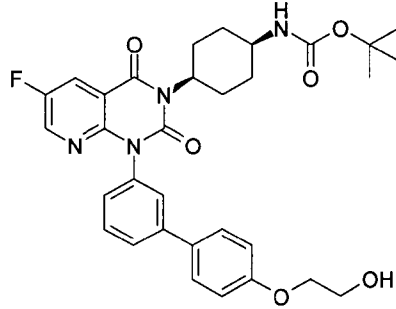
مثال رقم ٥٨

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(2-hydroxyethoxy)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



الخطوة (أ) :

(a) tert-butyl { cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(2-hydroxyethoxy)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



٥ تم تحضير هذا المركب من (4-bromophenoxy) ethanol (٠.١١٢ جم) و :

tert-butyl { cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

بطريقة مماثلة لتلك الموضحة في الخطوة (ب) من مثال رقم ٤٧ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٠.٠٨٨ جم، ٤٣٪).

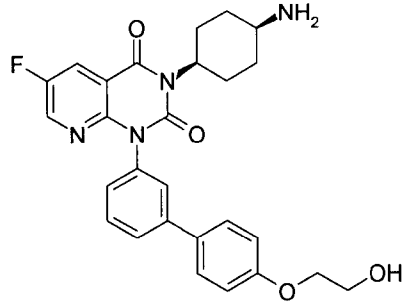
APCI (Multimode) m/z: 491 [M+H -Boc].

١٠

الخطوة (ب) :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-(2-hydroxyethoxy)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

- ٢٠٦ -



تم تحضير هذا المركب من :

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(2-hydroxyethoxy)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

٥ (جم ٠.٠٨٨) بطريقة مماثلة لتلك الموضحة في الخطوة (ج) من مثال رقم ٤٧ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٠.٠٦٤ جم، ٨٨٪).

APCI (Multimode) m/z: 491 [M+H].

الخطوة (ج) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(2-hydroxyethoxy)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

تمت إضافة :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-(2-hydroxyethoxy)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

١٥ (٤٦ مجم، ٠.١١ ملي مول) إلى محلول خاضع للتقليب مكون من :

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

(٤٥ مجم، ٠.١٢ ملي مول)، و 6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٢٥ مجم، ٠.١٢ ملي مول) و N-ethyl-diisopropylamine (٥٧ ميكرو لتر، ٠.٣٢ ملي مول) في N,N-dimethylformamide (٧٥١ ميكرو لتر) عند ٢٥ م. وتم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ م لمدة ٥ ساعتين. وتم تخفيف خليط التفاعل بعد ذلك باستخدام ethyl acetate (٥٠ مل) وغسله بالماء (١٥٠ مل). وتم استخلاص الطبقة المائية بشكل عكسي باستخدام ethyl acetate (١ × ٥٠ مل)، وتم تجفيف الطبقة العضوية المجمعة بواسطة sodium sulphate، وترشيحها، وتبخيرها للحصول على المنتج الخام. وتم تنقية المنتج الخام بواسطة LCMS تحضيرياً على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج ٦٠ - ٤٠٪ من ٠.٢٪ aqueous ammonia في acetonitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٢٤ مجم، ٥٩٪) في صورة مادة صلبة عديمة اللون.

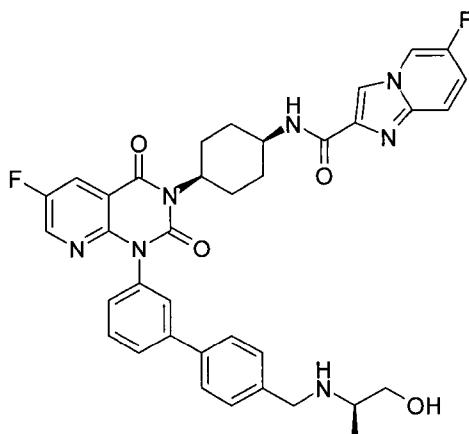
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 7.77 - 7.66 (4H, m), 7.63 - 7.54 (3H, m), 7.47 - 7.41 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.03 (2H, d), 4.93 - 4.83 (2H, m), 4.20 - 4.13 (1H, m), 4.03 (2H, t), 3.73 (2H, q), 2.68 - 2.53 (2H, m), 2.04¹-1.96 (2H, m), 1.78 - 1.62 (4H, m). APCI (Multimode) m/z: 653 [M+H].

مثال رقم ٥٩

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-({[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]amino}methyl)

biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}

imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تمت إذابة :

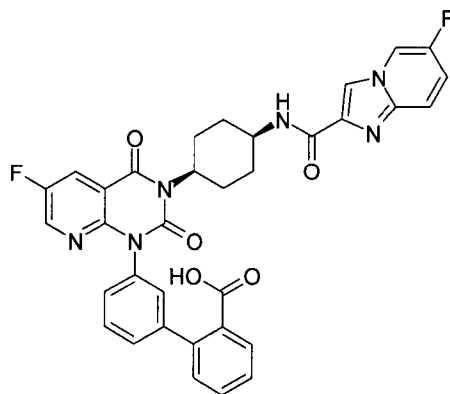
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

٥ (٣٠٠ مجم، ٠.٤٨ ملي مول) و (R)-(-)-2-amino-1-propanol (٠.٧٣ ملي مول، ٠.٠٥٦ مل) في 1,2-Dichloroethane (٤.٨ مل) وتم السماح بتقليب المحلول لمدة ١٠ دقائق. وبعد ذلك تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (١٥٤ مجم، ٠.٧٣ ملي مول) بعد ذلك على مدار ١٠ دقائق في ظل جو من الهواء. تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ م لمدة ١٦ ساعة. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام dichloromethane (٥٠ مل)، وغسله بالماء (٥٠ مل). وتم تجفيف الطبقة العضوية بواسطة sodium sulphate، وترشيحها وتبخيرها للحصول على المنتج الخام. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة LCMS تحضيرية على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج ٩٥-٥٠٪ من ٠.٢٪ trifluoroacetic acid مائي في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٥٧ مجم، ١٧٪) في صورة مادة صلبة عديمة اللون.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.81 (2H, dd), 8.74 - 8.65 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.39 - 8.33 (2H, m), 7.84 - 7.60 (8H, m), 7.48 - 7.41 (2H, m), 4.92 - 4.83 (1H, m), 4.25 - 4.14 (2H, m), 3.70 - 3.64 (1H, m), 3.56 - 3.50 (1H, m), 3.23 - 3.16 (1H, m), 2.68 - 2.56 (2H, m), 2.05 - 1.97 (2H, m), 1.78 - 1.63 (4H, m), 1.24 (3H, d). APCI (Multimode) m/z: 680 [M+H].

مثال رقم ٦٠

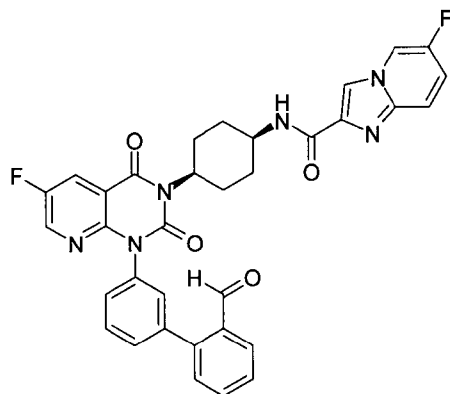
3'-[6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]carbonyl]amino} cyclohexyl) -2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-2-carboxylic acid



١٠

الخطوة (أ) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido [2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تقليب Palladium(II) acetate (٠.٠٣٥ جم، ٠.١٦ ملي مول) و:

2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (٠.١٢٨ جم، ٠.٣١ ملي مول) معاً في

acetonitrile (٣٠ مل) لمدة ١٠ دقائق قبل إضافة محلول من potassium carbonate (١.٢٩١

جم، ٩.٣٤ ملي مول) في ماء (١٥ مل). وتمت إضافة كل من 2-Formylphenylboronic acid ٥

(٠.٤٦٧ جم، ٣.١١ ملي مول) و :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]

pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٢ جم، ٣.١١ ملي مول) بالتعاقب. وتم تقليب المعلق الناتج عند ٨٠ م لمدة ١٦ ساعة، ثم تم

١٠ عزله بواسطة الترشيح وغسله باستخدام ١٠٠ مل من acetonitrile للحصول على مركب العنوان

(١.٣٦ جم، ٧٠٪) في صورة مادة صلبة copper.

APCI (Multimode) m/z: 621 [M+H].

الخطوة (ب) :

3'-[6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]carbonyl]amino}
cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-2-
carboxylic acid

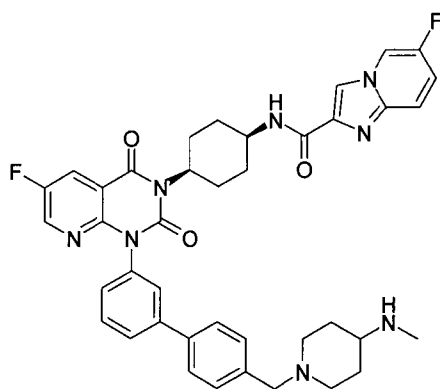
٥ تمت إضافة Sodium chlorite (٧٠ مجم، ٠.٧٧ ملي مول) مذاب في ماء (٠.٥ مل) إلى محلول خاضع للتقليب مكون من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠ (٢٠٠ مجم، ٠.٣٢ ملي مول) و sodium phosphate أحادي القاعدة (٩٧ مجم، ٠.٨١ ملي مول) في خليط DMSO (٢ مل)، وماء (٠.٢ مل) على مدار ١٠ دقائق في جو من الهواء. وتم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ م لمدة ٣ أيام. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate (٥٠ مل)، وغسله بالماء (٥٠ مل) ومحلول ملحي مشبع (٥٠ مل). وتم تجفيف الطبقة العضوية بواسطة magnesium sulfate وترشيحها وتجفيفها للحصول على منتج خام. وتم تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود من نوع Waters X-Bridge باستخدام تدرج ٧٥ - ٥٪ من trifluoroacetic acid مائي في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٨١ مجم، ٤٠٪) في صورة مادة صلبة عديمة اللون.

مثال رقم ٦١

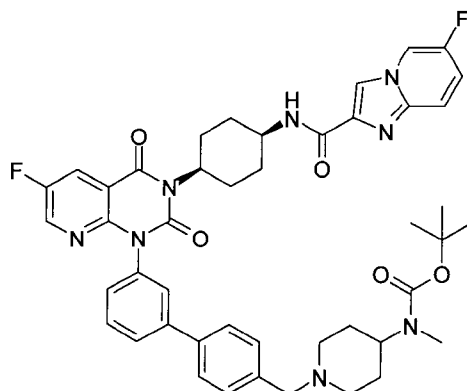
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{[4-(methylamino)piperidin-1-yl]methyl} biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



٥

الخطوة (أ) :

tert-butyl [1-({3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl)methyl}piperidin-4-yl)methyl]carbamate



١٠

تمت إضافة كل من :

6-fluoro-N- $\{$ cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٣٠٠ مجم، ٠.٤٨ ملي مول) و tert-butyl methyl(piperidin-4-yl)carbamate (١٥٥ مجم،

٠.٧٣ ملي مول) في 1,2-dichloroethane (٤.٥٧٦ مل) وتم السماح بتقليب المحلول حتى ١٠

دقائق. تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (١٤٥ مجم، ٠.٦٩ ملي مول) على مدار ٥

١٠ دقائق في جو من الهواء. وتم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ م لمدة ١٦ ساعة. وتمت إزالة

المذيب المعالج بchlorine في وسط مفرغ ثم تمت إذابة المادة الخام في methanol (٥ مل)

وتحميلها على ٢٠ جم من خرطوشة SCX. وتم غسل الشوائب ب methanol (١٠٠ مل) ثم

التخلص منها. وتم إجراء الفصل التتابعي للمنتج باستخدام ٣.٥ عياري من ammonia methanol

(١٠٠ مل) ثم تبخيره في وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة متبقية ١٠

صفراء (٣٩٦ مجم، ١٠٠٪).

APCI (Multimode) m/z: 719 [M+H - Boc].

الخطوة (ب) :

6-fluoro-N- $\{$ cis-4-[6-fluoro-1-(4'- $\{$ [4-(methylamino)piperidin-1-yl]methyl}biphenyl-3-

yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]

pyridine-2-carboxamide

تمت إضافة محلول من :

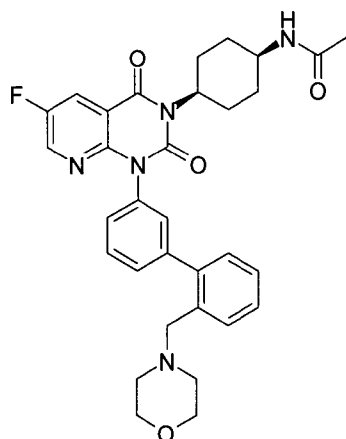
Hydrogen chloride (4M/Dioxane, 2.418 mL, 9.67 mmol) was added dropwise to a stirred solution of amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}methyl)piperidin-4-yl]methylcarbamate

٥ (٣٩٦ مجم، ٠.٤٨ ملي مول) في 1,4-Dioxane (٢ مل) عند ٢٥ م. وتم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ م لمدة ٤ أيام. وتم تبخير المذيب حتى الجفاف ثم تم تمريره عبر عمود SCX وغسله بـ methanol (١٠٠ مل) وإجراء الفصل التتابعي له ٣.٥ عياري من ammonia methanol (٥٠ مل) للحصول على زيت أصفر. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج ٩٥ - ٥٠٪ من ٠.٢٪ من trifluoroacetic acid مائي في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٧٠ مجم، ٢٠٪) في صورة مادة صلبة عديمة اللون. ١٠

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.96 (2H, s), 8.83 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.86 - 7.72 (5H, m), 7.66 (1H, t), 7.60 (2H, d), 7.51 - 7.42 (2H, m), 4.89 (1H, t), 4.35 (2H, s), 4.17 (1H, s), 3.55 - 3.48 (2H, m), 3.28 - 3.17 (1H, m), 3.08 - 2.97 (2H, m), 2.69 - 2.54 (4H, m), 2.27 - 2.17 (2H, m), 2.06 - 1.98 (2H, m), 1.81 - 1.62 (4H, m), 3.970 - 3.62 (4H, m). APCI (Multimode) m/z: 719 [M+H].

مثال رقم ٦٢

N-{cis-4-[6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}acetamide



تمت إضافة Acetic anhydride (٠.٠٦٠ مل، ٠.٦٤ ملي مول) إلى خليط من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido
[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

٥ (١٦٩ مجم، ٠.٣٢ ملي مول) N-Ethyldiisopropylamine (٠.١١١ مل، ٠.٦٤ ملي مول) في

methanol (٣.٧٧٦ مل) عند ٢٥ م على مدار فترة تصل إلى ١ دقيقة في جو من nitrogen. وتم

تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ م لمدة ٣٠ دقيقة. وتم تبخير خليط التفاعل حتى الجفاف وإعادة

إذابته في ethyl acetate (٥٠ مل)، ثم غسله باستخدام ١ مولار من حمض hydrochloric (٥٠

مل)، و saturated sodium aqueous hydrogen carbonate (٥٠ مل)، وماء (٥٠ مل). وتم

١٠ تجفيف الطبقة العضوية بواسطة magnesium sulfate وترشيحها وتبخيرها للحصول على مركب

العنوان (١٣٥ مجم، ٧٤٪) في صورة مادة صلبة عديمة اللون.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.60 (1H, d), 7.44 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 6.77 (1H, t),

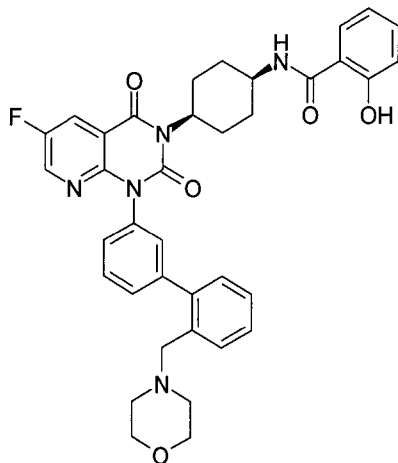
6.69 - 6.61 (3H, m), 6.55 - 6.49 (4H, m), 4.19 - 4.10 (1H, m), 3.20 - 3.14 (1H, m), 2.74 -

2.64 (6H, m), 1.92 - 1.79 (2H, m), 1.57 - 1.48 (4H, m), 1.20 - 1.14 (5H, m), 0.91 - 0.77

(4H, m). APCI (Multimode) m/z: 572 [M+H].

مثال رقم ٦٣

N-{cis-4-[6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-2-hydroxybenzamide



تمت إضافة : ٥

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido
[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(١٨٢ مجم، ٠.٣٤ ملي مول) إلى محلول تم تقلبيه مسبقاً (لمدة ١٠ دقائق) مكون من
Salicylic acid (٥٢ مجم، ٠.٣٨ ملي مول)، و

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

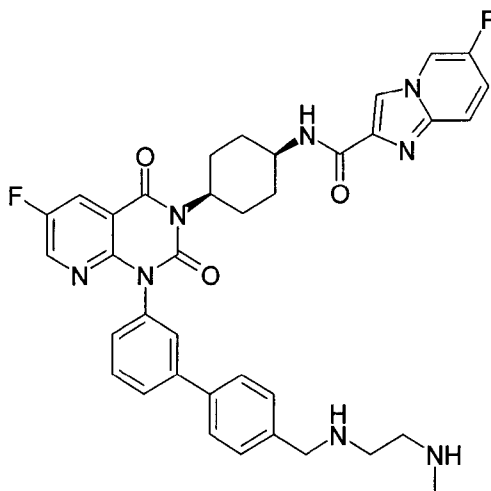
(١٤٤ مجم، ٠.٣٨ ملي مول)، و N,N-diisopropylethylamine (٠.١٨٠ مل، ١.٠٣ ملي مول)
في DMF (١.٧ مل) عند ٢٥ م. وتم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ م لمدة ساعتين. وتم تخفيف
خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate (٥٠ مل)، وغسله بالماء (٥٠ مل). وتم استخلاص الطبقة

المائية بشكل عكسي باستخدام ethyl acetate (١ × ٥٠ مل)، وتجفيف الطبقة العضوية المجمعة بواسطة sodium sulphate وترشيحها وتبخيرها للحصول على المنتج الخام. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة LCMS تحضيرى على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج ٧٥ - ٥٠٪ من ٠.٢٪ من aqueous ammonia في acetonitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٢٧ مجم، ١٢٪) في صورة مادة صلبة عديمة اللون.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.628.55 (2H, m), 8.33 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.74 - 7.34 (7H, m), 6.98 - 6.86 (3H, m), 4.90 - 4.80 (1H, m), 4.39 - 4.28 (2H, m), 4.18 - 4.10 (1H, m), 3.82 - 3.59 (4H, m), 3.22 - 3.05 (4H, m), 2.79 - 2.57 (2H, m), 2.09 - 1.94 (2H, m), 1.78 - 1.56 (4H, m). APCI (Multimode) m/z: 650 [M+H].

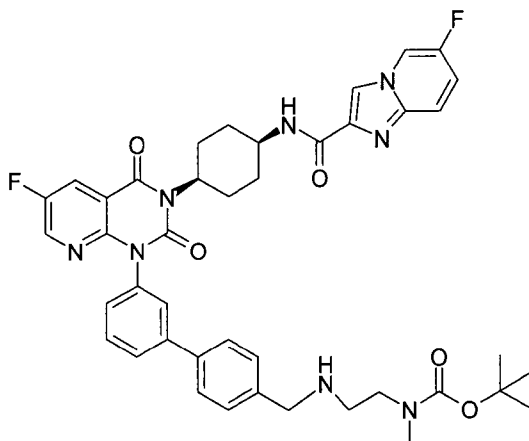
مثال رقم ٦٤

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-({[2-(methylamino)ethyl]amino}methyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



الخطوة (أ) :

tert-butyl {2-[(3'-[6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl)methyl]amino]ethyl} methylcarbamate



تمت إذابة :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٢٠٠ مجم، ٠.٣٢ ملي مول) و Boc-N-methylethylenediamine (٠.٠٥٣ مل، ٠.٢٩ ملي

١٠ مول) في 1,2-dichloroethane (٣.٥ مل) وتم السماح بتقليب المحلول لمدة ١٠ دقائق. وبعد ذلك

تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (١٠٢ مجم، ٠.٤٨ ملي مول) بعد ذلك على مدار

١٠ دقائق في ظل جو من الهواء. تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ م لمدة ١٦ ساعة. وتم تخفيف

خليط التفاعل باستخدام dichloromethane (٥٠ مل)، وغسله بالماء (٥٠ مل). وتم تجفيف الطبقة

العضوية بواسطة sodium sulphate وترشيحها وتبخيرها للحصول على مركب العنوان الفرعي

١٥ (٢٥١ مجم، ١٠٠٪) الذي تم أخذه إلى المرحلة التالية من التفاعل دون تنقية أخرى.

APCI (Multimode) m/z: 679 [M+H - Boc].

الخطوة (ب) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-({[2-(methylamino)ethyl]amino}methyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

تمت إضافة :

hydrogen chloride (٤ مولار / dioxan) (٢.٠٤ مل، ٨.١٤ ملي مول) بالتقطيط إلى محلول خاضع للتقليب مكون من :

tert-butyl {2-[[{3'-[6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]carbonyl]amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}methyl]amino]ethyl}methylcarbamate

(٢٥١ مجم، ٠.٣٢ ملي مول) في 1,4-Dioxane (٣ مل) عند ٢٥ م في جو من الهواء. وتم تقليب المحلول الناتج عند ٢٥ م لمدة ١٦ ساعة. وتمت إذابة المادة الخام في methanol (٥٠ مل)، وتحويلها إلى حمض باستخدام acetic acid (٠.٥ مل) وتحميلها على ١٠ جم من خرطوشة SCX. وتم غسل الشوائب باستخدام methanol (٢٠٠ مل) ثم التخلص منها. وتم إجراء الفصل التتابعي للمنتج باستخدام ١ عياري من ammonia methanol (١٠٠ مل) ثم تبخيره في وسط مفرغ للحصول على المنتج الخام في صورة زيت أصفر. تمت تنقية هذا المنتج الخام بعد ذلك بواسطة LCMS تحضيره على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج ٧٥ - ٥٪ من ٠.١٪ من trifluoroacetic acid مائي في acetone في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على

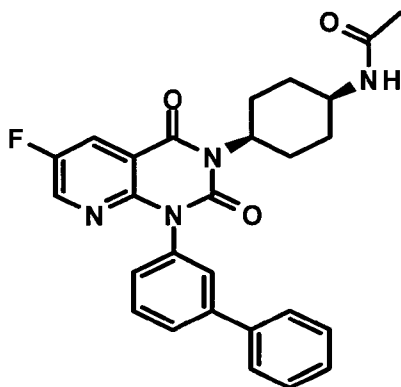
١٥

المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (١١٤ مجم، ٤٢٪) في صورة مادة صلبة عديمة اللون.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) 9.16 - 9.00 (2H, m), 8.82 - 8.78 (1H, m), 8.69 - 8.56 (3H, 20 m), 8.39 - 8.32 (2H, m), 7.85 - 7.71 (4H, m), 7.70 - 7.56 (4H, m), 7.49 - 7.41 (2H, m), 4.87 (1H, s), 4.27 (2H, s), 4.17 (1H, s), 3.32 - 3.19 (4H, m), 2.70 - 2.52 (5H, m), 2.06 - 1.97 (2H, m), 1.78 - 1.62 (4H, m). APCI (Multimode) m/z : 679 [M+H].

مثال رقم ٦٥

N-[cis-4-(1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)cyclohexyl]acetamide



١٠

إلى محلول مكون من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,
4(1H,3H)-dione

(٠.٢ جم، ٠.٤٦ ملي مول) في dichloromethane (١٠ مل) تمت إضافة DIEA (٠.٥ مل) متبوعاً بـ acetyl chloride (٠.٠٤ مل، ٠.٤٦ ملي مول) وتم تقليب الخليط طوال الليل. وتم تبخير الخليط حتى الجفاف وسحق المادة المتبقية بالماء (١٠ مل) للحصول على مادة صلبة مصقولة، تم تجميعها وتنقيتها بواسطة الفصل الكروماتوجرافي على silica باستخدام acetate:dichloromethane (2:8) في صورة مصفي للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٩٦ مجم، ٤٣٪).

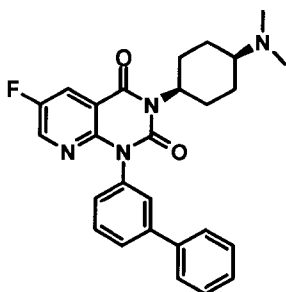
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (1H, d), 8.30 (1H, dd), 7.68 (6H, m), 7.48 (2H, t), 7.39 (2H, t), 4.77 (1H, t), 3.78 (1H, s), 2.62 (2H, m), 1.86 (5H, m), 1.53 (4H, m)

APCI (Multimode) m/z: 473.2 [M+H]

١٠

مثال رقم ٦٦

1-biphenyl-3-yl-3-[cis-4-(dimethylamino)cyclohexyl]-6-fluoropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



١٥ إلى محلول مكون من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,
4(1H,3H)-dione

(٠.١٥ جم، ٠.٣٤ ملي مول) في dichloroethane (١٠ مل) تمت إضافة ما يتراوح من ٣٨ إلى ٤٠% من محلول formaldehyde (٠.١ مل) متبوعًا بإضافة sodium triacetoxyborohydride (٠.١٤٤ جم، ٠.٦٨ ملي مول). تم تقليب الخليط لمدة ساعتين، وتبخيره حتى الجفاف وتنقية المادة المتبقية بواسطة HPLC في الطور العكسي (بتدرج ٢٥ - ٩٥% من acetonitrile في aqueous ammonia) للحصول على مركب العنوان (٨٠ جم، ٥٠%).

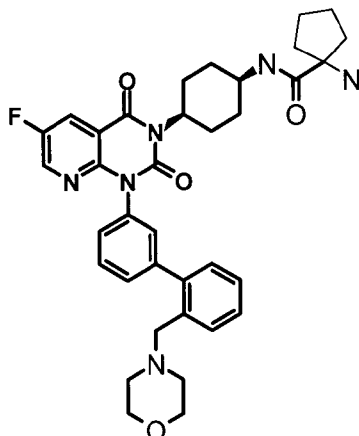
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.77 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.67 (2H, dd), 7.61 (1H, t), 7.48 (2H, m), 7.38 (2H, m), 4.82 (1H, m), 2.69 (2H, dd), 2.15^١ .

6H, s), 2.04 (2H, d), 1.95 (1H, s), 1.39 (4H, m) 8.59 (1H, d), 8.30 (1H, m), 7.68 (6H, m), 7.48 (2H, t), 7.39 (2H, t), 4.77 (1H, t), 3.78 (1H, s), 2.62 (2H, m), 1.86 (5H, m), 1.53 (4H, m)

APCI (Multimode) m/z: 459.2 [M+H]

١٥ مثال رقم ٧٠

1-amino-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}cyclopentanecarboxamide
trifluoroacetate salt



تم تقليب كل من 1-(Boc-amino)cyclopentanecarboxylic acid (٠.٠٨٢ جم، ٠.٣٦ ملي مول) و diea (٠.٠٣٦ مل، ٠.٣٦ ملي مول) و HATU (٠.١٣٦ جم، ٠.٣٦ ملي مول) في DMF (١٠ مل) لمدة ١٠ دقائق عند درجة حرارة الغرفة. وإلى هذا المحلول تمت إضافة :

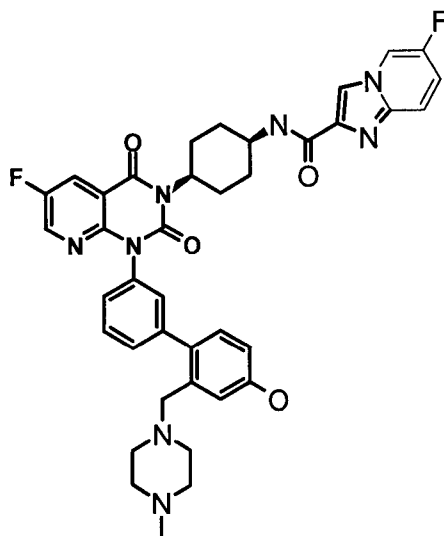
3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido
[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٠.١٩٠ جم، ٠.٣٦ ملي مول) وتم تقليب الخليط طوال الليل. وتم صب الخليط على الماء (١٠٠ مل) وتجميع المركب الخام الوسيط بواسطة الترشيح وتجفيفه في وسط مفرغ. وتمت إذابة هذه المادة الصلبة (٠.٢١٠ جم) في ٤ مولار من hydrogen chloride في dioxan (١٠ مل) وتم السماح لها بالاستقرار لمدة ساعة. وتم تبخير الخليط حتى الجفاف وتنقيته بواسطة HPLC في الطور العكسي (٥ - ٥٠% من acetonitrile في trifluoroacetic acid مائي) للحصول على مركب العنوان (١٤٨ مجم، ٤٧%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.59 (1H, d), 8.33 (1H, dd), 8.11 (3H, s), 7.77 - 7.38 (9H, m), 4.78 (1H, d), 4.44 - 2.55 (16H, m), 2.27 (1H, t), 2.02 (2H, d), 1.83 (5H, s), 1.66 - 1.47 (3H, m) APCI (Multimode) m/z: 641.3 [M+H]

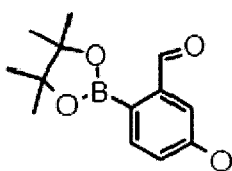
مثال رقم ٧١

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-hydroxy-2'-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]
biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}
imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide trifluoroacetate salt



الخطوة (أ) :

5-hydroxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyde



تم تقليب 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloro-palladium (ii) dichloromethane

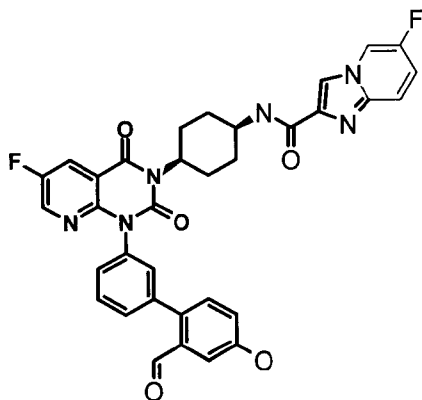
١٠ (١.٠٠٩ جم، ١.٢٤ ملي مول) و 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (٠.٦٨٥ جم، ١.٢٤

ملي مول) في DMSO (٤٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق وتمت إضافة كل من 2-

bromo-5-hydroxybenzaldehyde (٥.٠٠ جم، ٢٤.٨٧ ملي مول)، و potassium acetate (٧.٢٨ جم، ٧٤.١٨ ملي مول) و diboron pinacol ester (٨.١٦ جم، ٣٢.١٤ ملي مول) في جو من nitrogen. وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٦ ساعة عند ٧٠ م، وتبريده وصبه على الماء (٣٠٠ مل). وتم استخلاص خليط التفاعل في diethyl ether وغسله بمحلول ملحي وتجفيفه بواسطة sodium sulphate للحصول على مركب العنوان (٦.٧ جم، ١٠.٩٪) في صورة صمغ أرجواني. وتم استخدام هذا الصمغ في الخطوة التالية دون إجراء عملية تنقية أخرى أو تحليل.

الخطوة (ب) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



إلى معلق من palladium acetate (٨ مجم، ٠.٠٠٤ ملي مول) في acetonitrile (٢ مل) تمت إضافة 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (٠.٠٣٢ جم، ٠.٠٠٨ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة، وعلى مدار ١٠ دقائق في جو من nitrogen. وإلى

هذا المحلول، تمت إضافة potassium carbonate (٠.٣٢٣ جم، ٢.٣٤ ملي مول) مذاب في ماء (١.٦ مل)، متبوعًا بإضافة :

5-hydroxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyde

(٠.٢٩٠ جم، ١.١٧ ملي مول) و :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]

pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٥٠٠ جم، ٠.٧٨ ملي مول) وتم تسخين الخليط الناتج عند ٧٠ م، لمدة ساعتين أخريين. وتم

تخفيف خليط التفاعل بethyl acetate (١٥ مل)، وغسله بمحلول ملحي مشبع (١٠ مل). وتم

تجفيف الطبقة العضوية بواسطة sodium sulphate، وتنقيتها بواسطة الفصل الكروماتوجرافي بsilica

بتدرج من ethyl acetate: dichloromethane (1:9) في صورة مصفي للحصول على مركب العنوان ١٠

في صورة مادة صلبة لونها copper (١٩٥ مجم، ٤٠٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.07 (1H, s), 9.91 (1H, s), 8.79 (1H, dd), 8.60 (1H, d),

8.37 (2H, s), 8.32 (Hz, 2H, dd), 7.75 (2H, dd), 7.54 - 7.39 (4H, m), 7.29 (1H, d), 7.17

(1H, dd), 4.85 (1H, t), 4.16 (1H, s), 2.71 - 2.54 (2H, m), 2.04 - 1.95 (2H, m), 1.75 - 1.59

(4H, m) APCI (Multimode) m/z: 637.1 [M+H]

الخطوة (ج) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-hydroxy-2'-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]
biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}
imidazo[1,2-a] pyridine-2-carboxamide trifluoroacetate salt.

تمت إضافة كل من 1-methylpiperazine (٣٤.٠ مجم، ٠.٣٤ ملي مول)، و :

sodium triacetoxyborohydride (٧٧ مجم، ٠.٣٦ ملي مول) إلى :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-
dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-
carboxamide

(١٨٠ مجم، ٠.٢٨ ملي مول) في dichloroethane (١٠ مل). وتم تقليب المعلق الناتج طوال

الليل. وتم تبخير الخليط حتى الجفاف وتنقيته بواسطة HPLC في الطور العكسي (٥ - ٥٠٪

acetonitrile في trifluoroacetic acid مائي) للحصول على مركب العنوان (١١٩ مجم، ٤٤٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 - 8.79 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.34

(1H, 10 dd), 7.81 - 7.70 (2H, m), 7.59 - 7.27 (5H, m), 7.14 (1H, d), 6.89 - 6.77 (2H, m),

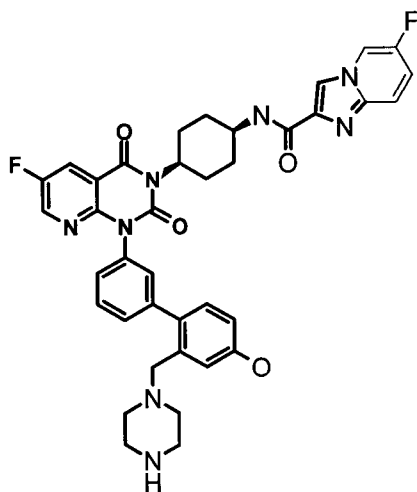
4.85 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.60 - 3.16 (4H, m), 2.97 - 2.75 (6H, m), 2.72 (4H, s), 2.68 -

2.09 (2H, m), 2.09 - 1.93 (2H, m), 1.80 - 1.57 (4H, m) APCI (Multimode) m/z: 721.3

[M+H]

مثال رقم ٧٢

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide trifluoroacetate salt



تمت إضافة كل من :

tert-butyl piperazine-1-carboxylate (٦٣.٢ مجم، ٠.٣٤ ملي مول)، و :

sodium triacetoxyborohydride (٧٧ مجم، ٠.٣٦ ملي مول) إلى :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(١٨٠ مجم، ٠.٢٨ ملي مول) في dichloroethane (١٠ مل). وتم تقليب المعلق الناتج طوال الليل. وتم تبخير الخليط حتى الجفاف وإذابة المادة المتبقية في dioxan (١٠ مل) متبوعًا بـ ٤ مولار من hydrogen chloride في dioxan (١٠ مل)، وتم تقليب الخليط لمدة ساعة. وتم تبخير

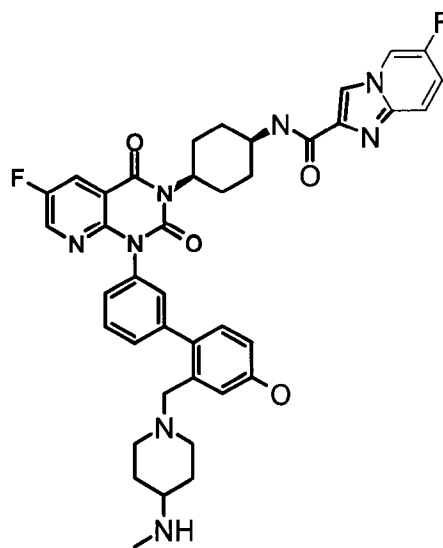
الخليط حتى الجفاف وتنقيته بواسطة HPLC في الطور العكسي (٥ - ٥٠٪ acetonitrile في trifluoroacetic acid مائي) للحصول على مركب العنوان (١٠٦ مجم، ٤٠٪).

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.83 (1H, dd), 8.60 (1H, d), 8.53 (2H, s), 8.40 (1H, s), 8.34 (2H, dd), 7.80 - 7.69 (2H, m), 7.59 - 7.31 (6H, m), 7.16 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 4.87 (3H, m), 4.17 (2H, s), 3.52 (1H, s), 2.99 (3H, s), 2.69 - 2.52 (2H, m), 2.02 (2H, d), 1.79 - 1.57 (4H, m)

APCI (Multimode) m/z: 707.3 [M+H]

مثال رقم ٧٣

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-hydroxy-2'-{[4-(methylamino)piperidin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide trifluoroacetate salt



تمت إضافة :

4-N-Boc-4-N-Methyl-aminopiperidine (٧٨ مجم، ٠.٣٦ ملي مول)، و :

sodium triacetoxymethylborohydride (٧٧ مجم، ٠.٣٦ ملي مول) إلى :

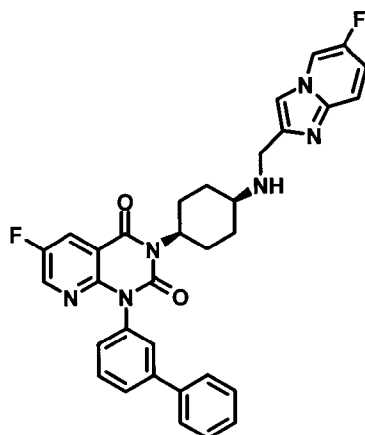
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(١٨٠ مجم، ٠.٢٨ ملي مول) في dichloroethane (١٠ مل). وتم تقليب المعلق الناتج طوال الليل. وتم تبخير الخليط حتى الجفاف وإذابة المادة المتبقية في dioxan (١٠ مل) متبوعاً بـ ٤ مولار من hydrogen chloride في dioxan (١٠ مل)، وتم تقليب الخليط لمدة ساعة. وتم تبخير الخليط حتى الجفاف وتنقيته بواسطة HPLC في الطور العكسي (٥ - ٥٠% acetonitrile في trifluoroacetic acid مائي) للحصول على مركب العنوان (٥٧ مجم، ٢١%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.03 - 9.73 (2H, m), 8.89 (2H, s), 8.82 (1H, dd), 8.61 (1H, d), 8.42 - 8.32 (2H, m), 7.77 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.51 - 7.45 (1H, m), 7.41 (2H, dd), 7.29 - 7.21 (1H, m), 7.13 - 7.05 (1H, m), 7.00 - 6.93 (1H, m), 4.85 (3H, s), 4.35 - 4.11 (6H, m), 3.34 (1H, s), 3.12 (1H, s), 2.69 - 2.48 (2H, m), 2.02 (4H, d), 1.69 (8H, dd) APCI (Multimode) m/z: 735.3 [M+H]

مثال رقم ٧٤

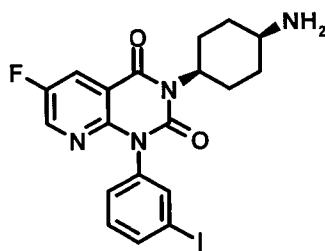
1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino]cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



الخطوة (أ) :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,

4(1H,3H) -dione hydrochloride



٥

تم تقليب معلق مكون من :

tert-butyl { cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]

pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(١٠ جم، ١٧.٣ ملي مول) و HCl (٤٣ مل، ١٧٣ ملي مول) (٤ مولار في dioxane) في

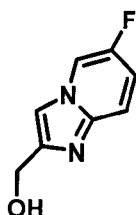
diethyl ether (١٥٠ مل) لمدة ٢٠ ساعة. وتمت إضافة ether (٢٠٠ مل) وغسل المادة الصلبة ١٠

بالترشيح للحصول على مركب العنوان الفرعي (٩ جم).

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

الخطوة (ب) :

(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methanol



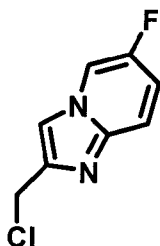
٥ تم تعليق حمض 6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٤ جم، ٢٢.٢١ ملي مول) في THF (١٠ مل) وإضافة معقد borane tetrahydrofuran complex (١١١ مل، ١١١ ملي مول). وتم تسخين الخليط حتى درجة حرارة الإرجاع لمدة ٣ ساعات ثم تم تبريده حتى درجة حرارة الغرفة، وتمت إضافة methanol (٣٠ مل) بالتقطيط وتسخينه حتى درجة حرارة الإرجاع لمدة ١٨ ساعة. وتم تبريد خليط التفاعل وتركيزه في وسط مفرغ. وتمت إذابة المادة الصلبة الناتجة في methanol وتميرها في عمود SCX، وغسلها بـ methanol ثم إجراء الفصل التتابعي للمنتج باستخدام ammonia في methanol (٧ مل) لتترك، بعد التبخير، مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة (٣.٥ جم، ٩٥%).

APCI (Multimode) m/z: 167 [M+H]

الخطوة (ج) :

2-(chloromethyl)-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine

- ٢٣٣ -



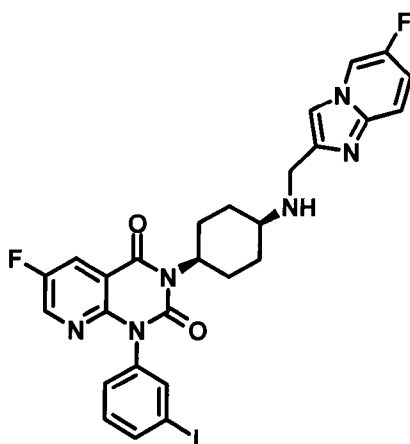
تم تسخين methanol (6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) (٤.٢ جم، ٢٥.٣ ملي مول) عند ٦٠ م في thionyl chloride (٤٦ مل، ٦٣٠ ملي مول) لمدة ساعتين. وتم تبريد المحلول الناتج وتركيزه لترك مادة صلبة، تم سحقها باستخدام diethyl ether وتجفيفها في وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة (٣.٤٥ جم، ٧٤%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8 9.25 (1H, t), 8.54 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 7.93 (1H, 4.99 (2H, s) GC 184 ddd),

الخطوة (د) :

6-fluoro-3-(cis-4-[[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino]cyclohexyl)-1-

(3-iodophenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تسخين معلق مكون من 2-(chloromethyl)-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine (٠.٥٥ جم، ٢.٩٨ ملي مول)، و:

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-(3-iodophenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,

4(1H,3H)-dione hydrochloride

٥ (١.٥٤ جم، ٢.٩٨ ملي مول) وقاعدة Hunig (٢.٠٨ مل، ١١.٩ ملي مول) في acetonitrile (٥

مل) عند ٨٠ م لمدة ٤٨ ساعة. وتم تبريد خليط التفاعل وترشيحه وتركيزه في وسط مفرغ. وتمت

إضافة ethyl acetate وترشيح ناتج الترسيب بالغسل باستخدام ethyl acetate وتجفيفه في وسط

مفرغ لترك مادة صلبة لونها بيج. وتمت تنقية ناتج الترشيح بواسطة الفصل الكروماتوجرافي

الوميضي على silica مع إجراء الفصل التتابعي بتدرج ١٠٠٪ من :

١٠ ethyl acetate إلى ٥٪ من methanol في ethyl acetate. وتم تبخير الأجزاء النقية حتى الجفاف

للحصول على كمية أخرى من مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة بيضاء (٥٦٠ مجم،

٣٠٪).

ES+ (M+H) 629

الخطوة (هـ) :

1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}

cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

Palladium (II) acetate (٣.٦ مجم، ٠.٠٢ ملي مول) و :

2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (١٣ مجم، ٠.٠٣ ملي مول) معًا في acetonitrile (٥ مل) لمدة ١٠ دقائق قبل إضافة محلول من potassium carbonate (١٣٢ مجم، ٠.٩٥ ملي مول) في ماء (٢ مل). وتمت إضافة كل من :

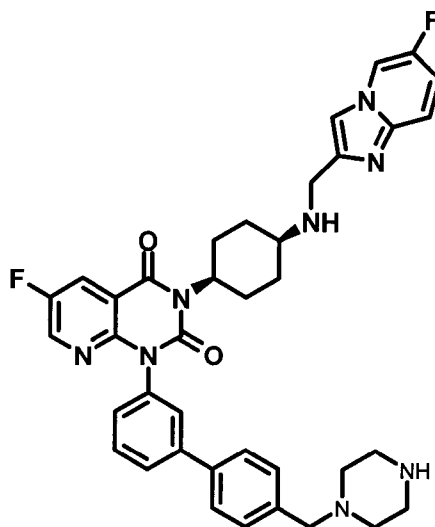
6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)-1-(3-iodophenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٢٠٠ مجم، ٠.٣٢ ملي مول) وحمض phenylboronic acid (٣٩ مجم، ٠.٣٢ ملي مول) بالتعاقب. وتم تقليب المحلول الناتج عند ٨٠ م لمدة ١٦ ساعة ثم تم تبريده وتركيزه وتنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج ٧٥ - ٥٪ من ٠.٢٪ من aqueous ammonia في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Symmetry باستخدام تدرج ٩٥ - ٥٪ من ٠.١٪ من trifluoroacetic acid المائي في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٢١ مجم، ١١٪).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 - 8.81 (3H, m), 8.61 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 8.09 (1H, s), 7.81 - 7.71 (2H, m), 7.69 - 7.59 (4H, m), 7.53 - 7.43 (2H, m), 7.43 - 7.34 (2H, m), 5.488 - 4.77 (1H, m), 4.35 (2H, s), 3.42 - 3.32 (2H, m), 2.18 - 2.07 (2H, m), 1.84 - 1.60 (6H, m) APCI (Multimode) m/z: 579 [M+H]

مثال رقم ٧٥

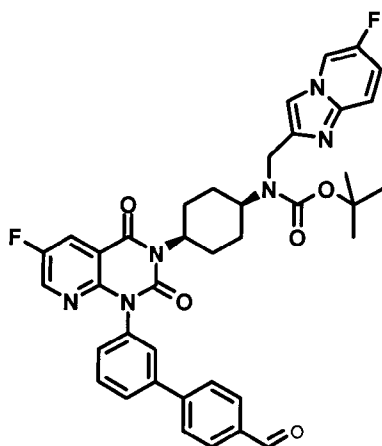
6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



o

: الخطوة (أ)

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl] carbamate



تم تقليب كل من Palladium (II) acetate (٣.٦ جم، ٠.٠٢ ملي مول) و :

2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (١٣ مجم، ٠.٠٣ ملي مول) معًا

في acetonitrile (٥ مل) لمدة ١٠ دقائق قبل إضافة محلول من potassium carbonate (١٣٢

مجم، ٠.٩٥ ملي مول) في ماء (٢ مل). وتمت إضافة كل من :

6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)-1-

(3-iodophenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٢٠٠ مجم، ٠.٣٢ ملي مول) وحمض 4-formylbenzeneboronic (٤٨ مجم، ٠.٣٢ ملي مول)

بالتعاقب. وتم تقليب المحلول الناتج عند ٨٠ م لمدة ١٦ ساعة ثم تم تبريده وتركيزه وتمت إذابة

المنتج الخام في dichloromethane (١٠ مل) وترشيحه. وتمت معالجة ناتج الترشيح باستخدام di-

t-butyl dicarbonate (٠.١٥ مل، ٠.٦٤ ملي مول) وتقليبه لمدة ٢٠ ساعة عند درجة حرارة

الغرفة. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة الفصل الكروماتوجرافي الوميضي على silica، وإجراء

الفصل التتابعي باستخدام تدرج من ٧٠ إلى ١٠٠٪ من ethyl acetate في isohehexane. وتم تبخير

الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان في صورة مادة

١٥ صلبة بنية (٧٥ مجم، ٣٣٪).

APCI (Multimode) m/z: 707 [M+H]

الخطوة (ب) :

6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

٥ تم تقليب :

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl] carbamate

(١٥٠ مجم، ٠.٢١ ملي مول) و t-butyl 1-piperazine carboxylate (٧٩ مجم، ٠.٤٢ ملي مول)

١٠ في DMC (١٥ مل) لمدة ساعة وتمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (٤٥ مجم،

٠.٢١ ملي مول). وتم تقليب الخليط لمدة ٢٠ ساعة. وتمت إضافة methanol وتركيز المحلول في

وسط مفرغ. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود من نوع Waters X-

Terra باستخدام تدرج من ٧٥ إلى ٥٪ من ٠.٢٪ من aqueous ammonia في acetonitrile في

صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف، وإذابته في DCM

١٥ (١٠ مل) و trifluoroacetic acid (٥ مل) وتقليبه لمدة ١٨ ساعة. وتم تركيز المحلول في وسط

مفرغ وسحق المادة المتبقية باستخدام diethyl ether لتترك مركب العنوان في صورة مادة صلبة

بيضاء (٧٠ مجم، ٤٩٪).

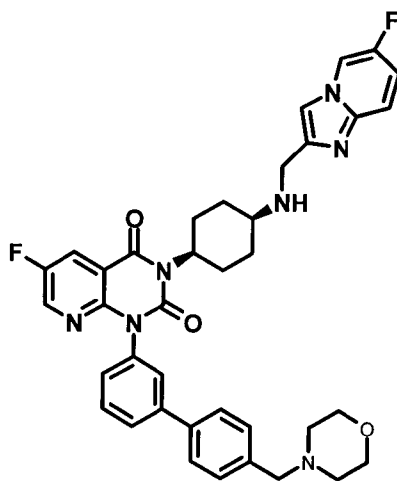
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.89 (1H, s), 8.94 - 8.76 (2H, m), 8.60 (1H, d), 8.31

(1H, dd), 8.09 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.74 - 7.60 (5H, m), 7.50 (2H, d), 7.42 (2H, d), 4.85

- 4.76 (1H, m), 4.35 (2H, s), 3.97 - 3.88 (1H, m), 3.42 - 3.33 (1H, m), 3.21 (3H, s), 2.97 - 2.80 (2H, m), 2.17 - 2.07 (2H, m), 1.82 - 1.70 (2H, m), 1.69 - 1.61 (2H, m), 2.68 - 2.56 (2H, m) APCI (Multimode) m/z: 677 [M+H]

مثال رقم ٧٦

6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-[4'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione
dinitrfluoroacetic acid



تم تقليب كل من Palladium (II) acetate (٣.٦ جم، ٠.٠٢ ملي مول) و:

١٠ 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (١٣ مجم، ٠.٠٣ ملي مول) معاً

في acetonitrile (٥ مل) لمدة ١٠ دقائق قبل إضافة محلول من potassium carbonate (١٣٢

مجم، ٠.٩٥ ملي مول) في ماء (٢ مل). وتمت إضافة كل من:

6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-

(3-iodophenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٢٠٠ مجم، ٠.٣٢ ملي مول) و (4-morpholinomethyl) phenylboronic acid pinacol
phenylboronic acid (٩٦ مجم، ٠.٣٢ ملي مول) بالتعاقب. وتم تقليب المحلول الناتج عند
٨٠ م لمدة ٤٨ ساعة. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرى على عمود من نوع
Waters X-Terra باستخدام تدرج من ٥-٧٥ % من ٠.١ % من trifluoroacetic acid مائي في
acetonitrile في صورة مصفى. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرى على عمود
Symmetry Sunfire باستخدام تدرج من ٥-٩٥ % من ٠.١ % من trifluoroacetic acid مائي في
acetonitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف
للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (١٢ مجم، ٦ %).

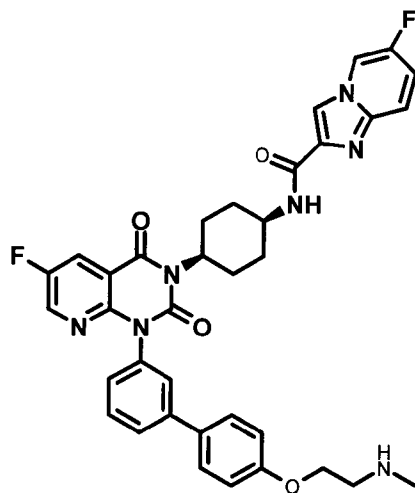
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8.96 - 8.82 (3H, m), 8.61 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.09
(1H, s, dd), 7.85 - 7.73 (4H, m), 7.69 - 7.57 (4H, m), 7.47 - 7.36 (2H, m), 4.86 - 4.75
(1H, m), 4.38 (4H, s), 4.35 (4H, s), 3.70 - 3.59 (3H, m), 3.41 - 3.05 (6H, m), 2.31 - 2.07
(2H, m),

1.83 - 1.60 (6H, m)

APCI (Multimode) m/z: 677 [M+H]

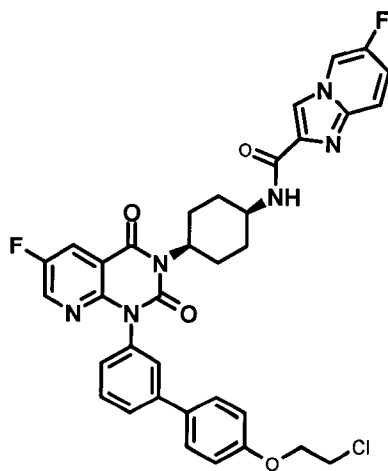
١٥ مثال رقم ٧٧

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[2-(methylamino)ethoxy]biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,
4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-
carboxamide



: الخطوة (أ)

N-{cis-4-[1-[4'-(2-chloroethoxy)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



: إلى محلول من

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(١ جم، ٠.٨٢ ملي مول)، و triphenylphosphine (٠.٤٣ جم، ١.٦٤ ملي مول) و

2-chloroethanol (٠.١١ مل، ١.٦٤ ملي مول) في THF (٥٠ مل) تمت إضافة :

diisopropyl azodicarboxylate (٠.٣٣ جم، ١.٦٤ ملي مول) بالتقطيط على مدار دقيقتين

للحصول على تفاعل طارد للحرارة لطيف. تم تقليب المحلول الأصفر الناتج لمدة ٢٠ ساعة وتمت

٥ إضافة كمية أخرى من triphenylphosphine (٠.٤٣١ جم، ١.٦٤ ملي مول) و

2-chloroethanol (٠.١١٠ مل، ١.٦٤ ملي مول) متبوعًا بإضافة :

diisopropyl azodicarboxylate (٠.٣٣٢ جم، ١.٦٤ ملي مول) وتم تقليب المحلول لمدة ٤٨

ساعة. وتم فصل المادة الصلبة ذات اللون الأصفر الشاحب بالترشيح وغسلها ب-ether وتجفيفها في

وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان الفرعي (٤٠٥ مجم، ٧٤٪).

APCI (Multimode) m/z: 671 [M+H]

١٠

: الخطوة (ب)

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[2-(methylamino)ethoxy]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,

4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-

carboxamide

١٥ تم تسخين :

N-{cis-4-[1-[4'-(2-chloroethoxy)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido

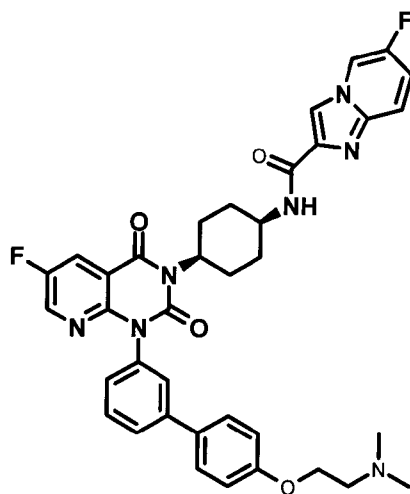
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٢ جم، ٠.٣٠ ملي مول)، وpotassium iodide (٢.٥ مجم، ٠.٠١ ملي مول) وmethylamine (١.٠ جم، ١٢.٩ ملي مول) في acetonitrile (٥ مل) عند ٧٠ م لمدة ٧ ساعات. وتم تبريد خليط التفاعل وتركيزه في وسط مفرغ وتمريه عبر عمود SCX، وغسله بـ methanol وإجراء الفصل التتابعي باستخدام ammonia (٧ مولار في MeOH) لترك مادة صلبة، تمت تنقيتها بواسطة HPLC تحضيرية على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج من ٧٥ إلى ٥٪ من ٠.٢٪ aqueous ammonia في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٦٥ مجم، ٣٣٪).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.78 - 7.71 (2H, m), 7.70 - 7.61 (3H, m), 7.58 (1H, t), 7.48 - 7.40 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.07 (2H, d), 4.93 - 4.82 (1H, m), 4.22 - 4.13 (1H, m), 4.19 (2H, t), 3.18 (2H, t), 2.55 (3H, s), 2.31 - 2.23 (2H, m), 2.05 - 1.95 (2H, m), 1.79 - 1.60 (4H, m) APCI (Multimode) m/z: 666 [M+H]

مثال رقم ٧٨

N- $\{$ 4-[1-{4'-[2-(dimethylamino)ethoxy]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تسخين محلول مكون من :

-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

٥ (٠.٢ جم، ٠.٣٣ ملي مول)، و cesium carbonate (٠.٢١٤ جم، ٠.٦٦ ملي مول)، و :

potassium iodide (٥.٤٦ مجم، ٠.٠٣ ملي مول) و :

2-dimethylaminoethyl chloride hydrochloride (٤٧ مجم، ٠.٣٣ ملي مول) في NMP (٤ مل)

حتى ٨٠ م لمدة ٢٤ ساعة. وتم تبريد خليط التفاعل وتركيزه وتنقية المنتج الخام بواسطة HPLC

تحضيره على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج من ٧٥ إلى ٥٪ من ٠.٢٪ من

١٠ TFA مائي في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب

حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٤٥ مجم، ٢٠٪).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.38 (1H, s),

8.34 (1H, dd), 7.78 - 7.62 (5H, m), 7.59 (1H, t), 7.46 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.11 (2H,

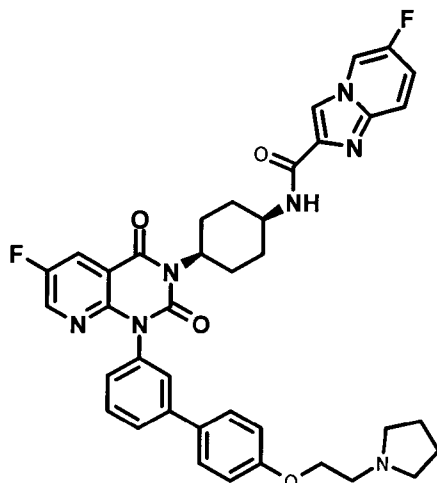
d), 4.93 - 4.80 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.17 (1H, s), 3.53 (2H, s), 2.88 (6H, d), 2.84 - 2.75

(6H, m), 2.69 - 2.57 (2H, m), 2.53 - 2.39 (2H, m), 2.07 - 1.93 (2H, m), 1.79 - 1.58 (4H, m)

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

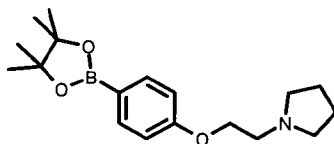
مثال رقم ٧٩

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



الخطوة (أ) :

1-{2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]ethyl}pyrrolidine



١٠

تم تقليد كل من :

٠.١٣٥ جم، 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloro palladium(II) DCM complex
٠.١٩ ملي مول) و 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (٠.١٠٣ جم، ٠.١٩ ملي مول) في
DMSO (٥ مل) عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ١٥ دقيقة. تمت إضافة potassium acetate
(١.٠٠٩ جم، ١١.١ ملي مول)، و bis(pinacolato)diboron (١.٢٢ جم، ٤.٨١ ملي مول) و :

٥ 1-(2-(4-bromophenoxy)ethyl)pyrrolidine (١ جم، ٣.٧٠ ملي مول) وتم تسخين خليط التفاعل
عند ٨٠ م لمدة ٢٠ ساعة. وتم تبريد خليط التفاعل وإضافة الماء ثم استخلاص الخليط بـ diethyl
ether. وتم تجفيف أطوار ether (Na₂SO₄) وتركيزه للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة
زيت بني (٥٦٠ مجم، ٤٨٪).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (2H, d), 6.91 (2H, d), 4.19 (2H, t), 3.00 (2H, t), 2.78
-2.70 (2H, m), 2.68 - 2.50 (2H, m), 1.89 - 1.81 (4H, m), 1.28 (12H, s) ١٠

الخطوة (ب) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,
4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-
carboxamide

١٥ تم تغليب Palladium (II) acetate (٣.٥ مجم، ٠.٠٢ ملي مول) و :

2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (١٣ مجم، ٠.٠٣ ملي مول) معاً في
acetonitrile (١٥ مل) لمدة ١٠ دقائق قبل إضافة محلول potassium carbonate (٠.١٣ جم،
٠.٩٣ ملي مول) في ماء (١٠ مل). وتمت إضافة :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٢ جم، ٠.٣١ ملي مول) و :

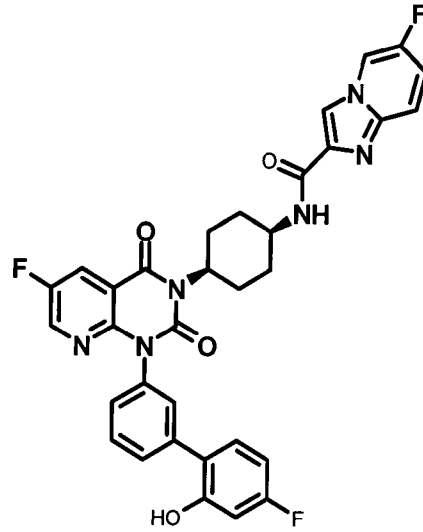
1-(2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)ethyl)pyrrolidine

٥ (٩٩ مجم، ٠.٣١ ملي مول) بالتعاقب. وتم تقليب المحلول الناتج عند ٨٠ م لمدة ١٦ ساعة. وتم تبريد خليط التفاعل وتركيزه ثم تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرى على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج ٧٥-٥٪ من ٠.٢٪ من TFA مائي في acetonitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٢١ مجم، ٩٪).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 - 9.70 (1H, m), 8.81 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.79 - 7.62 (5H, m), 7.59 (1H, t), 7.46 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.11 (2H, d), 4.88 (1H, t), 4.34 (2H, t), 4.20 - 4.12 (1H, m), 3.68 - 3.53 (4H, m), 3.21 - 3.06 (2H, m), 2.74 - 2.36 (2H, m), 2.08 - 1.94 (4H, m), 1.92 - 1.84 (2H, m), 1.80 - 1.58 (4H, m) APCI (Multimode) m/z: 706 [M+H]

١٥ مثال رقم ٨٠

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-fluoro-2'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



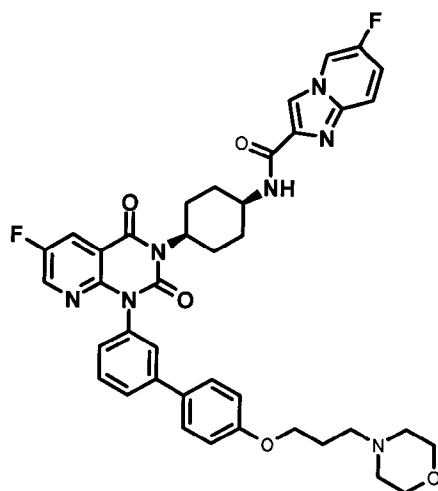
تم تحضيره وفقاً للخطوة (ب) في مثال رقم ٧٩.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.11 (1H, s), 8.08 - 8.04 (1H, m), 7.73 - 7.64 (2H, m), 7.62 - 7.55 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.36 (1H, dd), 7.17 (1H, ddd), 6.75^d- 6.66 (2H, m), 6.57 - 6.48 (1H, m), 5.08 (1H, t), 4.49 - 4.40 (1H, m), 2.88 - 2.65 (2H, m), 2.16 - 2.04 (2H, m), 1.93 - 1.66 (4H, m)

APCI (Multimode) m/z : 627 [M+H]

مثال رقم ٨١

6-fluoro-N- $\{$ cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(3-morpholin-4-yl)propoxy]biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl $\}$ imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

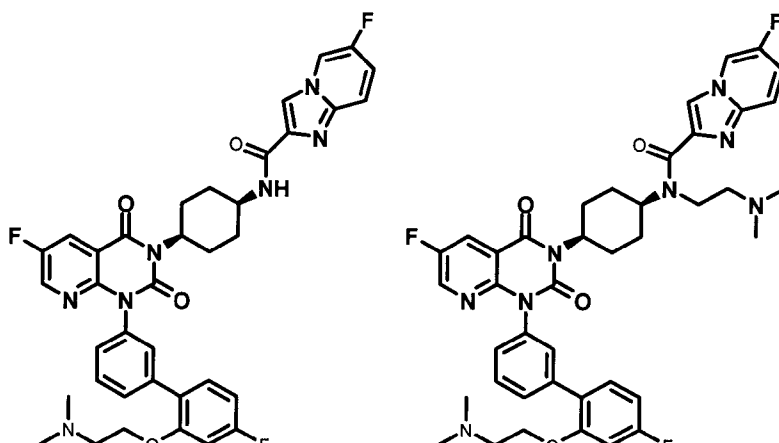


تم تحضيره وفقاً للخطوة (ب) في مثال رقم ٧٩.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 - 8.74 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 7.78 - 7.64 (4H, m), 7.64 - 7.52 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.02 (2H, d), 4.94-4.81 (1H, m), 4.21 - 4.12 (1H, m), 4.05 (2H, t), 3.57 (4H, t), 2.64 - 2.24 (8H, m), 2.00 (2H, d), 1.88 (2H, t), 1.80 - 1.59 (4H, m) APCI (Multimode) m/z: 736 [M+H]

مثال رقم ٨٢ ومثال رقم ٨٣

N-{cis-4-[1-{2'-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4'-fluorobiphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide and N-{cis-4-[1-{2'-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4'-fluorobiphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تسخين محلول مكون من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-fluoro-2'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٢ جم، ٠.٣٢ ملي مول)، و cesium carbonate (٠.٢٠٨ جم، ٠.٦٤ ملي مول)، و :

iodide:potassium (٥.٣٠ مجم، ٠.٠٣ ملي مول) و :

2-dimethylaminoethyl chloride hydrochloride (٤٦ مجم، ٠.٣٢ ملي مول) في NMP (٣ مل)

حتى ٨٠ م لمدة ٢٤ ساعة. وتم تبريد خليط التفاعل، تركيزه وتنقية المنتج الخام بواسطة HPLC

١٠ تحضيري على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج ٧٥ - ٥٪ من ٠.٢٪ aqueous

ammonia في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب

حتى الجفاف للحصول على مركبات العنوان:

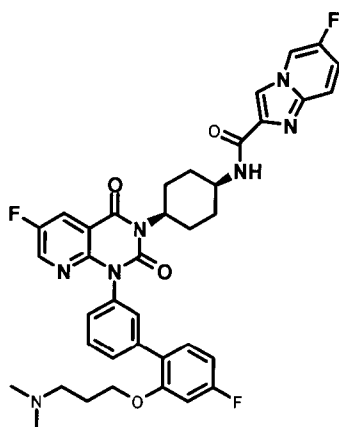
N-{cis-4-[1-{2'-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4'-fluorobiphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (25 mg, 11%)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 7.69 - 7.51 (4H, m), 7.49 - 7.30 (3H, m), 7.06 (1H, d), 6.91 - 6.83 (1H, m), 4.95 - 4.78 (1H, m), 4.16 (1H, s), 4.13 - 4.08 (2H, m), 3.38 - 3.22 (2H, m), 2.74 - 2.58 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.04 - 1.95 (2H, m), 1.79 - 1.58 (4H, m) APCI (Multimode) m/z: 698 [M+H]

N-{cis-4-[1-{2'-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4'-fluorobiphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide (29 mg, 12%)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 - 8.78 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.36 (1H, dd), 7.77 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.60 - 7.53 (2H, m), 7.52 - 7.34 (4H, m), 7.15 - 7.07 (1H, m), 7.01 - 6.93 (1H, m), 4.91 - 4.76 (1H, m), 4.60 - 4.40 (2H, m), 4.23 - 4.11 (1H, m), 3.81 (2H, s), 3.65 - 3.42 (4H, m), 3.05 (6H, s), 2.76 - 2.58 (2H, m), 2.11 - 1.93 (2H, m), 1.79 - 1.61 (4H, m) APCI (Multimode) m/z: 769 [M+H]

N-{cis-4-[1-{2'-[3-(dimethylamino)propoxy]-4'-fluorobiphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

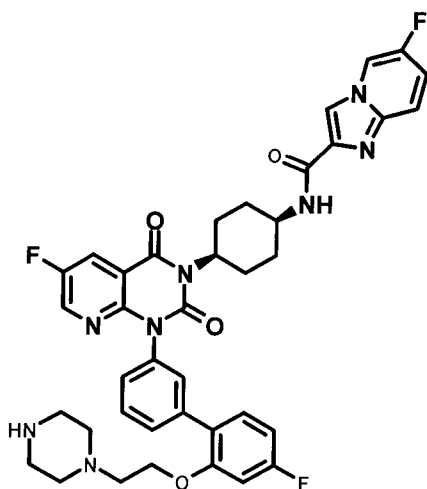


٥

تم تحضيره وفقاً لمثال رقم ٨٢.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.81 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.37 - 8.30 (1H, m), 7.81 - 7.72 (1H, m), 7.71 - 7.64 (1H, m), 7.63 - 7.55 (1H, m), 7.54 - 7.43 (2H, m), 7.40 - 7.28 (2H, m), 7.06 (1H, d), 6.95 - 6.85 (1H, m), 4.92 - 4.76 (1H, m), 4.22 - 4.08 (1H, m), 4.09 (2H, s), 3.06 (2H, s), 2.69 (6H, s), 2.53 - 2.28 (2H, m), 2.09 - 1.95 (4H, m), 1.78 - 1.56 (4H, m) APCI (Multimode) m/z : 712 [M+H]

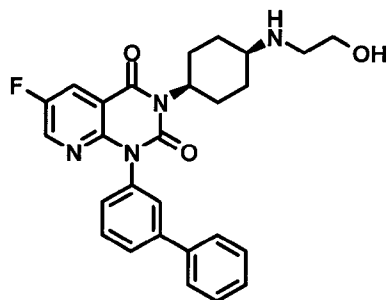
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-fluoro-2'-(2-piperazin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تحضيره وفقاً لمثال رقم ٨٢.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 5 8.84 (1H, s), 8.79 - 8.68 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.39 (1H, s), 8.36 - 8.31 (1H, m), 7.77 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.64 - 7.44 (5H, m), 7.41 - 7.32 (2H, 5 m), 7.09 (1H, d), 6.94 - 6.86 (1H, m), 4.92 - 4.78 (1H, m), 4.66 - 4.22 (3H, m), 4.20⁰ (4H, s), 3.09 (4H, s), 2.98 (1H, s), 2.81 (2H, s), 2.64 - 2.54 (2H, m), 2.06 - 1.96 (2H, m), 1.78 - 1.58 (4H, m) APCI (Multimode) m/z: 739 [M+H]

1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-3-{cis-4-[(2-hydroxyethyl)amino]cyclohexyl}pyrido[2,3-d]
pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



٥ إلى محلول مكون من :

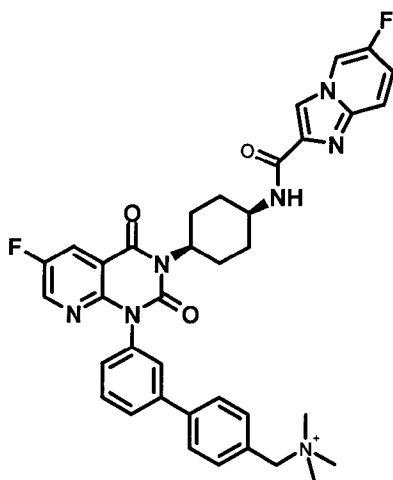
3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,
4(1H,3H)-dione

(٧٧ مجم، ٠.١٨ ملي مول) و [(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]acetaldehyde (٣٤.٣ مجم، ٠.٢٠ ملي مول) في DCM (٣ مل) تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (٤١.٧ مجم، ٠.٢٠ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند ٨٠ م لمدة ٢٢ ساعة. وتم إخماد الخليط باستخدام methanol ثم تخفيفه باستخدام HCl (١ مل) وتقليبه لمدة ساعتين وبعدها تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود من نوع Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٧٥ إلى ٥ ٪ من ٠.٢ ٪ أمونيا مائية في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٤٢ مجم، ٥٠ ٪) في صورة مادة صلبة بيضاء. ١٥

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.41 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.67 - 7.58 (3H, m), 7.56 - 7.51 (1H, m), 7.46 (2H, t), 7.41 - 7.34 (1H, m), 7.30 (1H, d), 5.29 - 5.22 (1H, 5 m), 5.08 - 4.93 (1H, m), 3.98 - 3.89 (2H, m), 3.40 (1H, s), 3.17 - 3.08 (2H, m), 2.81 - 2.63 (2H, m), 2.48 (2H, d), 1.91 - 1.73 (4H, m) APCI (Multimode) m/z: 475 [M+H]

مثال رقم ٨٧ ٥

{3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino} cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}-N,N,N-trimethylmethanaminium iodide



١٠ تمت إذابة محلول مكون من :

N-{cis-4-[1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

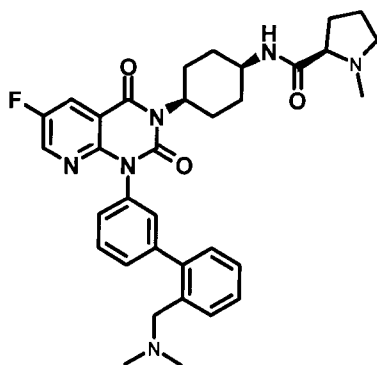
(٧٥ مجم، ٠.١٢ ملي مول) و iodomethane (٠.٠١٤ مل، ٠.٢٣ ملي مول) في acetonitrile (٣ مل) وتم تقليب المحلول عند ٨٠ م لمدة ٢٤ ساعة. وتم تركيز خليط التفاعل وتنقيته بواسطة HPLC تحضيرى على عمود من نوع Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٧٥ إلى ٥٪ من ٠.٢٪ أمونيا مائية في acetonitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٢٦ مجم، ٣٢ ٥). (%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (1H, d), 8.24 (1H, dd), 8.10 (2H, s), 8.08 - 8.03 (2H, m), 7.75 - 7.66 (5H, m), 7.58 - 7.51 (2H, m), 7.39 - 7.33 (1H, m), 7.19 - 7.11 (1H, m), 5.11 - 5.00 (1H, m), 4.97 (2H, s), 4.41 (1H, s), 3.35 (9H, s), 2.86 - 2.69 (2H, m), 2.13 (2H, d), 1.90 - 1.52 (4H, m)

APCI (Multimode) m/z: 664 [M+H]

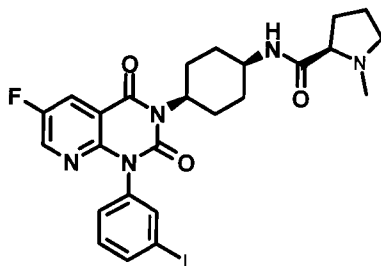
مثال رقم ٨٨

N-{cis-4-[1-{2'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1-methyl-D-prolinamide



الخطوة (أ) :

N-{cis-4-[1-{2'-[(3-iodophenyl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1-methyl-D-prolinamide



٥ تمت إضافة HATU (٠.٢٤٣ جم، ٠.٦٤ ملي مول) إلى :

1-methyl-pyrrolidine-2-carboxylic acid (٨٢ مجم، ٠.٦٤ ملي مول) وقاعدة Hunig (٠.٤١

مل، ٢.٣ ملي مول) في NMP (٤ مل). وتم تقلبيه لمدة ١٠ دقائق وإضافة :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-(3-iodophenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,

4(1H,3H)-dione hydrochloride

١٠ (٠.٣ جم، ٠.٥٨ ملي مول). وتم التقليب عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات. وتم صب خليط

التفاعل على ماء وفصل المادة الصلبة بالترشيح وغسلها بالماء وتجفيفها في وسط مفرغ لترك

مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة copper (٠.٢ جم، ٥٨%).

APCI (Multimode) m/z: 592 [M+H]

الخطوة (ب) :

N-{cis-4-[1-{2'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1-methyl-D-prolinamide

تم تقليب Palladium(II) acetate (٣ مجم، ٠.٠١٥ ملي مول) و :

٥ dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (١٠ مجم، ٠.٠٣ ملي مول) معاً في acetonitrile (٥ مل) لمدة ١٠ دقائق قبل إضافة محلول potassium carbonate (١٠٥ مجم، ٠.٧٦ ملي مول) في ماء (٣ مل)، ثم إضافة كل من :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1-methyl-D-prolinamide

١٠ (١٥٠ مجم، ٠.٢٥ ملي مول) و 2-(N,N-dimethylaminomethyl) و phenylboronic acid (٤٥ مجم، ٠.٢٥ ملي مول) بالتعاقب. وتم تقليب المحلول الناتج عند ٨٠ م لمدة ١٦ ساعة. وتم تبريد خليط التفاعل، وتركيزه ثم تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرى على عمود من نوع Waters X-Terra باستخدام تدرج من ٧٥ إلى ٥٪ من ٠.٢٪ أمونيا مائية في acetonitrile في صورة مصفى متبوعاً بتدرج من ٧٥ إلى ٥٪ من ٠.٢٪ TFA مائي في acetonitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٢ مجم، ٢٪).

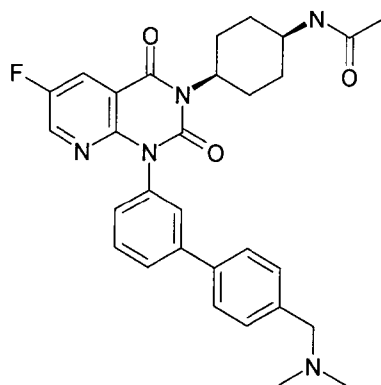
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.30 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.58 - 7.50 (1H, m), 7.50 - 6.98 (4H, m), 4.86 - 4.70 (1H, m), 4.28 (2H, s),

4.17 - 4.05 (1H, m), 3.96 - 3.83 (1H, m), 3.57 (3H, s), 2.82 (6H, d), 2.65 - 2.53 (2H, m),
2.37 - 2.26 (2H, m), 2.14 - 1.81 (6H, m), 1.72 - 1.49 (4H, m)

APCI (Multimode) m/z: 599 [M+H]

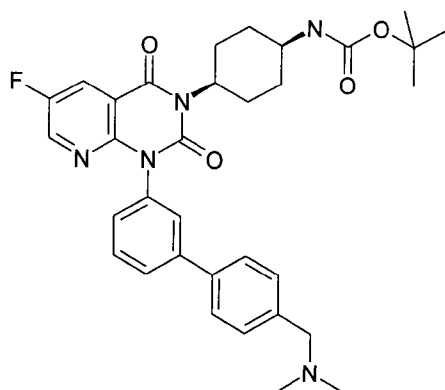
مثال رقم ٨٩

N-{cis-4-[1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}acetamide



: الخطوة (أ)

tert-butyl {cis-4-[1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate



تمت إضافة acetonitrile (١٠ مل) إلى خليط مكون من Palladium(II) acetate (٠.٠٢٥ جم، ٠.١١ ملي مول) و 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (٠.٠٩٢ جم، ٠.٢٢ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة :

potassium carbonate (٠.٩٢٩ جم، ٦.٧٢ ملي مول) في ماء (٣ مل) متبوعاً بإضافة N,N-dimethyl-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]methanamine ٥ (١.٠٠٠ جم، ٣.٣٦ ملي مول) و :

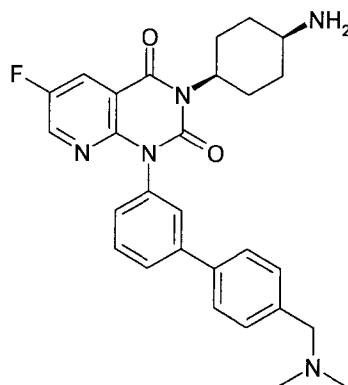
tert-butyl { cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d] pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(١.٣ جم، ٢.٢٤ ملي مول) وتم إرجاع خليط التفاعل طوال الليل عند ٨٠ م. وتم تحميل خليط التفاعل مباشرةً على خرطوشة Varian Bond Chemelut (المتاحة من Kinesis)، وتم إجراء الفصل التتابعي للمنتج باستخدام DCM وتركيزه في وسط مفرغ. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة الفصل الكروماتوجرافي الوميضي على silica، وتم إجراء الفصل التتابعي باستخدام تدرج من ١ إلى ٥% من methanol في dichloromethane باستخدام ٠.١% من ٥ عياري من Methanol ammonia. وتم تبخير الأجزاء النقية حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة لونها أصفر شاحب (١.٣٢ جم، ١٠.٢% - تحتوي على بعض المذيبات). ١٥

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.58 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.64 - 7.57 (3H, m), 7.41 - 7.34 (3H, m), 6.54 (1H, s), 4.75 (1H, t), 3.91 (2H, s), 3.59 (1H, s), 2.65 - 2.55 (2H, m), 2.17 (6H, s), 1.94 - 1.86 (2H, m), 1.54 - 1.44 (4H, m), 1.38 (9H, s) APCI (Multimode) m/z: 588 [M+H]

الخطوة (ب) :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoropyrido
[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione dihydrochloride



٥ إلى محلول مكون من :

tert-butyl {cis-4-[1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-
dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

١٠٣٢ جم، ٢٠٢٥ ملي مول) في 1,4-Dioxane (٦ مل) تمت إضافة محلول hydrogen chloride

في 1,4-Dioxane (٤ مولار) (٤ مل، ١٦.٠٠ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة

الغرفة لمدة ٣ ساعات. وتمت إضافة محلول hydrogen chloride في 1,4-Dioxane (٤ مولار) (٢

مل، ٨.٠٠ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين أخريين. وتمت

إضافة محلول hydrogen chloride في 1,4-Dioxane (٤ مولار) (٤ مل، ١٦.٠٠ ملي مول) وتم

تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتمت إضافة diethyl ether (٢٥ مل) وتم

تقليب الخليط لمدة ساعة. وتم تجميع المادة الصلبة بواسطة الترشيح وغسلها ب-ether للحصول على

١٥ مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة بيضاء (١.١٧ جم، ٩٣٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 8.03 - 7.97 (3H, m), 7.83 (1H, d), 7.79 - 7.77 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.64 (2H, t), 7.43 - 7.40 (1H, m), 4.83 - 4.72 (1H, m), 4.31 (2H, d), 3.45 - 3.37 (1H, m), 2.76 (6H, s), 2.62 - 2.54 (2H, m), 2.00 - 1.91 (2H, m), 1.84 - 1.71 (2H, m), 1.70 - 1.60 (2H, m) APCI (Multimode) m/z: 488 [M+H]

الخطوة (ج) :

N-{cis-4-[1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}acetamide

إلى محلول مكون من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione dihydrochloride

(٠.٢ جم، ٠.٣٦ ملي مول) في dichloromethane (١٠ مل) تمت إضافة :

N,N-diisopropylethylamine (٠.٥ مل، ٢.٨٦ ملي مول) متبوعاً بإضافة acetyl chloride

(٠.٠٢٥ مل، ٠.٣٦ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم

١٥ تبخير المذيب وسحق المادة المتبقية بالماء (١٠ مل) وتقليبها طوال الليل للحصول على مادة صلبة

تم تجميعها بواسطة الترشيح وتنقيتها بواسطة الفصل الكروماتوجرافي الوميضي على silica، مع

إجراء الفصل التتابعي بتدرج ٢٠٪ من methanol في dichloromethane. وتم تبخير الأجزاء النقية

حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة بيضاء (٠.٠٤٥ جم،

٢٤٪).

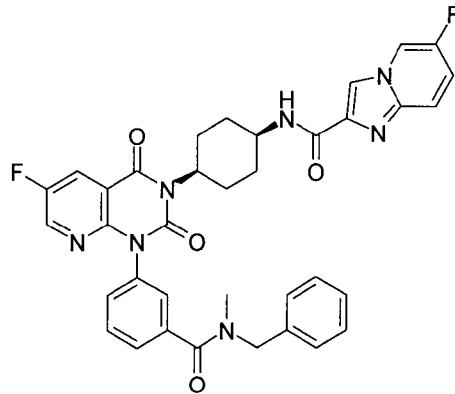
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.53 - 1.45 (m, 4H)

APCI (Multimode) m/z: 530 [M+H]

٥

مثال رقم ٩٠

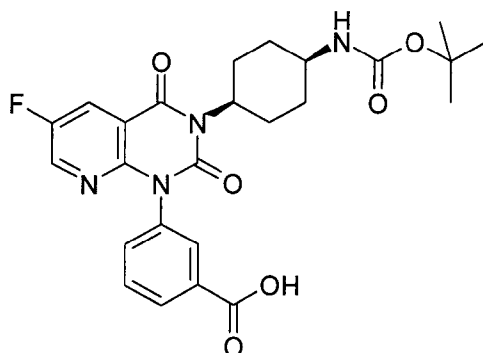
N-{cis-4-[1-(3-{[benzyl(methyl)amino]carbonyl}phenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)cyclohexyl]-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



١٠

: الخطوة (أ)

3-[3-{cis-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoic acid



إلى محلول من :

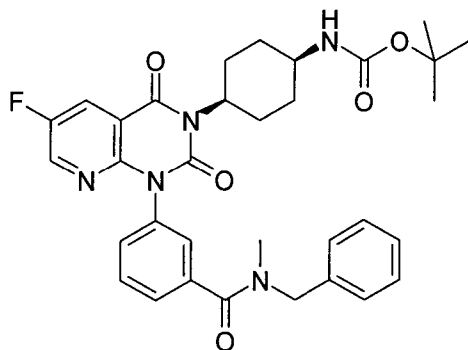
methyl 3-[3-{cis-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoate

٥ (٠.٧ جم، ١.٣٧ ملي مول) في 1,4-Dioxane (١٠ مل) تمت إضافة كمية إجمالية من lithium hydroxide (٠.٠٤٦ جم، ١.٩٢ ملي مول) في ماء (١٠.٥ مل) على مدار ٣ أيام. وتم إخماد خليط التفاعل ب acetic acid وتبخير المذيبات. وتمت إضافة الماء إلى المادة المتبقية وترشيح المادة الصلبة وتجفيفها في فرن للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة لونها أصفر شاحب (٠.٣٢٢ جم، ٤٧٪).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 8.02 (1H, dt), 7.96 (1H, d), 7.65 - 7.60 (2H, m), 6.56 - 6.43 (1H, m), 4.81 - 4.67 (1H, m), 2.63 - 2.54 (2H, m), 1.93 - 1.85 (2H, m), 1.54 - 1.43 (4H, m), 1.41 (9H, s) APCI (Multimode) m/z: 460 [M+H]

الخطوة (ب) :

tert-butyl {cis-4-[1-(3-{[benzyl(methyl)amino]carbonyl}phenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تمت إضافة N,N-diisopropylethylamine (٠.١١٦٧ جم، ٠.١٥٧٢ مل، ٠.٩٠ ملي مول) و HATU (٠.١٣٧٣ جم، ٠.١٤ ملي مول) إلى محلول من :

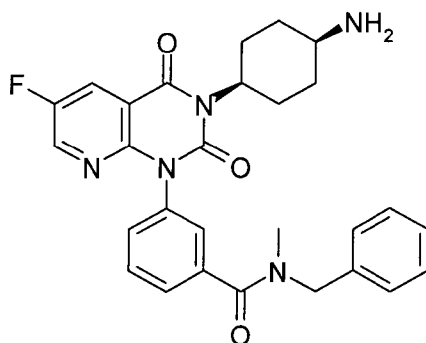
3-[3-{cis-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoic acid

(٠.١٥ جم، ٠.٣٠ ملي مول) في DMF (٣ مل). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة N-benzylmethylamine (٠.٠٤٠١ جم، ٠.٠٤٢٧ مل، ٠.٣٣ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتمت إزالة المذيب وتقسيم المادة المتبقية بين ethyl acetate والماء، وتم تجميع الطبقات العضوية وتجفيفها باستخدام magnesium sulfate اللامائية وترشيحها وتركيزها في وسط مفرغ. وتمت تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف وميضي مع إجراء الفصل التتابعي باستخدام ٣٠٪ من ethyl acetate : ٧٠٪ من isohexane وتمت زيادة هذه النسبة إلى ٥٠٪ من ethyl acetate : ٥٠٪ من isohexane لإجراء الفصل التتابعي للمنتج للحصول على مركب العنوان الفرعي (٠.٠٧ جم، ٣٩٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-J₆) 8 8.59 - 8.42 (1H, m), 8.27 (1H, dd), 7.62 - 7.46 (3H, m), 7.38 - 7.26 (5H, m), 7.20 (1H, d), 6.59 (1H, s), 4.70 (2H, d), 3.55 (1H, s), 2.88 (3H, d), 10 2.64 - 2.55 (2H, m), 1.89 (2H, d), 1.54 - 1.44 (4H, m), 1.39 (9H, s) APCI (Multimode) m/z: 602 [M+H]

٥ الخطوة (ج) :

3-[3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]-N-benzyl-N-methylbenzamide hydrochloride



إلى محلول مكون من :

tert-butyl { cis-4-[1-(3-{{benzyl(methyl)amino}carbonyl}phenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٠.٠٧ جم، ٠.١١٦ ملي مول) في 1,4-Dioxane (١ مل) تمت إضافة hydrogen chloride، و٤ مولار في 1,4-Dioxane (١ مل، ٤ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة. وتم تركيز خليط التفاعل في وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة ملح hydrochloride في صورة رغوة لونها أبيض مائل إلى الصفرة (٠.٠٦ جم، ٩٦٪). ١٥

APCI (Multimode) m/z: 539 [M+H]

الخطوة (د) :

N-{cis-4-[1-(3-{{benzyl(methyl)amino}carbonyl}phenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

إلى محلول من :

6-fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (0.027 g, 0.123 mmoles) in DMF (2 mL) was added N,N-diisopropylethylamine

(٠.٠٧٢ جم، ٠.٠٩٧ مل، ٠.٥٥٨ ملي مول) و HATU (٠.٠٥١ جم، ٠.١٣٤ ملي مول) وتم

١٠ تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. وتبع ذلك إضافة :

3-[3-(4-amino-cyclohexyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-1-yl]-N-benzyl-N-methyl-benzamide

(٠.٠٠٦ جم، ٠.١١٢ ملي مول) وتم ترك خليط التفاعل للتقليب عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل.

تمت إزالة المذيب بشكل جزئي وتمت إضافة الماء إلى المادة المتبقية. وتم ترشيح المادة الناتجة.

١٥ وتمت إضافة الماء (٠.٥ مل) وتسخين المعلق بمسدس حراري وتم السماح له ليبرد حتى درجة

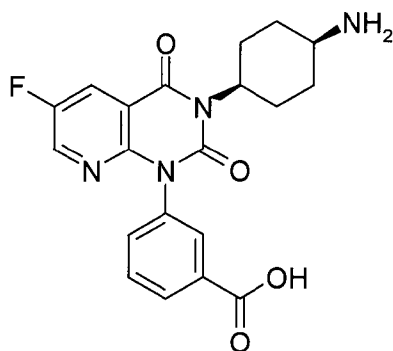
حرارة الغرفة. وتم ترشيح المادة الصلبة، وغسلها بماء مثلج وتجفيفها في فرن للحصول على مركب

العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء. (٠.٠٥٠ جم، ٦٧ %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (1H, dd), 8.57 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.31 (2H, dd), 7.76 - 7.65 (3H, m), 7.62 - 7.40 (7H, m), 7.38 - 7.28 (5H, m), 7.21 - 7.15 (2H, m), 4.84 (1H, t), 4.71 (1H, s), 4.22 (0H, s), 2.95 (0H, s), 2.00 (3H, d), 1.81 - 1.50 (6H, m), 2.65 - 2.54 (76H, m) APCI (Multimode) m/z: 664 [M+H]

مثال رقم ٩١ ٥

3-[3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoic acid



إلى محلول مكون من:

3-[3-{cis-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoic acid

(٠.٠٧ جم، ٠.١٤ ملي مول) في 1,4-Dioxane (٠.٥ مل) تمت إضافة hydrogen chloride، و٤.٠ مولار في 1,4-Dioxane (٠.٥ مل، ٣.٢ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتمت إضافة كمية أخرى من hydrogen chloride ٤.٠ مولار في 1,4-Dioxane (٠.٣ مل، ١.٩٢ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ٤ ساعات أخرى عند درجة

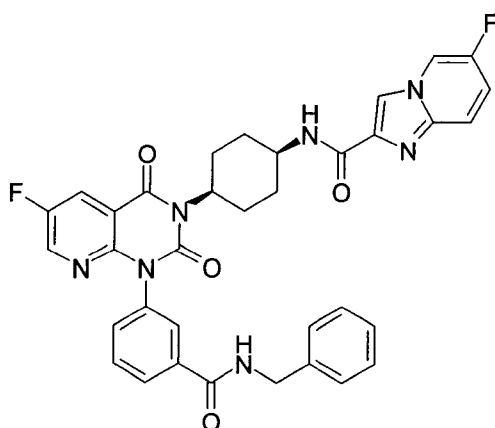
١٥

حرارة الغرفة. وتم ترشيح المادة الصلبة وغسلها باستخدام diethyl ether. وتمت تنقية المادة المتبقية باستخدام HPLC في الطور العكسي (٢٥-٩٥% acetonitrile في aqueous ammonia) وتجفيفها بالتبريد للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٠.٠٢ جم، ٣٦%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.20 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.30 (1H, dd), 8.05 - 8.00 (1H, m), 7.98 - 7.97 (1H, m), 7.82 (2H, s), 7.67 - 7.64 (2H, m), 4.79 (1H, t), 3.46 (1H, s), 2.61 - 2.51 (2H, m), 1.95 - 1.77 (4H, m), 1.65 (2H, d). APCI (Multimode) m/z : 399 [M+H]

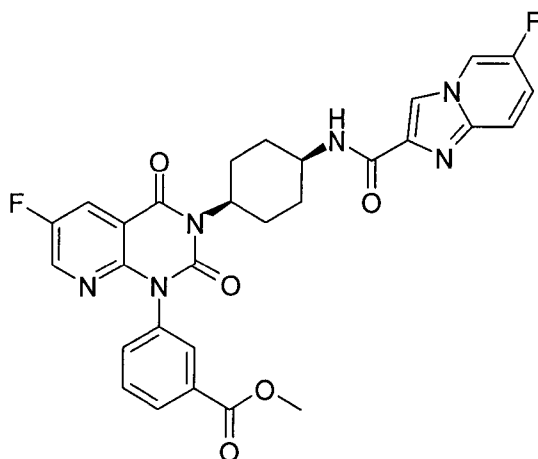
مثال رقم ٩٢

N-{dis-4-[1-{3-[(benzylamino)carbonyl]phenyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido [2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



الخطوة (أ) :

methyl 3-[6-fluoro-3-(cis-4-{{[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}}
cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoate



إلى محلول مكون من :

DMF في (ملي مول) ٤.٢٢ جم، ٠.٧٦ 6-fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (ملي مول) ١٢.٦٦ مل، ٢.٢٠٥ جم، ١.٦٣٦ N,N-diisopropylethylamine تمت إضافة (ملي مول) ٥.٠٦ جم، ١.٩٢٥ HATU وتم تقليب الخليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. وإلى هذا الخليط تمت إضافة :

methyl 3-[3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]
pyrimidin-1(2H)-yl]benzoate

(١.٧٤ جم، ٤.٢٢ ملي مول) في DMF (١٠ مل) وتم تقليب الخليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم تبخير المذيبات وتقسيم المادة المتبقية بين ماء و ethyl acetate . وتم تجفيف الطور العضوي المجموع باستخدام magnesium sulfate اللامائية، وترشيحه وتركيزه في وسط مفرغ

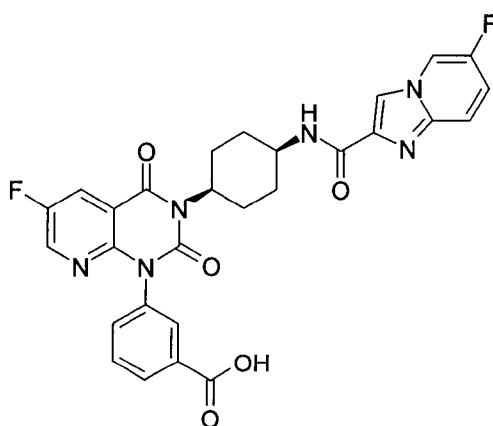
للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة لونها بني شاحب (٢.٤٣ جم، ١٠٠ %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 - 8.75 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.33 (1H, dd), 8.07 - 8.01 (2H, m), 7.79 - 7.67 (1H, m), 7.52 (2H, dd), 7.45 (2H, dd), 4.86 (1H, t), 4.16 (1H, s), 3.88 (3H, s), 1.72 - 1.62 (4H, m), 1.28 - 1.24 (4H, m).

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

الخطوة (ب) :

3-[6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]carbonyl]amino)cyclohexyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoic acid



١٠

إلى محلول مكون من :

methyl 3-[6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]carbonyl]amino)cyclohexyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoate

(٢.٤ جم، ٤.١٨ ملي مول) في 1,4-Dioxane (١٠٠ مل) تمت إضافة محلول من lithium hydroxide (٠.٠٩٠١ جم، ٣.٧٦ ملي مول) في ماء (٥٠ مل) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. وتم تحويل الخليط إلى حمض باستخدام acetic acid وبعد ذلك تم تركيزه في وسط مفرغ. وإلى المادة المتبقية تمت إضافة ٤ مولار من HCl في dioxan (٣٠٠ مل) وتم تسخين خليط التفاعل عند ٧٠ م° لمدة ١٢ ساعة، وتم السماح للخليط بأن يبرد ويستقر على مدار العطلة الأسبوعية. وتمت إزالة المذيبات بواسطة التبخير وتنقية المادة المتبقية بواسطة HPLC في الطور العكسي (٢٥-٩٥٪ acetonitrile في aqueous ammonia) لتعطي مركب العنوان الفرعي (٠.٢٨٠ جم، ١٢٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (1H, dd), 8.57 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 8.05 - 8.01 (1H, m), 7.98 (1H, t), 7.83 - 7.75 (2H, m), 7.65 (2H, td), 7.56 - 7.50 (1H, m), 4.94 - 4.77 (1H, m), 4.21 - 4.10 (1H, m), 2.70 - 2.55 (2H, m), 2.02 (2H, d), 1.77 - 1.59 (4H, m). APCI (Multimode) m/z: 559 [M+H]

الخطوة (ج) :

N-{cis-4-[1-{3-[(benzylamino)carbonyl]phenyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

تمت إضافة كل من N,N-diisopropylethylamine (٠.١٧٢٩ جم، ٠.٢٣٣١ مل، ١.٣٣٨ ملي مول) و HATU (٠.٢٠٣٥ جم، ٠.٥٣٥ ملي مول) إلى محلول من :

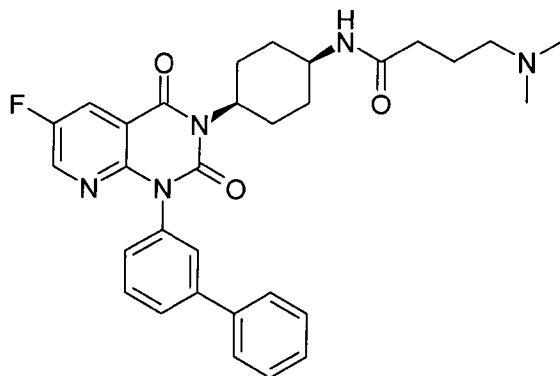
3-[6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl]carbonyl]amino)cyclohexyl]-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-1(2H)-yl]benzoic acid

(٠.٢٥ جم، ٠.٤٤٦ ملي مول) في DMF (٣ مل). وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة Benzylamine (٠.٠٥٣ جم، ٠.٠٥٤ مل، ٠.٤٩١ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل طوال الليل عند درجة حرارة الغرفة. وتمت إزالة المذيب وتقسيم المادة المتبقية بين ethyl acetate وماء، وتم تجفيف الأطوار العضوية المجمعة بواسطة magnesium sulfate اللامائية وترشيحها وتجفيفها في وسط مفرغ. وتمت تنقية المادة المتبقية بواسطة HPLC في الطور العكسي (٢٥ - ٩٥ % acetonitrile في aqueous ammonia)، وتجفيفها بالتبريد للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٠.١٧٤ جم، ٦٠%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (1H, t), 8.79 (1H, dd), 8.56 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.69 - 7.61 (2H, m), 7.56 (1H, d), 7.45 (1H, ddd), 7.32 (4H, d), 7.26 - 7.21 (1H, m), 4.90 - 4.82 (1H, m), 4.49 (2H, d), 4.19 - 4.13 (1H, m), 2.65 - 2.54 (2H, m), 2.00 (2H, d), 1.79 - 1.60 (4H, m) APCI (Multimode) m/z: 650 [M+H]

مثال رقم ٩٣

N-[cis-4-(1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)cyclohexyl]-4-(dimethylamino)butanamide



إلى محلول مكون من حمض 4-dimethylamino-butyric (٠.٠٣٣٧ جم، ٠.٢٥٧ ملي مول) في DMF (٢ مل) تمت إضافة N,N-diisopropylethylamine (٠.١١٠٧ جم، ٠.١٤٩٢ مل، ٠.٨٥٧ ملي مول) و HATU (٠.٠٩٨ جم، ٠.٢٥٧ ملي مول). وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة :

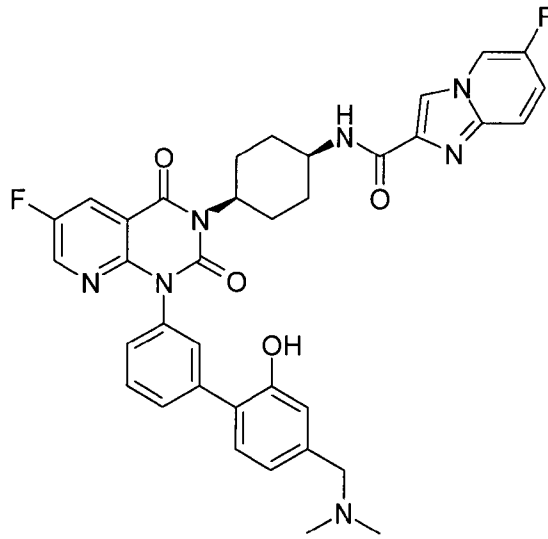
3-(c₈-4-Aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,
4(1H,3H)-dione

(٠.١ جم، ٠.٢١٤ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وفي وعاء منفصل، تمت إضافة N,N-diisopropylethylamine (٠.٠٥٥ جم، ٠.٠٧٥ مل، ٠.٤٢٦ ملي مول) و HATU (٠.٠٤٩ جم، ٠.١٢٩ ملي مول) إلى محلول من :

١٠ 4-dimethylamino-butyric acid (٠.٠١٣ جم، ٠.٠٩٩ ملي مول) في DMF (١ مل) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة هذا المحلول بعد ذلك إلى خليط التفاعل الأصلي وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة أخرى. وتم تركيز خليط التفاعل في وسط مفرغ وتقليب المادة المتبقية في ماء. وتمت إزالة المادة الصلبة بالترشيح وتنقيتها بواسطة عمود كروماتوجراف وميضي مع إجراء الفصل التتابعي باستخدام ٥٪ من ٧ عياري من ammonia methanol في ٩٥٪ DCM لتعطي مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء ١٥ (٠.٠٥٥ جم، ٤٧٪).

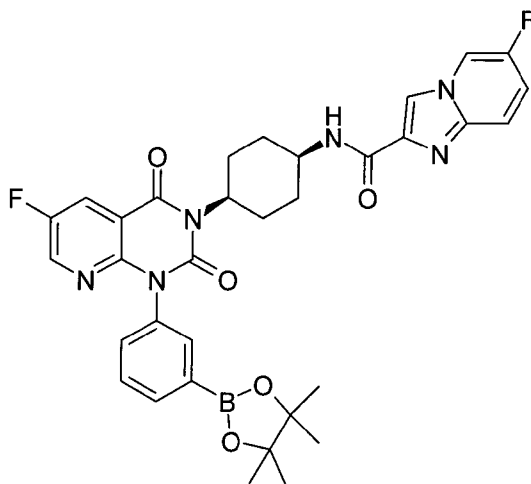
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 7.79 - 7.76 (1H, m), 7.73 (1H, t), 7.70 - 7.65 (3H, m), 7.61 (1H, t), 7.48 (2H, t), 7.41 - 7.36 (2H, m), 4.79 (1H, t), 3.79 (1H, s), 2.67 - 2.55 (4H, m), 2.45 (6H, s), 2.20 (2H, t), 1.91 (2H, d), 1.73 (2H, quintet), 1.58 - 1.47 (4H, m). APCI (Multimode) m/z: 544 [M+H]

N-{cis-4-[1-{4'-[(dimethylamino)methyl]-2'-hydroxybiphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



: الخطوة (أ)

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تقليب :

1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloro palladium (II) dichloromethane complex

٠.٣٩ جم، ٠.٢٨٥ ملي مول) و 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (٠.٢١٦ جم، ٠.٣٩

ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة في dimethylsulfoxide (٢٥ مل) لمدة ١٠ دقائق. وتمت إضافة

:

6-Fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]

pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٥ جم، ٧.٧٨ ملي مول)، و bis(pinacolato)diboron (٢.٥٧ جم، ١٠.١٢ ملي مول)

١٠ و potassium acetate (٢.٢٩٢ جم، ٢٣.٣٥ ملي مول) وتم تسخين خليط التفاعل عند ٨٠ م طوال

الليل. بعد التبريد، تمت إضافة الماء وتم تقليب الخليط لمدة ٣ ساعات قبل ترشيح المادة الصلبة.

وتمت تنقية المادة المتبقية بواسطة الفصل الكروماتوجرافي الوميسي على silica، مع إجراء الفصل

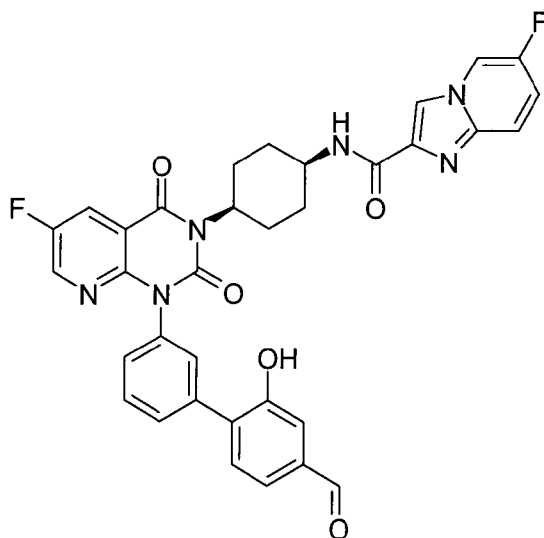
التتابعي بنسبة ١٠٠٪ ethyl acetate للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة صمغ بني

(٤.٢١ جم، ٨٤٪).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (ddd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (ddd, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.03 - 2.00 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 4H), 1.33 (s, 12H) APCI (Multimode) m/z: 643 [M+H]

٥ الخطوة (ب) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formyl-2'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



١٠ تمت إضافة acetonitrile (٣٠ مل) إلى خليط من Palladium(II) acetate (٠.١٠٥ جم، ٠.٤٧ ملي مول) و 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (٠.٣٨٣ جم، ٠.٩٣ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. وإلى هذا الخليط تمت إضافة potassium carbonate (١.٩٣٦ جم، ١٤.٠١ ملي مول) في ماء (١٥ مل)، و :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٣ جم، ٤.٦٧ ملي مول) و 3-hydroxy-4-iodobenzaldehyde (١.٧٣٧ جم، ٧.٠٠٠ ملي مول)

٥ بالتعاقب. وتم تسخين خليط التفاعل حتى ٨٠° م طوال الليل. وتمت إضافة خليط التفاعل مباشرةً

على خرطوشة Varian Bond Chemelut (المتاحة من Kinesis)، وتم إجراء الفصل التتابعي للمنتج

باستخدام DCM وتركيزها في وسط مفرغ. وتمت تنقية المادة المتبقية بواسطة الفصل

الكروماتوجرافي الوميضي على silica، مع إجراء الفصل التتابعي باستخدام ٣٠٪ من

ethyl acetate في ٧٠٪ من dichloromethane للحصول على المنتج في صورة مادة صلبة صفراء

١٠ (٠.٢٨٢ جم، ١٠٪).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.85 (dd, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 6H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.59 (m, 4H) APCI (Multimode) m/z: 637 [M+H]

١٥

الخطوة (ج) :

N-{cis-4-[1-{4'-[(dimethylamino)methyl]-2'-hydroxybiphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

إلى محلول مكون من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formyl-2'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

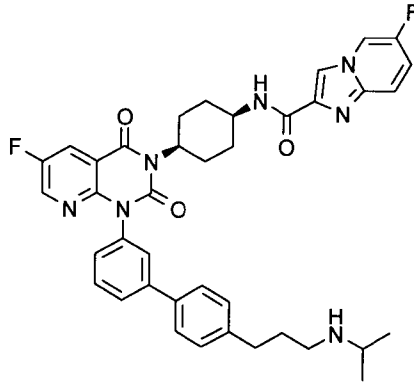
٥ (٠.٢٨ جم، ٠.٤٤ ملي مول) في 1,2-dichloroethane (١٠ مل) تمت إضافة محلول
dimethylamine solution in tert-butylmethylether (٢ مولار) (٠.٦٦٠ مل، ١.٣٢ ملي مول)
و acetic acid (٠.١٠١ مل، ١.٧٦ ملي مول). وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٠ دقائق قبل إضافة
sodium triacetoxyborohydride (٠.١٤٠ جم، ٠.٦٦ ملي مول). وتمت إضافة كمية أخرى من
dimethylamine في tert-butylmethylether (٢ مولار) (٠.٦٦٠ مل، ١.٣٢ ملي مول)
١٠ وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم تبخير المذيبات وإذابة المادة
المتبقية في methanol (٥ مل)، وتحميلها على ١٠ جم من خرطوشة SCX. وتم غسل الشوائب
بإستخدام methanol (٧٠ مل) ثم التخلص منها. وتم إجراء الفصل التتابعي للمنتج باستخدام ١
عيارى من ammonia methanol (١٠٠ مل) وتبخيرها في وسط مفرغ. وتم تنقية المنتج الخام
بواسطة الفصل الكروماتوجرافى الومىضى على silica، مع إجراء الفصل التتابعى بتدرج من ٢ إلى
١٥ ٥% من methanol في dichloromethane. وتمت تنقية المركب مرة أخرى بواسطة HPLC في
الطور العكسى (بتدرج من ٩٥ إلى ٥٠% من ٠.١% trifluoroacetic acid مائى فى acetonitrile)
لتعطي مركب العنوان فى صورة مادة صلبة بيضاء (٠.٠٣٤ جم، ١٠%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H),
7.91 (dd, 1H), 7.8, 4 (dd, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 5H), 7.39 - 7.37 (m, 2H), 7.08 (s, 1H),

7.05 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 2.81 (d, 6H), 2.62 - 2.54 (m, 2H),
2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 4H). APCI (Multimode) m/z: 666 [M+H]

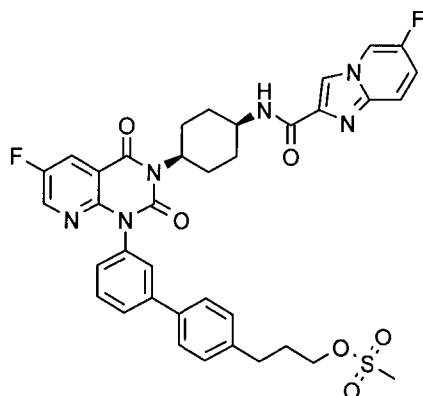
مثال رقم ٩٥

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[3-(isopropylamino)propyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-
1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-
carboxamide



الخطوة (أ) :

3-{3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl}amino}
cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}
propyl methanesulfonate



إلى محلول مكون من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(3-hydroxypropyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٥ جم، ٠.٧٧ ملي مول) و Triethylamine (٠.٣٨٩ جم، ٣.٨٤ ملي مول) في dichloromethane (١٠ مل) تمت إضافة methanesulfonyl chloride (٠.٠٦٦ مل، ٠.٨٥ ملي مول) في dichloromethane (١٠ مل). وتم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. وتم صبه في ماء واستخلصه باستخدام dichloromethane. وتم غسل الأجزاء العضوية بمحلول ملحي وتجفيفها باستخدام magnesium sulfate، وترشيحها وتبخيرها للحصول على مركب العنوان الفرعي (٠.٥٥٠ جم، ٩٨٪) في صورة مادة صلبة لونها أبيض مائل إلى الصفرة.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ 8.38 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (ddd, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 4H), 1.86 - 1.71 (m, 2H)

الخطوة (ب) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[3-(isopropylamino)propyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

٥ تم تسخين محلول مكون من :

3-{3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl}amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}propyl methanesulfonate

١٠ (٠.٢ جم، ٠.٢٧ ملي مول)، و iso-propylamine (١ مل، ١١.٧٤ ملي مول) و potassium carbonate (٠.٣٧٩ جم، ٢.٧٤ ملي مول) في acetonitrile (١٠ مل) عند ٧٠ م لمدة ٥ ساعات. وتم تبريد خليط التفاعل، وصبه على ماء (٥٠ مل) واستخلصه باستخدام ethyl acetate. وتم تجميع الأجزاء العضوية، وتجفيفها (magnesium sulfate)، وترشيحها وتبخيرها. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرى على عمود من نوع Waters X-Bridge باستخدام تدرج ٥٠ - ٣٠٪ من ٠.٢٪ aqueous ammonia في acetonitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على ١٥ مركب العنوان (٩ مجم، ٥٪) في صورة مادة صلبة بيضاء.

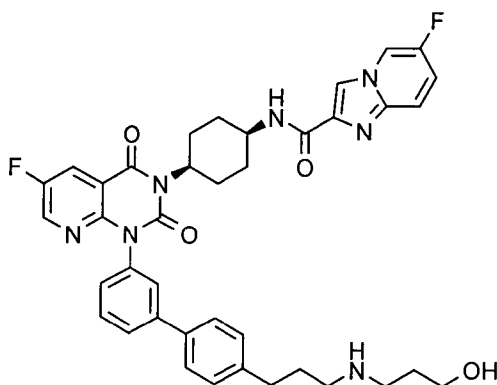
¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.18 (2H, s), 8.35 (1H, d), 8.22 (1H, dd), 8.12 (1H, s), 8.05 (1H, t), 7.76 - 7.55 (4H, m), 7.51 - 7.45 (3H, m), 7.30 - 7.25 (1H, m), 7.21 - 7.13 (3H, m), 5.06 (1H, t), 4.41 (1H, s), 3.28 - 3.16 (1H, m), 2.93 - 2.70 (4H, m), 2.68 -

2.59 (2H, m), 2.17 - 2.09 (2H, m), 2.06 - 1.98 (2H, m), 1.87 - 1.69 (4H, m), 1.27 (6H, d)

APCI (Multimode) m/z: 692.3 [M+H]

مثال رقم ٩٦

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تسخين محلول مكون من :

3-{3'-[6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]carbonyl]amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}propyl methanesulfonate

٠.٢ جم، ٠.٢٧ ملي مول)، و 3-Amino-1-propanol (١ مل، ٠.٢٧ ملي مول) و

potassium carbonate (٠.٣٧٩ جم، ٢.٧٤ ملي مول) في acetonitrile (١٠ مل) عند ٧٠ م لمدة

٥ ساعات. وتم تبريد خليط التفاعل، وصبه في ماء (٥٠ مل) وتم استخلاصه

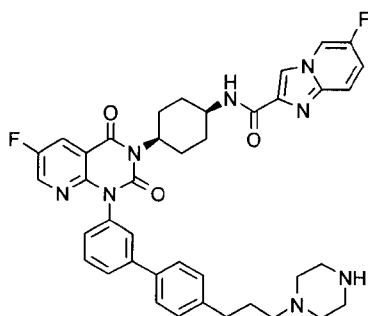
١٥ بـ ethyl acetate. وتم تجميع الأجزاء العضوية، وتجفيفها (magnesium sulfate) وترشيحها

وتبخيرها. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرى على عمود من نوع Waters X-Bridge باستخدام تدرج ٦٠ - ٤٠٪ من ٠.٢٪ aqueous ammonia في acetonitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٣٥ مجم، ٣٦٪) في صورة مادة صلبة بيضاء.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 9.20 (s, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 4H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 4.84 (t, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.63 - 3.31 (m, 8H), 3.11 (t, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), 2.01 - 1.91 (m, 4H), 1.73 - 1.60 (m, 4H) APCI (Multimode) m/z: 719 [M+H]

مثال رقم ٩٧

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(3-piperazin-1-ylpropyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تسخين :

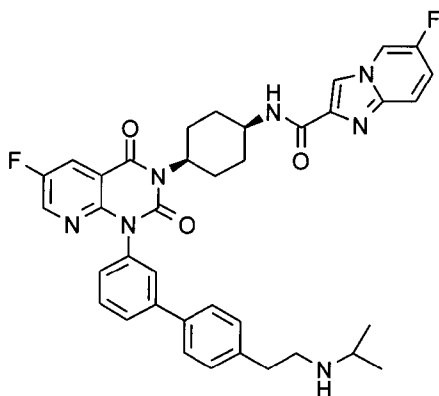
3-{3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}
cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}
propyl methanesulfonate

(٠.١٥ جم، ٠.٢١ ملي مول)، و potassium carbonate (٠.٢٩ جم، ٢.١٠ ملي مول) و
٥ N-BOC-Piperazine (٠.٢ جم، ١.٠٧ ملي مول) حتى ٧٠ م لمدة ١٢ ساعة في acetonitrile
(١٠ مل). وتم تبريد خليط التفاعل، وصبه في ماء (٥٠ مل) واستخلصه باستخدام
ethyl acetate. وتم تجيمع الأجزاء العضوية وتجفيفها (magnesium sulfate) وترشيحها وتبخيرها.
وتمت معالجة المادة المتبقية باستخدام حمض hydrochloric (١٠ مل، ٤٠.٠٠٠ ملي مول) في
dioxan وتم التقليل لمدة ١٦ ساعة. وتم تبخير المذيب. وتم تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC
١٠ تحضيره على عمود Sunfire باستخدام تدرج ٩٥ - ٥٠٪ من ٠.١٪ trifluoroacetic acid مائي
في acetonitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى
الجفاف للحصول على مركب العنوان (٠.٠٥٠ مجم، ٣٤٪) في صورة مادة صلبة بيضاء.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 9.20 (s, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.37 (s, 1H),
8.30 (dd, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 4H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.29
(m, 2H), 4.84 (t, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.63 - 3.31 (m, 8H), 3.11 (t, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), ١٥
2.01 - 1.91 (m, 4H), 1.73 - 1.60 (m, 4H) APCI (Multimode) m/z: 719 [M+H]

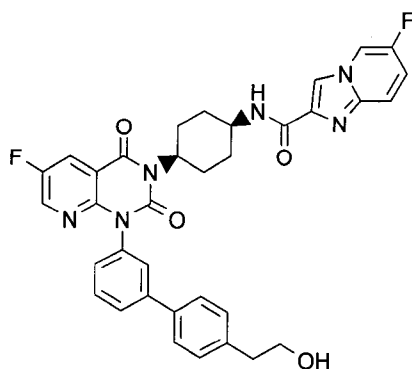
مثال رقم ٩٨

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[2-(isopropylamino)ethyl]biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



٥ الخطوة (أ) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(2-hydroxyethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



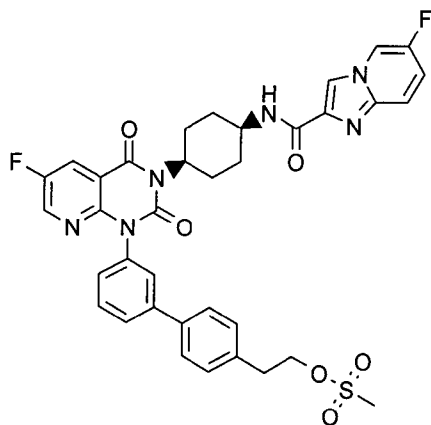
١٠

تم تحضيره بطريقة مماثلة لتلك الموضحة في الخطوة (ب) في مثال رقم ٧٩.

ES+ (M+H) 621

الخطوة (ب) :

2-{3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl}amino}
cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}ethyl
methanesulfonate

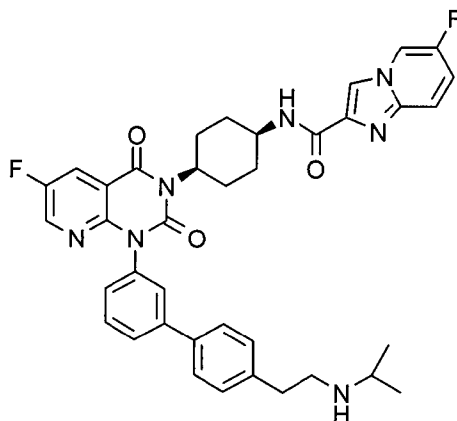


تم تحضيره بطريقة مماثلة لتلك الموضحة في الخطوة (أ) في مثال رقم ٩٥.

ES+ (M+H) 715

الخطوة (ج) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[2-(isopropylamino)ethyl]biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,
4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-
carboxamide



تم تسخين خليط مكون من :

2-{3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino} cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}ethyl methanesulfonate

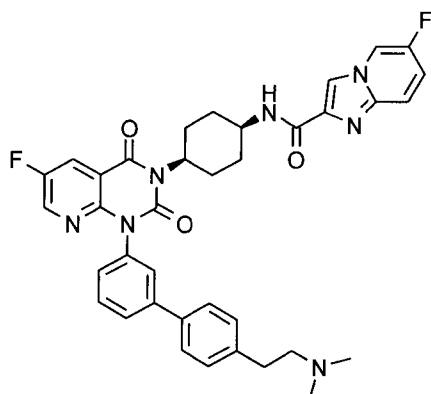
(٠.١٥ جم، ٠.٢١ ملي مول) و iso-propylamine (١ مل، ١٥ ١١.٧٤ ملي مول) و
potassium carbonate (٠.٢٩ جم، ٢.١٠ ملي مول) في acetonitrile (١٠ مل) ٧٠ °م لمدة ٥
ساعات. وتم تبريد الخليط التفاعل، وصبه في ماء (٥٠ مل) واستخلصه باستخدام
ethyl acetate. وتم تجميع الأجزاء العضوية وتجفيفها (magnesium sulfate) وترشيحها وتبخيرها.
١٠ وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Waters X-Bridge باستخدام تدرج
٥٠ - ٣٠ % من ٠.٢ % aqueous ammonia في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير
الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٠.٠٢٦ مجم،
١٨ %) في صورة مادة صلبة بيضاء.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (s, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H),
8.06 (t, 1H), 7.76 - 7.48 (m, 7H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 5.06 (t, 1H),

4.41 (s, 5 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 4H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 4H), 1.38 (d, 6H) APCI (Multimode) m/z: 678 [M+H]

مثال رقم ٩٩

N-{cis-4-[1-{4'-[2-(dimethylamino)ethyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تسخين محلول مكون من :

-{3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}ethyl methanesulfonate

(٠.١٥ جم، ٠.٢١ ملي مول) و dimethylamine (في MTBE) ٢.٠٧ مولار (١٠ مل، ٢٠.٧٠ ملي مول) و potassium carbonate (٠.٢٩ جم، ٢.١٠ ملي مول) في acetonitrile (٥ مل) عند ٧٠° م لمدة ٣ ساعات. وتم تبريد خليط التفاعل، وصبه في ماء (٥٠ مل) واستخلصه باستخدام ethyl acetate. وتم تجميع الأجزاء العضوية وتجفيفها (magnesium sulfate) وترشيحها وتبخيرها. ١٥

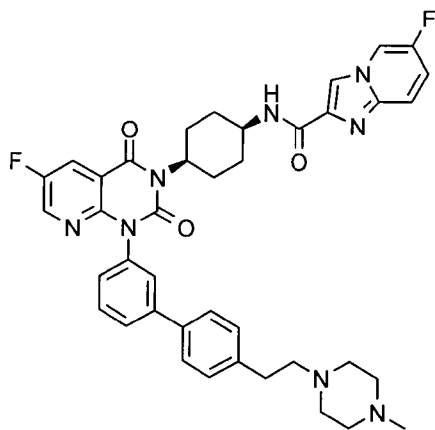
وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Xterra باستخدام تدرج ٦٥ - ٤٥٪ من ٠.١٪ aqueous ammonia في acetonitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٠.٠١٤ مجم، ١٠٪) في صورة مادة صلبة بيضاء.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5 8.37 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.67 - 7.51 (m, 5H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.13 (d, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 4H)

APCI (Multimode) m/z: 664.3 [M+H]

١٠ مثال رقم ١٠٠

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تسخين محلول مكون من :

2-{3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}
cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}ethyl
methanesulfonate

٥ (٠.١٥ جم، ٠.٢١ ملي مول) و 1-methylpiperazine (١ مل، ٩.٠٢ ملي مول) و potassium carbonate (٠.٢٩ جم، ٢.١٠ ملي مول) في acetonitrile (١٠ مل) عند ٧٠° م لمدة ساعتين لمدة ساعتين.

وتم تبريد خليط التفاعل، وصبه في ماء (٥٠ مل) واستخلصه باستخدام ethyl acetate.

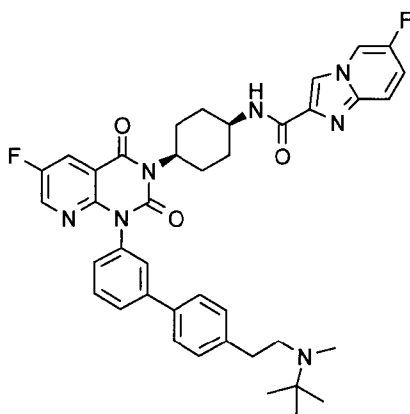
وتم تجميع الأجزاء العضوية وتجفيفها (magnesium sulfate) وترشيحها وتبخيرها.

١٠ وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Sunfire باستخدام تدرج ٩٥ - ٦٠٪ من ٠.١٪ trifluoroacetic acid مائي في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٠.٠٢٢ مجم، ١٥٪) في صورة مادة صلبة بيضاء.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77-7.57 (m, 5H), 7.51 (s, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 3H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.57 - 2.72 (m, 15H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 4H) APCI (Multimode) m/z: 719.3 [M+H]

مثال رقم ١٠١

N-{cis-4-[1-(4'-{2-[tert-butyl(methyl)amino]ethyl} biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



٥

تم تسخين محلول مكون من :

2-{3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl}amino} cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl} ethyl methanesulfonate

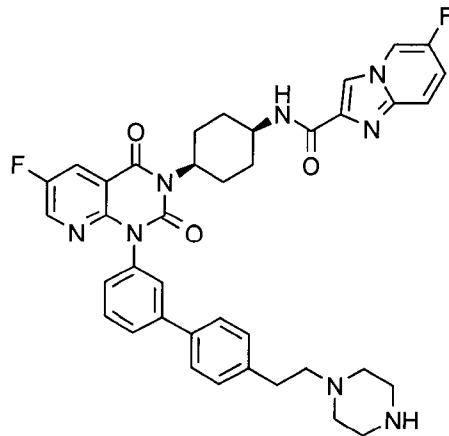
١٠ (٠.١٥ جم، ٠.٢١ ملي مول) و n-methyl-tert-butylamine (١ مل، ٨.٣٤ ملي مول) و potassium carbonate (٠.٢٩ جم، ٢.١٠ ملي مول) في acetonitrile (١٠ مل) عند ٧٠° م لمدة ٥ ساعات. وتم تبريد خليط التفاعل، وصبه في ماء (٥٠ مل) واستخلصه باستخدام ethyl acetate. وتم تجميع الأجزاء العضوية وتجفيفها (magnesium sulfate) وترشيحها وتبخيرها. وتم تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرياً على عمود Sunfire باستخدام تدرج ٥٠ - ٩٥ % من ١٥ trifluoroacetic acid مائي في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء

المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٠.٠٤٣ مجم، ٢٩
%) في صورة مادة صلبة بيضاء.

$^1\text{H NMR}$ (399.824 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d,
1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.25 -
7.20 (m, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.34 - 3.26 (m, 1H),
3.06 (td, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 6H), 2.15 - 2.12 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)
APCI (Multimode) m/z : 706.3 [M+H]

مثال رقم ١٠٢

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-piperazin-1-ylethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-
dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-
carboxamide



تم تسخين كل من :

2-{3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}
cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl} ethyl
methanesulfonate

(٠.١٥ جم، ٠.٢١ ملي مول)، و potassium carbonate (٠.٢٩ جم، ٢.١٠ ملي مول)
acetone nitrile و N-BOC-Piperazine (٠.٢ جم، ١.٠٧ ملي مول) حتى ٧٠°م لمدة ١٢ ساعة في
(١٠ مل). وتم تبريد الخليط التفاعل، وصبه في ماء (٥٠ مل) واستخلصه باستخدام
ethyl acetate. وتم تجميع الأجزاء العضوية وتجفيفها (magnesium sulfate) وترشيحها وتبخيرها.
وتمت معالجة المادة المتبقية بحمض hydrochloric (١٠ مل، ٤٠.٠٠٠ ملي مول) في dioxan وتم
التقليب لمدة ١٦ ساعة. وتم تبخير المذيب. وتم تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرياً
على عمود sunfire باستخدام تدرج ٩٥ - ٥٠٪ من ٠.١٪ trifluoroacetic acid مائي في
acetone nitrile في صورة مصفى. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف
للحصول على مركب العنوان (٠.٠١٥ مجم، ١٠٪) في صورة مادة صلبة بيضاء.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.82 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (dd,
2H),

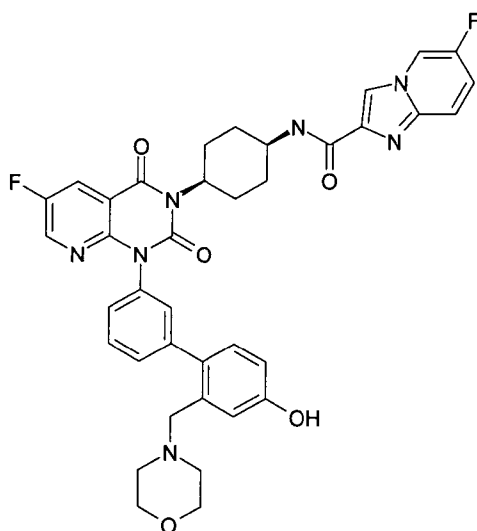
7.79 (m, 8H), 7.59 (m, 8H), 7.49 - 7.43 (m, 4H), 7.41 - 7.37 (m, 4H), 4.88 (m, 1H), 4.16 (s, 1H),

4.09 - 3.83 (m, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 8H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 4H), 2.02

(d, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 4H) APCI (Multimode) m/z: 705 [M+H]

مثال رقم ١٠٣

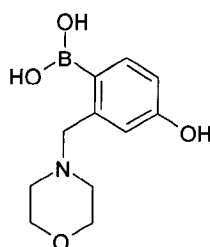
6-fluoro-N-{ cis-4-[6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



٥

الخطوة (أ) :

[4-hydroxy-2-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]boronic acid



إلى محلول مكون من 4-bromo-3-(morpholinomethyl)phenol (٠.٥ جم، ١.٨٤ ملي مول) في ١٠ THF (١٠ مل) تمت إضافة tert-Butyllithium (٣.٦٧ مل، ٥.٥١ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند -٧٨° م لمدة ١٠ دقائق حتى تمت تدفئته حتى صفر درجة مئوية لمدة ١٥ دقيقة. وتم

تبريد خليط التفاعل حتى -٧٨ م وإضافة Triisopropyl borate (١.٢٧٢ مل، ٥.٥١ ملي مول). وتمت تدفئة خليط التفاعل حتى درجة حرارة الغرفة وتقليبه لمدة ساعة. تمت إضافة NH_4Cl مشبعة وتقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate (٢٠٠ مل)، واستخلاص المنتج باستخدام ethyl acetate. وتم غسل المستخلصات العضوية المجمعة بمحلول ملحي مشبع (٥٠ مل). وتم تجفيف الطبقة العضوية بواسطة magnesium sulfate وترشيحها وتبخيرها للحصول على مركب العنوان الفرعي (٠.٤٤٢ جم، ٩٧٪). تم استخدام هذا المركب في الخطوة التالية دون إخضاعه لعملية تنقية أخرى. ES (-) m/z: 236 [M-H]

الخطوة (ب) :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a] pyridine-2-carboxamide

تم تقليب Palladium (II) acetate (٦.٩٩ مجم، ٠.٠٣ ملي مول) و 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (٠.٠٢٦ جم، ٠.٠٦ ملي مول) معًا في acetonitrile (١.٥ مل) لمدة ١٥ دقائق قبل إضافة محلول من potassium carbonate (٠.١٢٩ جم، ٠.٩٣ ملي مول) في ماء (١.٥ مل). تمت إضافة كل من :

4-hydroxy-2-(morpholinomethyl)phenylboronic acid (٠.٠٧٤ جم، ٠.٣١ ملي مول) و :

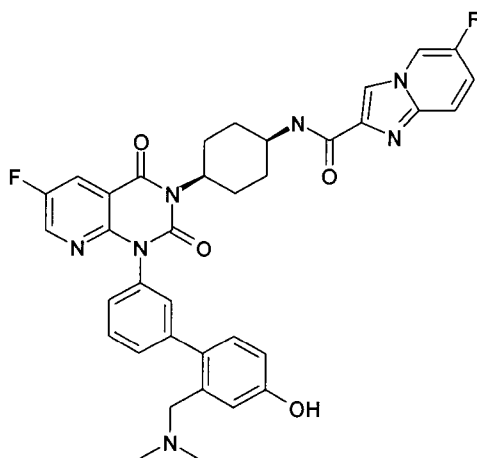
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٢ جم، ٠.٣١ ملي مول) بالتعاقب. وتم تقليب المعلق الناتج عند ٨٠ م لمدة ١٦ ساعة. وتم تمرير خليط التفاعل الخام عبر خرطوشة Chemelut مع إجراء الفصل التتابعي باستخدام DCM، وتم الحصول عليه في صورة زيت بني بعد تركيزه في وسط مفرغ. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Waters X-Bridge باستخدام تدرج ٩٥ - ٥٠٪ من ٠.١٪ trifluoroacetic acid مائي في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٣٩ مجم، ١٨٪) في صورة مادة صلبة بيضاء.

¹H NMR (399.824 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.65 (t, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.05 - 4.98 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 4H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.19 - 2.16 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.69 (m, 2H) APCI (Multimode) m/z: 708 [M+H]

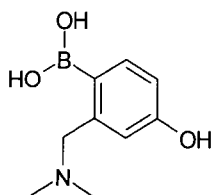
مثال رقم ١٠٤

N-{cis-4-[1-{2'-[(dimethylamino)methyl]-4'-hydroxybiphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



الخطوة (أ) :

{2-[(dimethylamino)methyl]-4-hydroxyphenyl}boronic acid



- ٥ إلى محلول مكون من : 4-bromo-3-((dimethylamino)methyl)phenol (٢.٠٥ جم، ٨.٩١ ملي مول) في THF (٤٠ مل) تمت إضافة tert-Butyllithium (١٧.٨٢ مل، ٢٦.٧٣ ملي مول) وتم تقليب الخليط عند -٧٨° م لمدة ١٠ دقائق ثم تمت تدفئته حتى صفر درجة مئوية لمدة ١٥ دقيقة. وتم تبريد الخليط التفاعل حتى -٧٨° م وإضافة Triisopropyl borate (٦.١٧ مل، ٢٦.٧٣ ملي مول). وتم تدفئة خليط التفاعل حتى درجة حرارة الغرفة وتقليبه لمدة ساعة. تمت إضافة NH₄Cl مشبعة وتقليب الخليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. وتم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate (٢٠٠ مل)، واستخلاص المنتج باستخدام ethyl acetate. وتم غسل المستخلصات العضوية المجمعة بمحلول ملحي مشبع (٢٠٠ مل). وتم تجفيف الطبقة العضوية بواسطة magnesium sulfate وترشيحها وتبخيرها للحصول على مركب العنوان الفرعي 2-

((dimethylamino)methyl)-4-hydroxyphenylboronic acid (١.٤٠ جم، ٨١٪) في صورة صمغ. وتم استخدام هذا المركب في الخطوة التالية دون إخضاعه لعملية تنقية أخرى.

ES (-) m/z: 294 [M-H]

الخطوة (ب) :

N-{cis-4-[1-{2'-[(dimethylamino)methyl]-4'-hydroxybiphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

تم تقليب Palladium (II) acetate (١١ مجم، ٠.٠٥ ملي مول) و :

2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (٠.٠٣٨ جم، ٠.٠٩ ملي مول) معًا في acetonitrile (٣ مل) لمدة ١٠ دقائق قبل إضافة محلول من potassium carbonate (٠.٢٥٨ جم، ١.٨٧ ملي مول) في ماء (٣ مل). تمت إضافة كل من :

2-((dimethylamino)methyl)-4-hydroxyphenylboronic acid (٠.١٨٢ جم، ٠.٩٣ ملي مول)

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

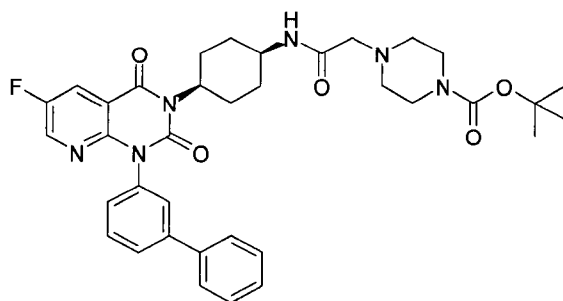
(٠.٣ جم، ٠.٤٧ ملي مول) بالتعاقب. وتم تقليب المعلق الناتج عند ٨٠ م لمدة ١٦ ساعة. وتم تمرير خليط التفاعل الخام عبر خرطوشة Chemelut مع إجراء الفصل التتابعي باستخدام DCM، وتم الحصول عليه في صورة زيت بني بعد تركيزه في وسط مفرغ. وتمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Waters X-Bridge باستخدام تدرج ٩٥ - ٥٠٪ من ٠.١٪

trifluoroacetic acid مائي في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على منتج غير نقي في صورة مادة صلبة بيضاء. تمت تنقية هذا المركب مرة أخرى بواسطة HPLC تحضيره على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج ٩٥ - ٥ % من ٠.٢ % aqueous ammonia في acetonitrile في صورة مصفي. وتم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب حتى الجفاف للحصول على مركب العنوان (٣١ مجم، ١٠ %) في صورة مادة صلبة بيضاء. ٥

$^1\text{H NMR}$ (399.824 MHz, CDCl_3) δ 8.37 - 8.36 (m, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.79 (dd, 2H), 2.12 (s, 8H), 1.83 - 1.69 (m, 4H) APCI (Multimode) m/z : 666 [M+H]

مثال رقم ١٠٥

tert-butyl 4-(2-([cis-4-(1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)cyclohexyl]amino)-2-oxoethyl)piperazine-1-carboxylate



إلى محلول مكون من 4-Carboxymethyl-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (٠.١٢٥ جم، ٠.٥١ ملي مول) في DMF (٣ مل) تمت إضافة DIPEA (٠.٢٤٠٤ جم، ٠.٣٣١ مل، ١.٨٦ ملي مول) متبوعاً بإضافة :

O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

٥ (٠.١٩٤٥ جم، ٠.٥١ ملي مول). تم تقليب الخليط لمدة ١٠ دقائق. وتم بعد ذلك إضافة :

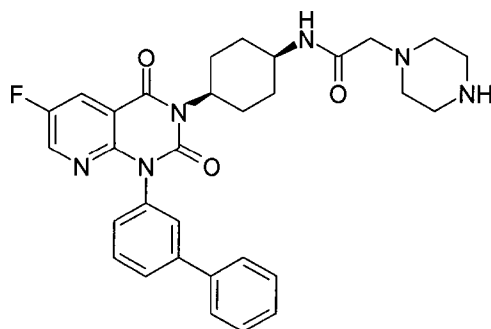
3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,
4(1H,3H)-dione

(٠.٢ جم، ٠.٤٧ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٢ ساعة. تمت إضافة الماء وترشيح المنتج للحصول على مركب العنوان (٠.١٧٦ جم، ٧١٪).

¹H NMR (399.824 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 7.73 (1H, dt), 7.64 - 7.60 (3H, m), 7.49 (1H, t), 7.45 - 7.42 (2H, m), 7.38 - 7.34 (1H, m), 7.27 - 7.25 (1H, m), 5.03 (1H, s), 4.28 (1H, d), 3.45 (4H, s), 3.02 (2H, s), 2.64 - 2.60 (2H, m), 2.49 (4H, s), 1.91 (2H, d), 1.72 - 1.65 (4H, m), 1.47 (9H, s) APCI (Multimode) m/z: 657 [M+H]

١٥ مثال رقم ١٠٦

N-[cis-4-(1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)cyclohexyl]-2-piperazin-1-ylacetamide



إلى محلول مكون من :

tert-butyl 4-(2-{{[cis-4-(1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)cyclohexyl]amino}-2-oxoethyl)piperazine-1-carboxylate

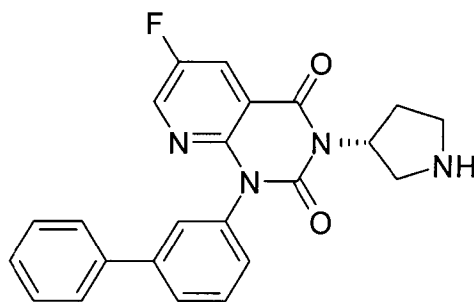
٥ (٠.١٧٦ جم، ٠.٢٧ ملي مول) في dioxan (٢ مل) تمت إضافة HCl (٤ مولار في 1,4-Dioxane (٣ مل، ١٢ ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٠ ساعات. وتم تبخير المذيبات. وتم تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرياً على عمود Xterra باستخدام تدرج ٧٥ - ٥٪ من aqueous ammonia (٠.١٪) في acetonitrile في صورة مصفى للحصول على مركب العنوان (٠.٠٧١ جم، ٤٤٪).

APCI (Multimode) m/z: 557 [M+H]

١٠

مثال رقم ١٠٧

1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-3-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

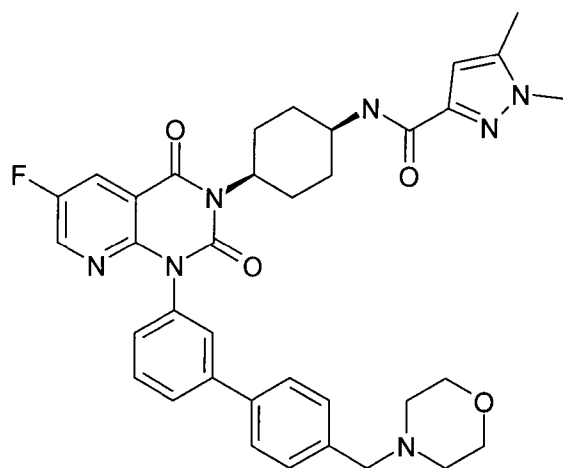


إلى محلول مكون من :

DMF في 0.21 ملي مول) في 0.065 جم، 2-(biphenyl-3-ylamino)-5-fluoronicotinic acid
1.0 مل) تمت إضافة 1,1'-Carbonyldimidazole (0.32 ملي مول) وتم ترك خليط
التفاعل لمدة 10 دقائق. تمت إضافة tert-butyl (3R)-3-aminopyrrolidine-1-carboxylate ٥
(0.432 جم، 0.23 ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل عند 35 م لمدة ساعة. تمت إضافة
sodium hydride (0.74 ملي مول) متبوعًا بإضافة 1,1'-Carbonyldimidazole (0.1196 جم،
(60% في زيت معدني) (0.15 جم، 0.63 ملي مول) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة 30 دقيقة
عند 50 م. تمت إضافة الماء وترشيح المنتج. وتمت تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود
كروماتوجراف وميضي مع إجراء الفصل التتابعي بنسبة 10% من ethyl acetate/hexane. وتمت
إضافة 4 مولار من HCl في dioxan (10 مل) وتقليبه لمدة 24 ساعة. وتم تبخير المذيبات.
وتمت تنقية المادة المتبقية بواسطة عمود كروماتوجراف وميضي مع إجراء الفصل التتابعي بنسبة
5% DCM/ MEOH (باستخدام 0.2% من NH₃ مائي)، نتج عن هذا الحصول على مركب
العنوان (0.006 جم، 7%) في صورة مادة صلبة.

¹H NMR (400 MHz, at 90°C in DMSO-D₆) δ 2.26 - 2.17 (2H, m), 3.24 - 3.17 (2H, m),
3.41 - 3.34 (2H, m), 5.61 (1H, s), 7.37 (2H, t), 7.46 (2H, t), 7.68 - 7.58 (5H, m), 7.74
(1H, d), 8.26 - 8.23 (1H, m), 8.54 (1H, s) APCI (Multimode) m/z: 403 [M+H]

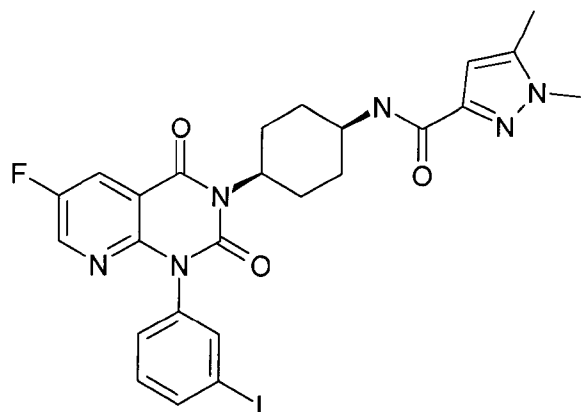
N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide



o

: الخطوة (أ)

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide



تم تحضير :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide

من :

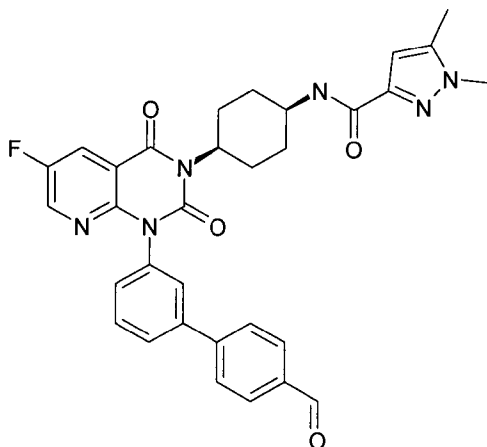
3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٦.٨٥ جم، ١٤.٢٧ ملي مول) و 1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (٢ جم، ١٤.٢٧ ملي مول) باستخدام طريقة مماثلة لتلك الموضحة في الخطوة (ب) من مثال رقم ٣٨ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة بيضاء (٤.٦ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.44 (dt, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.71 - 1.55 (m, 4H).

الخطوة (ب) :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide



تم تحضير :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide

من المنتج الذي تم الحصول عليه من الخطوة (أ) (٤.٥ جم، ٧.٤٧ ملي مول) و 4-formylphenylboronic acid (١.٦٨٠ جم، ١١.٢١ ملي مول) باستخدام طريقة مماثلة لتلك الموضحة في الخطوة (أ) من مثال رقم ٤٩ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة لونها أصفر شاحب (٣.٧٥ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.01 (dd, 2H), 7.94-7.86 (m, 4H), 7.67 (t, 1H), 7.47 (dtd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 4H).

الخطوة (ج) :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide

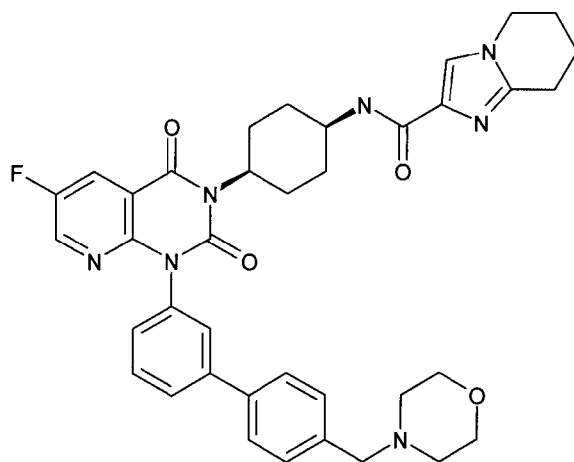
٥ تم تحضير :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide

١٠ من المنتج الذي تم الحصول عليه من الخطوة (ب) (٤٠٠ مجم، ٠.٦٩ ملي مول) باستخدام طريقة مماثلة لتلك الموضحة في مثال رقم ٥١ للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (مثل ملح di-trifluoroacetate) (١٤٢ مجم).

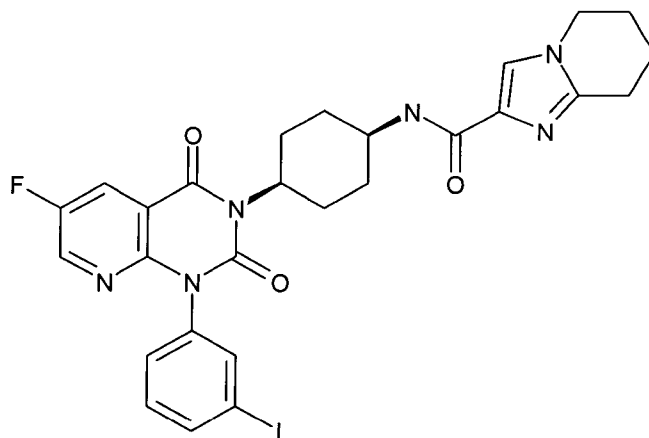
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 4H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.43 (ddd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 4H). [M+H]⁺=652 (MultiMode+)

N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



الخطوة (أ) :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تحضير :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٦.٥٣ جم، ١٣.٦٠ ملي مول) و :

5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid hydrochloride (٢.٨٧ جم،

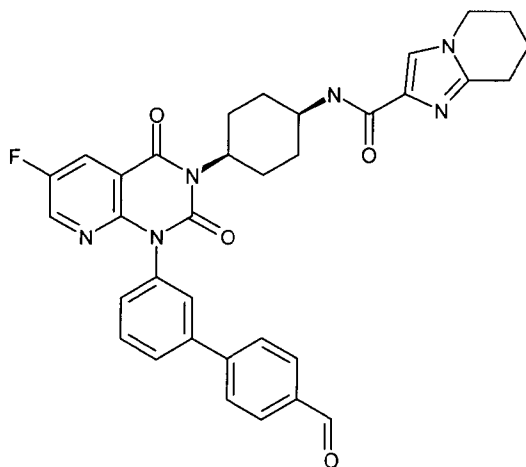
١٤.١٦ ملي مول) باستخدام طريقة مماثلة لتلك الموضحة في الخطوة (ب) من مثال رقم ٣٨

١٠ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة بيضاء (٢.٥٩٨ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 6H), 1.69 - 1.59 (m, 4H).

الخطوة (ب) :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تحضير :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

من المنتج الذي تم الحصول عليه من الخطوة (أ) (٣.٧٠ جم، ٥.٨٩ ملي مول) و 4-formylphenylboronic acid (١.٣٢٤ جم، ٨.٨٣ ملي مول) باستخدام طريقة مماثلة لتلك الموضحة في الخطوة (أ) من مثال رقم ٤٩ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة لونها أصفر شاحب (٢.٢٨ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.91 - 7.86 (m, 4H), 7.67 (t, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 6H), 1.71 - 1.61 (m, 4H).

الخطوة (ج) :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

تم تحضير: ٥

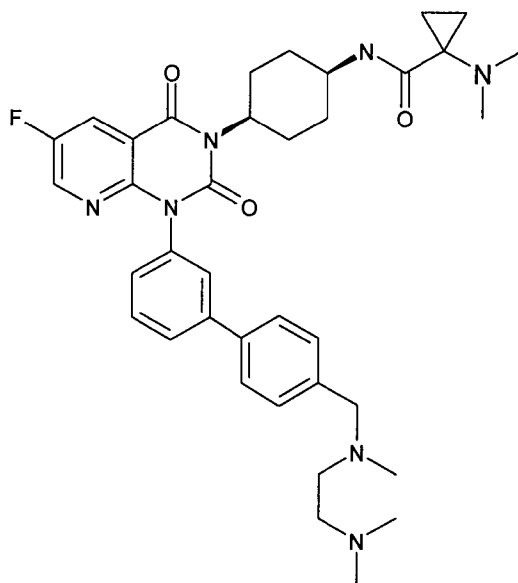
N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

من منتج الخطوة (ب) (٣٠٦ مجم، ٠.٥٠ ملي مول) باستخدام طريقة مماثلة لتلك الموضحة في مثال رقم ٥١ للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (مثل ملح (di-trifluoroacetate) (٣٣٤ مجم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 8H), 2.92 - 2.89 (m, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 2H), 2.07 (d, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 4H), 1.71 - 1.57 (m, 4H). [M+H]⁺=678 (MultiMode+)

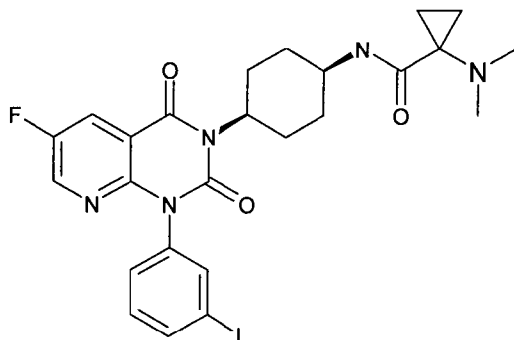
مثال رقم ١١٠

1-(dimethylamino)-N-{cis-4-[1-(4'-{[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl}
biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]
cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide



: الخطوة (أ)

1-(dimethylamino)-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide



تم تحضير :

1-(dimethylamino)-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide

من ٥

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

٧.٨٣ جم، ١٦.٣٠ ملي مول) و 1-(dimethylamino)cyclopropanecarboxylic acid (٢.٠٠

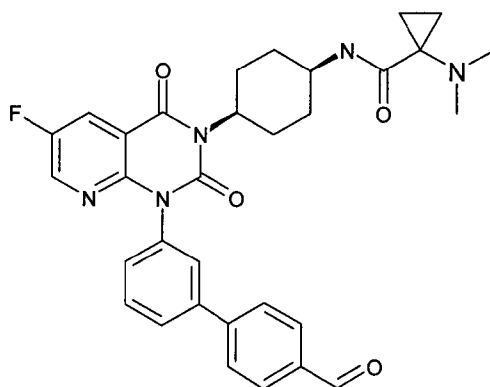
جم، ١٥.٤٩ ملي مول) باستخدام طريقة مماثلة لتلك الموضحة في الخطوة (ب) من مثال رقم ٣٨

١٠ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة رغوة (٧.٥ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 5.02 - 4.92 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.73 - 1.58 (m, 3H), 1.18 (dd, 2H), 0.96 (dd, 2H).

الخطوة (ب) : ١٥

1-(dimethylamino)-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide



تم تحضير :

1-(dimethylamino)-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide

من المنتج الذي تم الحصول عليه من الخطوة (أ) (٢.٦٦ جم، ٤.٥ ملي مول) الذي تمت إذابته في ethanol (٧.٢ مل) و toluene (١٢ مل)، وتمت إضافة حمض 4-formylbenzeneboronic (٠.٦٧٥ جم، ٤.٥٠ ملي مول) و ٢ مولار من Na_2CO_3 مائي (٦ مل). وتمت إضافة تترakis Palladium (triphenylphosphine) (O) (٦٠ مجم) وتم تسخين الخليط عند ٨٥ م طوال الليل. وتم تركيز خليط التفاعل وإذابته في ethyl acetate وغسله بالماء وتنقيته على SCX. وتم تركيز الأجزاء المحتوية على المنتج وتقليبها في acetone (٣٠ مل) و ٢ مولار من HCl مائي (١ مل) لمدة ٣ أيام. ونتج عن التركيز والفصل الأيزوتروبي الحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة رغوة (٢.١ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 3.96 - 3.53 (m, 7H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 4H), 1.40 - 1.22 (m, 4H).

تم جعل بيانات الرنين مبهمه بالماء وقمم DMSO.

1-(dimethylamino)-N-{cis-4-[1-(4'-{[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl} biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl] cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide

1-(dimethylamino)-N-{cis-4-[1-(4'-{[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl} biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl] cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide

من المنتج الذي تم الحصول عليه من الخطوة (ب) (٣٠٠ مجم، ٠.٥٣ ملي مول) باستخدام طريقة مماثلة لتلك الموضحة في مثال رقم ٥١ للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (مثل ملح di-trifluoroacetate) (٤٣ مجم).

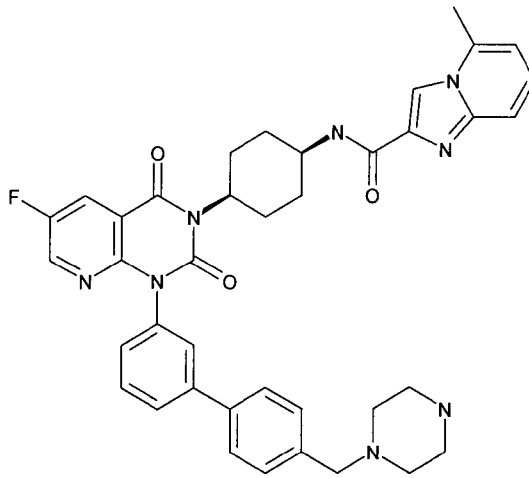
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (s, 1H), 8.41 - 8.27 (m, 1H), 7.91 - 7.68 (m, 4H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 4.92 - 4.72 (m, 1H), 4.25 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.67 - 1.46 (m, 4H), 1.43 - 1.13 (m, 4H).

تم جعل بيانات الرنين مبهمه من خلال قمم DMSO.

[M+H]⁺=656 (MultiMode+)

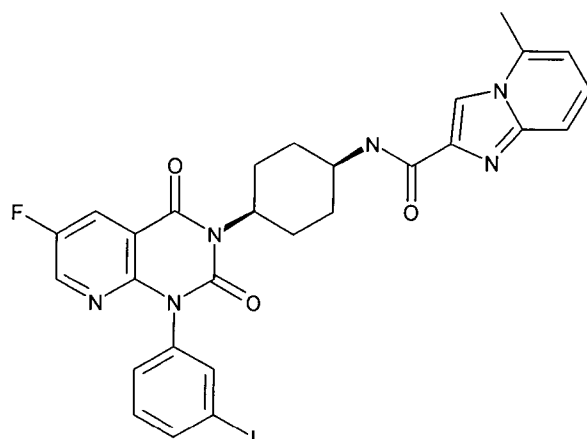
مثال رقم ١١١

N-{*Cis*-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



: الخطوة (أ)

N-{*dis*-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تحضير :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

من ٥

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

5-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid و (١.٧١ ملي مول) (٠.٨٢٠ جم)

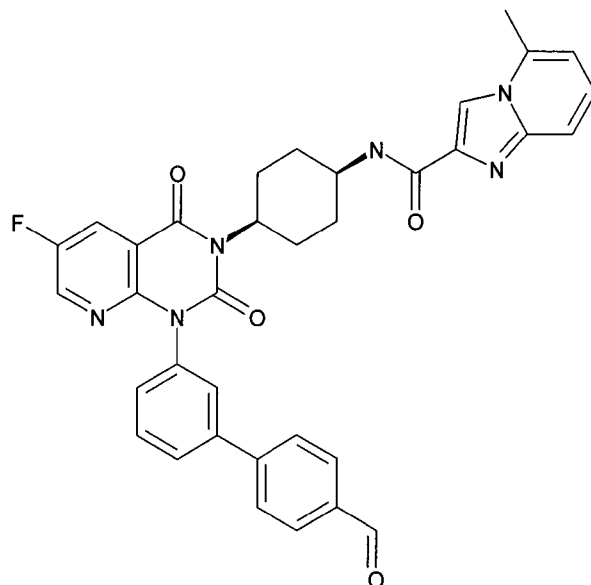
(٠.٣٤٢ جم، ١.٩٤ ملي مول) باستخدام طريقة مماثلة لتلك الموضحة في الخطوة (ب) من مثال

١٠ رقم ٣٨ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة لونها أصفر شاحب (٠.٨٢٣ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 5H), 2.01 (d, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 4H).

الخطوة (ب) :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



٥ تم تحضير :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠ من المنتج الذي تم الحصول عليه من الخطوة (أ) (٠.٨٢٣ جم، ١.٢٩ ملي مول) و 4-formylphenylboronic acid phenylboronic acid (٠.٢٩٠ جم، ١.٩٣ ملي مول) باستخدام طريقة مماثلة لتلك الموضحة في الخطوة (أ) من مثال رقم ٤٩ للحصول على مركب العنوان الفرعي في صورة مادة صلبة لونها أصفر شاحب (٠.٦١١ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 2H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 5H), 2.02 (d, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 4H).

٥

الخطوة (ج) :

N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠ تفاعل منتج الخطوة (ب) (٣٠٠ مجم، ٠.٤٩ ملي مول) مع :

tert-butyl piperazine-1-carboxylate (١٨١ مجم، ٠.٩٧ ملي مول) باستخدام طريقة مماثلة لتلك الموضحة في مثال رقم ٥١ للحصول على زيت خام. وتم نزع حماية هذا الزيت باستخدام طريقة مماثلة لتلك الموضحة في مثال رقم ٥٤ للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (مثل ملح di-trifluoroacetate) (٠.٢٥٣ جم).

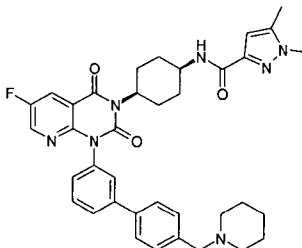
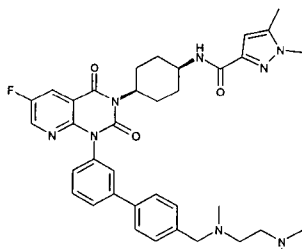
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 - 8.69 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 1H), 8.34

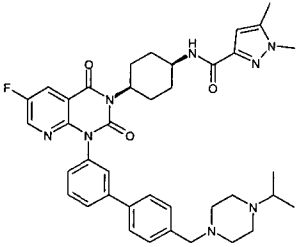
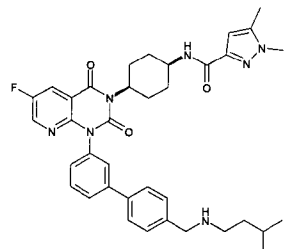
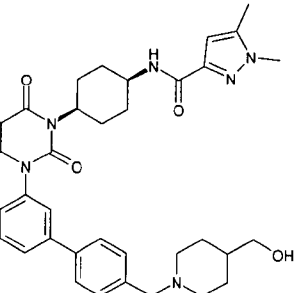
(dd, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 3H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 1H), 4.01 - 2.60 (m, 15H), 2.05 (d, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 4H). [M+H]⁺=687 (MultiMode+)

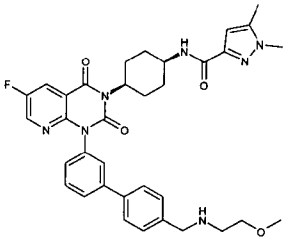
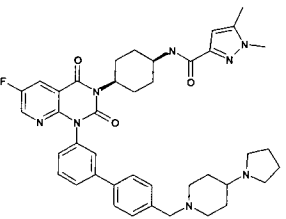
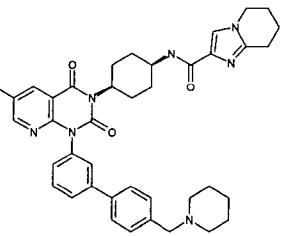
تم تحضير المركبات التالية (جدول ٤) بطريقة مماثلة لتلك المستخدمة مع المواد الصلبة الناتجة من

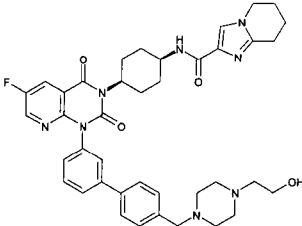
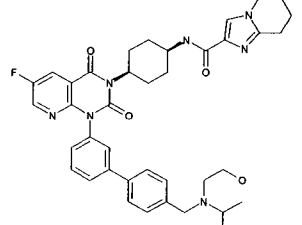
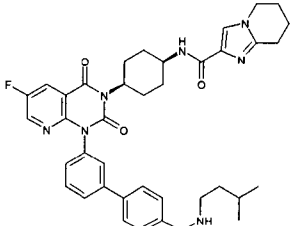
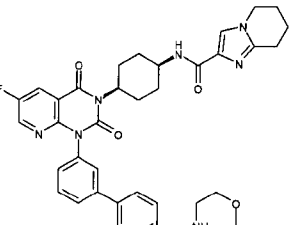
الأليهديد المناسب و amine باستخدام الطريقة الموضحة أعلاه في مثال رقم ٥١. ٥

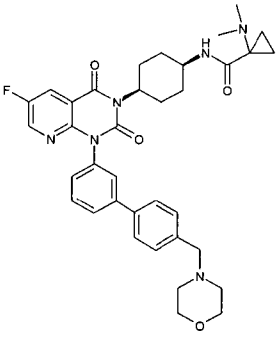
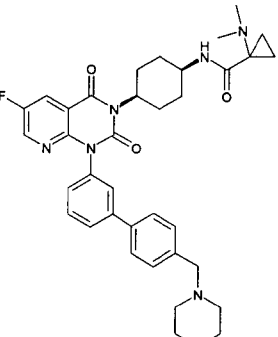
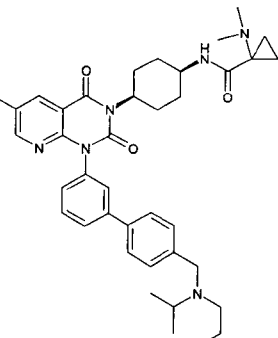
جدول رقم (٤)

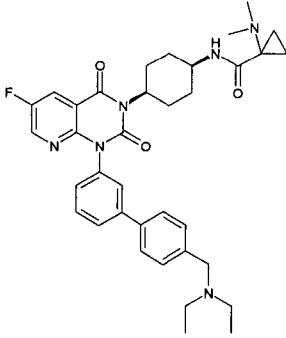
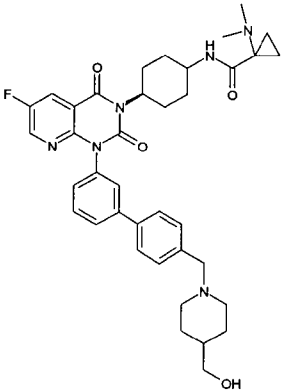
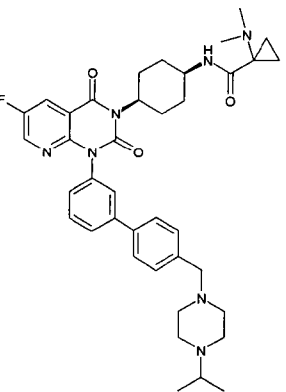
NMR	الاسم	الصيغة	مثال
¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 4H), 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.82 (d, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 8H), 1.41 - 1.33 (m, 2H).	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperidin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-3-carboxamide.		112
¹ H NMR (90°C, 400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 3H), 7.60 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.77 (d, 6H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.34 (s,	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[1-(4'-{[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-3-carboxamide.		113

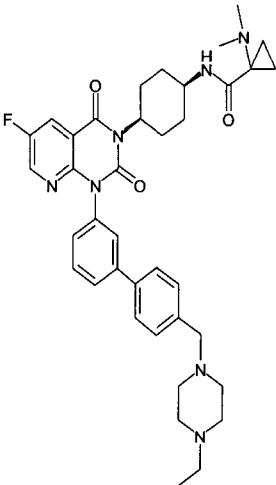
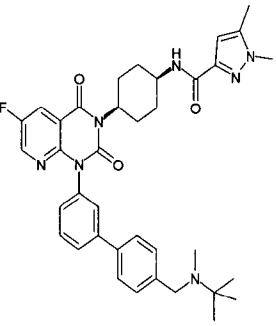
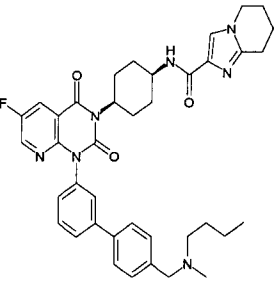
<p>3H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 4H).</p>			
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 - 3.37 (m, 7H), 3.08 - 3.03 (m, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 4H), 1.23 (d, 6H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1<i>H</i>-pyrazole-3-carboxamide.</p>		<p>114</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (s, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 4H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 0.89 (d, 6H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-(4'-{(3-methylbutyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1<i>H</i>-pyrazole-3-carboxamide.</p>		<p>115</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 4H), 7.67 - 7.57 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 5H), 1.43 - 1.32 (m, 2H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-(4'-{[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1<i>H</i>-pyrazole-3-carboxamide.</p>		<p>116</p>

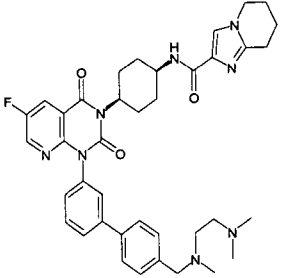
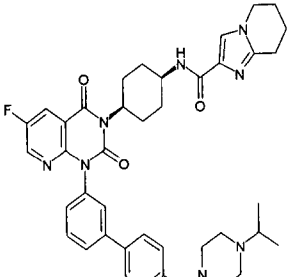
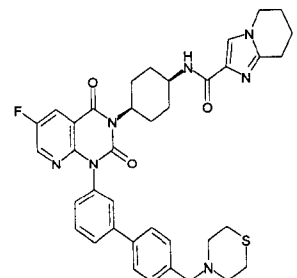
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 3H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.13 - 3.10 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 4H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-(4'-{[(2-methoxyethyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1<i>H</i>-pyrazole-3-carboxamide.</p>		<p>117</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 - 10.23 (m, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.78 - 3.50 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 4H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.31 - 2.27 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.03 - 1.81 (m, 8H), 1.71 - 1.59 (m, 4H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-{4'-[(4-pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1<i>H</i>-pyrazole-3-carboxamide.</p>		<p>118</p>
<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.72 (br s, 1H), 8.60 - 8.59 (m, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 7.85 - 7.78 (m, 4H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.12 - 4.09 (m, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.35 (d, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 4H), 2.72 - 2.59 (m, 2H), 2.09 (d, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 6H), 1.71 - 1.58 (m, 6H), 1.43 - 1.35 (m, 2H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperidin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide</p>		<p>119</p>

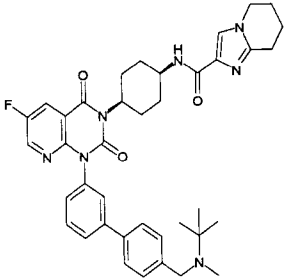
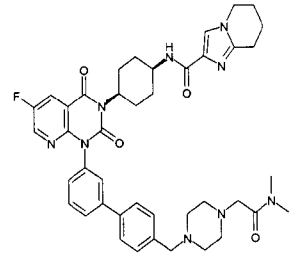
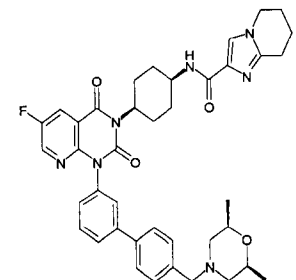
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.17 - 3.99 (m, 5H), 3.74 (t, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 4H), 3.25 - 3.16 (m, 6H), 2.93 (t, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 4H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-(4'-{[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		<p>120</p>
<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.21 (br s, 1H), 8.60 - 8.59 (m, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 4H), 7.71 - 7.63 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 1H), 3.30 - 2.89 (m, 7H), 2.72 - 2.59 (m, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.72 - 1.58 (m, 4H), 1.38 - 1.29 (m, 6H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-(4'-{[(2-hydroxyethyl)(isopropyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		<p>121</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (br s, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.83 - 7.76 (m, 4H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.20 (t, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.86 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.06 - 2.03 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.72 - 1.49 (m, 7H), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-(4'-{[(3-methylbutyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		<p>122</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.08 - 8.91 (m, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 4H), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 7.40 (d, 1H),</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-(4'-{[(2-ethoxyethyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-</p>		<p>123</p>

<p>4.84 (t, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.13 - 3.09 (m, 2H), 2.92 - 2.88 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.07 (d, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 4H), 1.15 (t, 3H).</p>	<p>yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 4H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.08 - 3.91 (m, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.67 - 1.46 (m, 4H), 1.48 - 1.16 (m, 3H). Other resonances under the DMSO peaks.</p>	<p>1- (dimethylamino)-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-[4'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide.</p>		<p>124</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 4H), 7.64 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 4.89 - 4.75 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.48 (m, 8H), 1.46 - 1.16 (m, 5H). other resonances obscured by the DMSO peaks</p>	<p>1- (dimethylamino)-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperidin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide.</p>		<p>125</p>
<p>¹H NMR (400z, DMSO) δ 9.13 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 3.09 - 2.98 (m, H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 4H), 1.36 (d, 3H), 1.31 (d, 3H). Other resonances obscured by DMSO and water peaks</p>	<p>1- (dimethylamino)-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1- (4' -{[(2-hydroxyethyl) (isopropyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide.</p>		<p>126</p>

<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.64 - 9.41 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 1H), 7.89 - 7.72 (m, 4H), 7.69 - 7.58 (m, 3H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 4.90 - 4.74 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 4H), 2.70 - 2.54 (m, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 1.40 - 1.29 (m, 1H), 1.29 - 1.16 (m, 5H), 1.15 - 1.02 (m, 8H). Other signals obscured by DMSO</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-{4'-[(diethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1-(dimethylamino)cyclopropanecarboxamide.</p>		<p>127</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.62 - 8.56 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (t, 3H), 7.38 (t, 3H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 6H), 2.91 (q, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 4H), 1.28 - 1.21 (m, 4H), 1.20 - 1.11 (m, 5H), 0.94 (s, 4H).</p>	<p>1-(dimethylamino)-<i>N</i>-{4-[6-fluoro-1-(4'-{[4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide.</p>		<p>128</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.63 (t, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 3.33 - 3.03 (m, 3H), 2.86 - 2.70 (m, 7H), 1.99 (d, 2H), 1.62 - 1.38 (m, 8H), 1.24 (d, 6H). Other resonances obscured by DMSO and water peaks</p>	<p>1-(dimethylamino)-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide.</p>		<p>129</p>

<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 3H), 7.62 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.63 - 1.35 (m, 6H), 1.19 (t, 3H). Other resonances obscured by water and DMSO peaks</p>	<p>1-(dimethylamino)-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-{4'-[4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide.</p>		<p>130</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 4H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-(4'-{<i>tert</i>-butyl(methyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1<i>H</i>-pyrazole-3-carboxamide.</p>		<p>131</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.80 - 7.79 (m, 3H), 7.66 - 7.60 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.15 - 2.88 (m, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 5H), 2.07 (d, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 6H), 1.31 (sextet, 2H), 0.90 (t, 3H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-(4'-{[butyl(methyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		<p>132</p>

<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.84 - 3.00 (m, 9H), 2.92 - 2.88 (m, 2H), 2.84 - 2.81 (m, 4H), 2.68 - 2.58 (m, 4H), 2.07 (d, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 4H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-(4'-{[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3(2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		<p>133</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) d 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 3H), 7.62 (t, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.80 - 3.02 (m, 11H), 2.92 - 2.88 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.06 (d, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 1.23 (d, 6H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-{4'-[4-isopropylpiperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3(2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		<p>134</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 8H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.57 (m, 4H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(thiomorpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3(2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		<p>135</p>

<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 4H), 7.67 - 7.62 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 2H), 2.58 - 2.57 (m, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.56 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-(4'-{<i>tert</i>-butyl(methyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3(2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		<p>136</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 3H), 3.94 - 3.01 (m, 12H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.07 (d, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.57 (m, 4H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-[4'-({4-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl}methyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3(2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		<p>137</p>
<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 4H), 2.04 (d, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 4H), 1.13 (d, 6H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-(4'-{[(2<i>R</i>,6<i>S</i>)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3(2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-2-carboxamide.</p>		<p>138</p>

المواد البادئة المستخدمة في الأمثلة الواردة أدناه إما تكون متاحة تجارياً أو يمكن لأصحاب المهارة في هذا المجال تحضيرها باستخدام طرق قياسية، من المواد البادئة المعروفة أو تم توضيحها في الأمثلة الواردة أعلاه.

تم تسجيل حيود أشعة إكس في المسحوق (XRPD) باستخدام PANalytical CubiX PRO (الطول الموجي لأشعة إكس ١.٥٤١٨ أنجستروم كوري من المصدر، وبفولطية ٤٥ كيلو فولط، وبانبعاث ٥ فتيالات ٤٠ ملي أمبير). وتم مسح العينات من ٢ إلى ٤٠ كل ساعتين باستخدام عرض خطوة ٠.٠٠٢ و ١٠٠ ثانية كفترة زمنية باستخدام جهاز الكشف X'celerator (بطول نشط ٢.٥٤ م كل ساعتين).

مثال رقم ١٣٩

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a mono methanesulfonic acid salt

إلى محلول مكون من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٣٤١ جم، ٠.٤٩ ملي مول) في EtOH (١٠ مل) تمت تدفنته إلى ٥٠ م تمت إضافة : methanesulfonic acid (٠.٠٣٢ مل، ٠.٤٩ ملي مول). وتم السماح بتبريد الخليط حتى درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتم عزل المادة الصلبة، التي ترسبت، بواسطة الترشيح للحصول على

مادة صلبة بيضاء. وبعد ذلك تم تجفيف هذه المادة طوال الليل عند ٤٠°م تحت ضغط منخفض للحصول على مركب العنوان (٢١٤ مجم).

التحليل الأولي: وُجد: C، ٥٥.٤٧؛ H، ٥.٥٨؛ N، ١٣.٣١. يتطلب

C₃₈H₃₆F₂N₈O₃·1.35CH₃SO₃H·1.8H₂O أن تكون C، ٥٥.٤٧؛ H، ٥.٣٢؛ N، ١٣.١٤٪.

٥ مثال رقم ١٤٠

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a dimethanesulfonic acid salt

إلى محلول مكون من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٨ جم، ١.١٦ ملي مول) في EtOH (٢٥ مل) تمت تدفئته حتى ٥٠°م تمت إضافة حمض methanesulfonic (٠.٠٧٥ مل، ١.١٦ ملي مول). وتم السماح بتبريد الخليط حتى درجة حرارة الغرفة على مدار ساعة. وتم عزل المادة الصلبة، التي ترسبت، بواسطة الترشيح وتجفيفها على مدار العطلة الأسبوعية تحت ضغط منخفض عند ٤٠°م للحصول على مركب العنوان (٤٧٠ مجم).

١٥

التحليل الأولي: وُجد: C، ٥٥.٦٢؛ H، ٥.٣٧؛ N، ١٢.٥٤. يتطلب

C₃₈H₃₆F₂N₈O₃.1.99CH₃SO₃H.1.51H₂O أن تكون C، ٥٢.٨٣؛ H، ٥.٢١؛ N، ١٢.٣٢.٪

مثال رقم ١٤١

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a tri-methanesulfonic acid salt

إلى محلول مكون من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٥ ٤٠ م تحت ضغط منخفض للحصول على مركب العنوان (٦٢٠ مجم).
وترسبت مادة صلبة بعد هذه الفترة. وتم عزل هذه المادة بواسطة الترشيح وتجفيفها طوال الليل عند
الغرفة على مدار ساعة ولكن لم تترسب أية مادة صلبة. وتم تقليب الخليط على مدار ٤٨ ساعة
methanesulfonic (٠.١٥٠ مل، ٢.٣٢ ملي مول). وتم السماح بتبريد الخليط حتى درجة حرارة
٠.٨ جم، ١.١٦ ملي مول) في EtOH (٢٥ مل) تمت تدفئته حتى ٥٠ م تمت إضافة حمض

التحليل الأولي: وُجد: C، ٤٩.٢٩؛ H، ٥.٢١؛ N، ١١.٤٦. يتطلب :

C₃₈H₃₆F₂N₈O₃.2.95CH₄O₃S.1.1H₂O أن تكون C، ٤٩.٤٨؛ H، ٥.٠٧؛ N، ١١.٢٧.٪

مثال رقم ١٤٢

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a benzoic acid salt

٥ إلى محلول مكون من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠ (٠.٨ جم، ١.١٦ ملي مول) في EtOH (٢٥ مل) تمت تدفئته إلى ٥٠° م تمت إضافة حمض benzoic (٠.١٤١ جم، ١.١٦ ملي مول). وتم السماح بتبريد الخليط حتى درجة حرارة الغرفة طوال الليل ولكن لم تترسب أية مادة صلبة. تبخر ethanol تحت ضغط منخفض للحصول على مركب العنوان (٩٤٠ مجم).

مثال رقم ١٤٣

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a mono 1,2-Ethanedisulfonic acid salt

إلى محلول مكون من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

٥٠.٥ جم، ٠.٧٢ ملي مول) في EtOH (١٠ مل) تمت تدفئته حتى ٥٠ م تمت إضافة حمض 1,2-ethanedisulfonic (٠.١٣٨ جم، ٠.٧٢ ملي مول). وتم السماح بتبريد الخليط حتى درجة حرارة الغرفة على مدار ساعة ثم تم تقلبيه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٨ ساعة. وتم عزل المادة الصلبة المترسبة بواسطة الترشيح وتجفيفها تحت ضغط منخفض عند ٤٠ م للحصول على مركب العنوان (٤٨٠ مجم).

التحليل الأولي: وجد: C، ٥٣.٥٦؛ H، ٥.٢٩؛ N، ١١.٩٦.

١٠ يتطلب $C_{38}H_{36}F_2N_8O_3 \cdot 0.9C_2H_6O_6S_2 \cdot 1.7H_2O \cdot 0.8Ethanol$ أن تكون C، ٥٣.٥؛ H، ٥.٣٨؛ N، ١٢.٠٦٪.

مثال رقم ١٤٤

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a hemi-1,2-Ethanedisulfonic acid salt

إلى محلول مكون من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

٥
٠.٥ جم، ٠.٧٢ ملي مول) في EtOH (١٠ مل) تمت تدفئته حتى ٥٠ م تمت إضافة حمض 1,2-ethanedisulfonic (٠.٠٦٩ جم، ٠.٣٦ ملي مول). وتم السماح بتبريد الخليط حتى درجة حرارة الغرفة على مدار ساعة ثم تم تقلبيه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٨ ساعة. وتم عزل المادة الصلبة المترسبة بواسطة الترشيح وتجفيفها تحت ضغط منخفض عند ٤٠ م للحصول على مركب العنوان (٤٤٠ مجم).

التحليل الأولي: وجد: C، ٥٨.١١؛ H، ٥.٥٨؛ N، ١٤.٢.

١٠ يتطلب $C_{38}H_{36}F_2N_8O_3 \cdot 0.45C_2H_6O_6S_2 \cdot 1.7H_2O$ أن تكون C، ٥٧.٩؛ H، ٥.٢٦؛ N، ١٣.٨٩٪.

مثال رقم ١٤٥

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 1-hydroxy-2-naphthoic acid salt

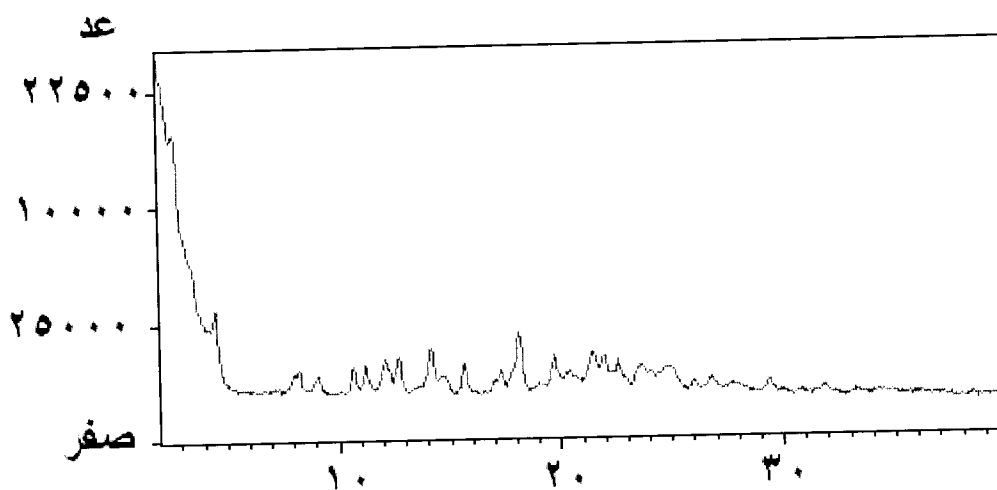
١٥ تمت إضافة محلول من 1-hydroxy-2-naphthoic (٠.٠٢٧ جم، ٠.١٤ ملي مول) مذاب في 1,2-

dimethoxyethane (٢ مل) إلى محلول مكون من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.١ جم، ٠.١٤ ملي مول) في 1,2-dimethoxyethane (٢ مل) وتم السماح بتقليب المحلول لمدة ١٦ ساعة. وتم عزل ناتج الترسيب بواسطة الترشيح وتجفيفه للحصول على مركب العنوان (٠.٠٨٩ جم) في صورة بلورية A.

XRPD للصورة البلورية A لمثال ١٤٥



الموقع (٢ ثيتا)

مثال رقم ١٤٦

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a DL-mandelic acid salt

تمت إضافة محلول مكون من حمض DL-mandelic (٠.٢٢ جم، ٠.٠٣٣ ملي مول) مذاب في 1,2-dimethoxyethane (٣ مل) إلى محلول من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.١٥ جم، ٠.٢٢ ملي مول) في 1,2-dimethoxyethane (٣ مل) وتم السماح بتقليب المحلول لمدة ٧٢ ساعة. وتم عزل ناتج الترسيب بواسطة الترشيح وتجفيفه للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (٩٦ مجم).

مثال رقم ١٤٧

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a L-tartaric acid salt

تمت إضافة محلول مكون من حمض L-tartaric (٠.٠٤٣ جم، ٠.٢٩ ملي مول) مذاب في methanol (٢ مل) إلى محلول من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٢٠ جم، ٠.٢٩ ملي مول) في methanol (٢ مل). وتم تسخين المعلق الناتج حتى الغليان ثم تم السماح بتبريده وتقليبه لمدة ٦ ساعات.

وتم عزل ناتج الترسيب بواسطة الترشيح وتجفيفه للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (١٥٤ مجم).

٥ مثال رقم ١٤٨

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a para-toluenesulfonic acid salt

تمت إضافة محلول مكون من حمض para-toluenesulfonic (٠.٠٥ جم، ٠.٢٩ ملي مول) مذاب

١٠ في 1,2-dimethoxyethane (٢ مل) إلى محلول من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٢٠ جم، ٠.٢٩ ملي مول) في 1,2-dimethoxyethane (٢ مل). وتم تسخين المعلق الناتج حتى

١٥ الغليان ثم تم السماح بتبريده وتقليبه لمدة ١٦ ساعة.

وتم عزل ناتج الترسيب بواسطة الترشيح وتجفيفه للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (١٦٧ مجم).

مثال رقم ١٤٩

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a nicotinic acid salt

٥ تمت إضافة محلول مكون من حمض nicotinic (٠.٠٣٦ جم، ٠.٢٩ ملي مول) مذاب في dichloromethane (٢ مل) و methanol (٠.١ مل) إلى محلول من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠ (٠.٢٠ جم، ٠.٢٩ ملي مول) في dichloromethane (٢ مل). وتم تقليب المعلق الناتج لمدة ١٦ ساعة ثم تم تركيزه للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (١٧١ مجم).

مثال رقم ١٥٠

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as an adipic acid salt

تمت إضافة محلول مكون من حمض adipic (٠.٠٤٢ جم، ٠.٢٩ ملي مول) مذاب في 1,2-dimethoxyethane (٢ مل) إلى محلول من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٢٠ جم، ٠.٢٩ ملي مول) في 1,2-dimethoxyethane (٢ مل). وتم السماح بتقليب المعلق الناتج لمدة ٤٨ ساعة ثم عزله بالترشيح للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (١٤٣ مجم).^٥

مثال رقم ١٥١

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a tri-hydrochloric acid salt

تمت إضافة حمض hydrochloric مركز (٢.٢ مل) إلى محلول :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(١.٦ جم، ٢.٣٢ ملي مول) مذاب في ethanol (٢٠ مل). وتم تخفيف المعلق الناتج بكمية أخرى من ethanol (٧٥٠ مل) ثم إعادة تبلره في هذا المذيب قبل السماح له بأن يتحول إلى ملاط لمدة ٤٨ ساعة. وتم تجميع ناتج الترسيب الصلب بعد ذلك بواسطة الترشيح، وغسله بـ ethanol (٢٠٠ مل) وتجفيفه في وسط مفرغ للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة عديمة اللون (١.٤٥ جم).^{١٥}

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 - 9.59 (m, 2H), 8.84 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.86 - 7.59 (m, 9H), 7.54 - 7.38 (m, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.51 - 4.27 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.97 - 3.34 (m, 8H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.02 (d, 2H), 1.79 - 1.60 (m, 4H).

تحليل Chloride Ion : وُجد، Cl، ١٢.٨٣٪ و C₃₈H₃₆F₂N₈O₃. يتطلب أن تكون Cl، ١٣.٢٠٪.

مثال رقم ١٥٢

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a sulfuric acid salt.

١٠ تمت إذابة :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٥ جم، ٠.٧٢ ملي مول) مع تسخينه في ethanol (٧ مل) والسماح بتبريد المحلول حتى درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة كمية زائدة من حمض sulfuric (٥٠٪) (١٥ قطرة) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طوال الليل. وتمت إزالة ناتج الترسيب بواسطة الترشيح للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٠.٣٥ جم).

١٥

مثال رقم ١٥٣

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a mono benzenesulfonic acid salt.

٥ تمت إذابة :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٥ (٠.٣ جم، ٠.٤٣ ملي مول) مع تسخينه في ethanol (٣ مل) والسماح بتبريده حتى درجة حرارة الغرفة. وتمت إضافة حمض Benzenesulfonic (٠.٠٦٩ جم، ٠.٤٣ ملي مو) وتم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة يومين. وتم تجميع المادة الصلبة بواسطة الترشيح وتجفيفها للحصول على مركب العنوان في صورة مادة صلبة بيضاء (٠.٢٦ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (1H, dd), 8.59 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.79 - 7.71 (3H, m), 7.68 - 7.63 (3H, m), 7.62 - 7.58 (3H, m), 7.47 - 7.37 (4H, m), 7.34 - 7.28 (2H, m), 4.87 (1H, t), 4.20 (1H, s), 3.59 (2H, s), 3.30 - 3.29 (2H, s), 3.10 - 3.07 (4H, m), 2.59 - 2.54 (4H, m), 2.04 - 1.96 (2H, m), 1.76 - 1.62 (4H, m)

مثال رقم ١٥٤

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 2,5-dichlorobenzenesulfonic acid salt.

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠ (٠.٥ جرام، ٠.٧٢ مل مول) تمت إذابته بالتسخين في ethanol (٣ مل) مع السماح بالتبريد إلى درجة حرارة الغرفة. 2,5-Dichlorobenzenesulfonic acid (٠.١٦٤ جرام، ٠.٧٢ مل مول) تمت إضافته وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٨ ساعة. تم تجميع المادة الصلبة بالترشيح وتم تجفيفها لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٠.٢٨٩ جرام).

مثال رقم ١٥٥

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a mono malonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٣ جرام، ٠.٤٣ مل مول) تمت إذابته بالتسخين في ethanol (٣ مل) مع السماح لها بالتبريد إلى درجة حرارة الغرفة. حمض Malonic (٠.٠٤٥ جرام، ٠.٤٣ مل مول) تمت إضافته وتم تقليب

الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٤ يوماً. تم تجميع المادة الصلبة بالترشيح وتجفيفها لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٠.١٩٢ جرام).

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 - 8.77 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.3425 (1H, dd), 7.79 - 7.70 (3H, m), 7.68 - 7.58 (4H, m), 7.47 - 7.36 (4H, m), 4.87 (1H, t), 4.20 (1H, s), 3.60 (2H, s), 3.07 (4H, d), 2.71 (2H, s), 2.63 - 2.54 (4H, m), 2.49 - 2.45 (4H, m), 2.03 - 1.96 (2H, m), 1.77 - 1.61 (4H, m)

مثال رقم ١٥٦

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a tri-2,5-dichlorobenzenesulfonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٥ جرام، ٠.٧٢ مل مول) تمت إذابته بالتسخين في ethanol (٢٠ مل). وهو مازال دافئاً، محلول

من 2,5-Dichlorobenzenesulfonic acid (٠.٥٦٢ جرام، ٢.٤٨ مل مول) في ethanol (٥ مل) ١٥

تمت إضافته وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة على مدار الليل. تم تجميع المادة الصلبة بالترشيح وتجفيفها لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء.

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.96 - 7.92 (1H, m), 7.84 (2H, dd), 7.82 - 7.76 (5H, m),

7.68 - 7.58 (5H, m), 7.45 - 7.38 (6H, m), 4.88 (1H, t), 4.18 (1H, s), 4.60-3.93 (12H, m), 2.68 - 2.58 (2H, m), 2.08 - 2.01 (2H, m), 1.77 - 1.61 (4H, m)

مثال رقم ١٥٧

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a di-2,5-Dichlorobenzenesulfonic acid

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠ (٠.٥ جرام، ٠.٧٢ مل مول) تمت إذابته بالتسخين في ethanol (٢٠ مل). وهو مازال دافئاً، محلول من 2,5-Dichlorobenzenesulfonic acid (٠.٥٦٢ جرام، ٢.٤٨ مل مول) في ethanol (٥ مل) تمت إضافته وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة على مدار الليل. تم تجميع المادة الصلبة بالترشيح وتم التجفيف. ethanol (٥٠ مل) تمت إضافته وتم تقليب المعلق في درجة حرارة الغرفة على مدار الليل لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ d 8.87 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 7.85 - 7.73 (7H, m), 7.68 - 7.50 (4H, m), 7.45 - 7.37 (5H, m), 4.88 (1H, t), 4.20 (1H, s), 3.92-3.59 (12H, m) 2.69 - 2.55 (2H, m), 2.07 - 2.00 (2H, m), 1.77 - 1.61 (4H, 30 m)

مثال رقم ١٥٨

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a stearic acid salt

٦6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٥٠٠ مجم، ٠.٧٢٤ مل مول) تمت إذابته في MeOH (١٤ مل) مع التسخين البسيط وحمض

stearic (٤٥٣مجم، ١.٥٩ مل مول) تمت إضافته مع استمرار التسخين إلى أن انحل كل شيء. تم

ترك المحلول ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة. تم تجميع المادة الصلبة المترسبة، وتم غسلها باستخدام

MeOH، وتجفيفها بالهواء، لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة.

مثال رقم ١٥٩

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-

dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-

carboxamide

(٤٠٠مجم، ٠.٥٨ مل مول) و 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid (١٦مجم، ٠.٥٨ مل مول) تم خلطه في THF (١٠ مل)، مع التسخين لتوفير المحلول، ثم تم التقليب لمدة ١٠ دقائق ثم تم التبخير إلى الجفاف لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة.

مثال رقم ١٦٠

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٤٠٠مجم، ٠.٥٨ مل مول) و 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid (٢٣٢مجم، ١.١٦ مل مول) تم خلطه في THF (١٠ مل)، MeOH (٥ مل) تمت إضافته للحصول على المحلول، ثم تم التقليب لمدة ١٠ دقائق ثم تم التبخير إلى الجفاف لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة.

مثال رقم ١٦١

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٤٠٠مجم، ٠.٥٨ مل مول) و 2,4,6-trimethylbenzenesulfonic acid (٣٤٨مجم، ١.٧٤ مل مول) تم خلطه في THF (١٠ مل)، MeOH (٥ مل) تمت إضافته، وتم التسخين إلى أن أصبح محلولاً ثم تم التقليب لمدة ١٠ دقائق ثم تم التبخير إلى الجفاف لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة.

مثال رقم ١٦٢

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a tri-phosphoric acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٥٠٠مجم، ٠.٧٢٤ مل مول) تمت إذابته في MeOH (١٤ مل) مع التسخين البسيط وحمض phosphoric (٨٥ نسبة بالوزن، ١٤.٧ مولار، ٠.٢٥ مل) (٣.٦ مل مول) تمت إضافته. تم تقليب الخليط وتم تحضير مادة مترسبة بيضاء ثقيلة. تم إكمال التقليب لمدة ٤ أيام في درجة حرارة الغرفة وتم ترشيح المادة الصلبة، وتم غسلها باستخدام كمية قليلة من MeOH وتجفيفها بالهواء لتوفير المركب الوارد في العنوان كمسحوق أبيض.

Elemental analysis: Found: C, 45.48%; H, 4.97%; N, 11.25%.

C₃₈H₃₆F₂N₈O₃·3.19H₃PO₄ requires C, 45.49%; H, 4.58%; N, 11.17%.

مثال رقم ١٦٣

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a phosphoric acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠ (٢٣٠مجم، ٠.٣٣ مل مول) تمت إذابته في methanol (١٠ مل) وتمت معالجته بحمض phosphoric ١ مولار (٠.١١ مل) ثلث مكافئ) وتم ترك الخليط إلى أن يتبخر، لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء.

مثال رقم ١٦٤

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a phosphoric acid salt

٦6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٢٣٠مجم، ٠.٣٣ مل مول) تمت إذابته في methanol (١٠ مل) وتمت معالجته بحمض phosphoric ١ مولار (٠.٣٣ مل) (١ مكافئ) وتم تركها إلى أن يتبخر، لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء. ٥

مثال رقم ١٦٥

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a phosphoric acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٢٣٠مجم، ٠.٣٣ مل مول) تمت إذابته في methanol (١٠ مل) وتمت معالجته بحمض phosphoric ١ مولار (٠.٦٦ مل) (٢ مكافئ) وتم تركها إلى أن يتبخر، لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء. ١٥

مثال رقم ١٦٦

6-fluoro-N-{ cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 1.5 eq citric acid salt

6-fluoro-N-{ cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠٠١.٥٠١ جرام، ٠.٧٣ مل مول) تم عمل معلق في ethanol (١٦ مل) وتم التسخين إلى ٦٠ درجة مئوية. بعد ٣٠ دقيقة أخرى ethanol (١٠ مل) تمت إضافته.

١٠ وبعد ١٥ دقيقة، تمت تصفية المحلول من المادة الصلبة اللزجة الباقية إلى قارورة منفصلة وتم التسخين إلى ٦٠ درجة مئوية. حمض Citric (٠.١٣٩ جرام، ٠.٧٣ مل مول) تمت إضافته مما أدى إلى ظهور رواسب تمت إذابتها ببطء لترك معلق أبيض ومادة صلبة صفراء لزجة. تمت تصفية المعلق مع السماح بالتبريد إلى درجة حرارة الغرفة، ثم تم التركيز لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة كريمية ملونة (٠.٣٩٠ جرام).

١٥ التحليل العنصري: ما تم العثور عليه C، 19.55 H، 31.5 N، 82.10 %.

٠.93.10 %، N:22.5 ، H:08.55 ، 55H₂O requires C. 2.50C₆H₈O₇·1.C₃₈H₃₆F₂N₈O₃

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a di-citric acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠ (٠.٥٠٦ جرام، ٠.٧٣ مل مول) تم عمل معلق في ethanol (٥ مل) وتمت إضافة dichloromethane (٢ مل). تمت إضافة المحلول إلى ethanol (٢٠ مل) عند ٦٠ درجة مئوية ثم محلول من حمض Citric (٠.٥٦٣ جرام، ٢.٩٣ مل مول) في ٢ : ٣ ماء : ethanol (٥ مل) تمت إضافته. تم السماح بتبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة حيث تم تكوين مادة مترسبة. تم السماح بتقليب ذلك على مدار الليل في درجة حرارة الغرفة ثم تم ترشيحه لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة كريمية ملونة (٠.٦٣٦ جرام).

التحليل العنصري: ما تم العثور عليه : C: 42.10 ، H: 19.55 ، N: 99.4 ، %.

١٥ %43.10 ، N: 00.5 ، H: 21.55 ، 0.5H₂O requires C. 1.90C₆H₈O₇. 1. C₃₈H₃₆F₂N₈O₃

مثال رقم ١٦٨

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a tri-hydrobromic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠ (٠.٥٠١ جرام، ٠.٧٣ مل مول) تم عمل معلق في ethanol (٥ مل) وتمت إضافة dichloromethane (٢ مل). ethanol ساخن (٢٠ مل) تمت إضافته وتم تسخين المحلول إلى ٦٠ درجة مئوية. حمض Hydrobromic (٤٨٪ في ماء) (٠.٣ مل) (٢.٦٥ مل مول) تمت إضافته على قطرات وتم السماح بتبريد المحلول إلى درجة حرارة الغرفة. وتم ترشيح المادة المترسبة الناتجة لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة صفراء شاحبة (٠.٥٢٧ جرام).

التحليل العنصري: ما تم العثور عليه C: 63.45 ، H: 80.4 ، N: 23.11 .

35H₂O requires C. 4.85HBr.2.C₃₈H₃₆F₂N₈O₃ ، N: 79.4 ، H: 63.45 ، C: 21.11 .

مثال رقم ١٦٩ ١٥

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 2-naphthalene sulphonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٢٤٨ جرام، ٠.٣٦ مل مول) تم عمل معلق في ethanol (١ مل) وتمت إضافة dichloromethane (٢ مل). تمت إضافة المحلول إلى ethanol (١٠ مل) عند ٦٠ درجة مئوية ثم محلول من naphthalene-2-sulfonic acid monohydrate (٠.٠٨١ جرام، ٠.٣٦ مل مول) في ethanol (٢ مل) تمت إضافته. تم السماح بتبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتم تركيزه في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كزجاج / فوم بيج غير متجانس (٠.٣٢٤ جرام).

مثال رقم ١٧٠

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 2-naphthalene sulphonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٢٣٨ جرام، ٠.٣٤ مل مول) تم عمل معلق في ethanol (١ مل) وتمت إضافة dichloromethane (٢ مل). تمت إضافة المحلول إلى ethanol (١٠ مل) عند ٦٠ درجة مئوية ثم محلول من naphthalene-2-sulfonic acid monohydrate (٠.١٥٦ جرام، ٠.٦٩ مل مول) في ethanol (٤ مل) تمت إضافته. كون الخليط في الحال مادة صلبة تشبه الهلام عند ٦٠ درجة

مئوية وتم السماح له بالتبريد إلى درجة حرارة الغرفة، ثم تم التركيز في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كريم ملون هلامي شبه صلب (٠.٣٧٦ جرام).

مثال رقم ١٧١

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 2-naphthalene sulphonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠ (٠.٢٢٥ جرام، ٠.٣٣ مل مول) تم عمل معلق في ethanol (١ مل) وتمت إضافة dichloromethane (٢ مل). تمت إضافة المحلول إلى ethanol (١٠ مل) عند ٦٠ درجة مئوية ثم محلول من naphthalene-2-sulfonic acid monohydrate (٠.٢٢١ جرام، ٠.٩٨ مل مول) في ethanol (٤ مل) تمت إضافته. تكونت المادة المترسبة عند ٦٠ درجة مئوية وتم السماح بتبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة.

١٥ تمت إزالة المواد المتبقية في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمسحوق كريم ملون (٠.٤٣٤ جرام).

مثال رقم ١٧٢

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a L-malic acid salt

إلى :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٤٠٠مجم، ٠.٥٨ مل مول) في methanol (٢٠ مل) و dichloromethane (٥ مل) تمت إضافة حمض L-malic (٧٨مجم، ٠.٥٨ مل مول). تم تركيز المحلول الناتج في حيز من الفراغ لتترك المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٤٧٨ مجم). ١٠

مثال رقم ١٧٣

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a L-lactic acid salt

إلى : ١٥

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٤٠٠مجم، ٠.٥٨ مل مول) في methanol (٢٠ مل) و dichloromethane (٥ مل) تمت إضافة حمض L-lactic (٥٢مجم، ٠.٥٨ مل مول). تم تركيز المحلول الناتج في حيز من الفراغ لترك المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٤٥٢ مجم).

مثال رقم ١٧٤

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a succinic acid salt

إلى :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٤٠٠مجم، ٠.٥٨ مل مول) في methanol (٢٠ مل) و dichloromethane (٥ مل) تمت إضافته حمض succinic (٦٨مجم، ٠.٥٨ مل مول).

تم تبخير المحلول الناتج في حيز من الفراغ لترك المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٤٦٨ مجم) ١٥

مثال رقم ١٧٥

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a trans-butenedioic acid salt

حمض trans-butenedioic (٨.٤٠ مجم، ٠.٠٧ مل مول) تمت إذابته في ethanol (١ مل) وإلى
٥ هذا المحلول تمت إضافة :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٠٥ جرام، ٠.٠٧ مل مول) السابق إذابته في ethanol (١ مل). تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. كمية أخرى من ethanol (٢ مل) تمت إضافته لتسهيل عمل ملاط من أي مادة صلبة مترسبة. تم عمل ملاط بعد ذلك من الخليط لمدة ٤٨ ساعة. تم تجميع المادة المترسبة بالترشيح وتجفيفها في حيز من الفراغ في درجة حرارة الغرفة لتوفير المركب الوارد في العنوان.

مثال رقم ١٧٦

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a furan-2-carboxylic acid salt

furan-2-carboxylic acid (٨.١١ مجم، ٠.٠٧ مل مول) تمت إذابته في ethanol (١ مل) وإلى
هذا المحلول تمت إضافته :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٥٥٠٠ جرام، ٥٥٠٧ مل مول) السابق إذابته في ethanol (١ مل). تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. كمية أخرى من ethanol (٢ مل) تمت إضافته لتسهيل عمل ملاط من أي مادة صلبة مترسبة. ثم تم بعد ذلك عمل ملاط من الخليط لمدة ٤٨ ساعة. تم تجميع المادة المترسبة بالترشيح وتجفيفها في حيز من الفراغ في درجة حرارة الغرفة لتوفير المركب الوارد في العنوان.

مثال رقم ١٧٧

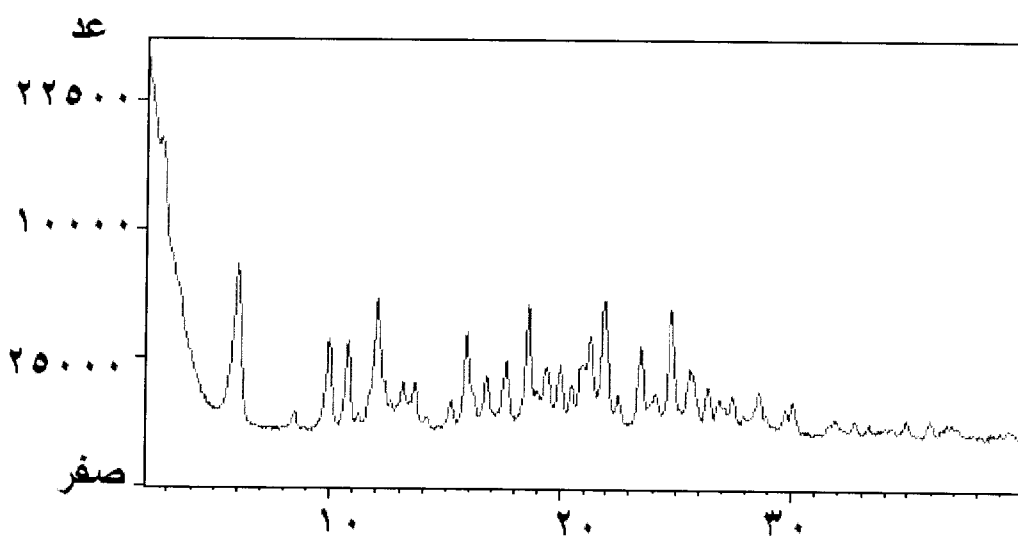
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٥٥٠٠ جرام، ٥٥٧٢ مل مول) تمت إذابته في ethanol (١٠ مل) وتم السماح له بالبقاء كما هو، وفي أثناء هذا الوقت ترسبت مادة صلبة لا لون لها. تم تجميع هذا المادة الصلبة بالترشيح وتجفيفها في حيز من الفراغ في درجة حرارة الغرفة، ثم تم عمل ملاط بـ acetonitrile (٣ مل) لمدة ٤٨ ساعة

ثم تم التجفيف والترشيح في حيز من الفراغ في درجة حرارة الغرفة لتوفير المركب الوارد في العنوان كمتعدد الأشكال البلورية A.

XRPD من مثال رقم ١٧٧ لمتعدد الأشكال البلورية A



الموقع (٢ ثيتا)

٥ مثال رقم ١٧٨

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a citric acid salt

حمض Citric (لامائي) (٠.٠١٤ جرام، ٠.٠٠٧ مل مول) تمت إذابته في ethanol (١ مل) وإلى

١٠ هذا المحلول تمت إضافة :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

٥ (٠.٠٥ جرام، ٠.٠٧ مل مول) المذاب مسبقا في ethanol (١ مل). تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. كمية أخرى من ethanol (٢ مل) تمت إضافته لتسهيل عمل ملاط من أي مادة صلبة مترسبة. تم عمل ملاط بعد ذلك من الخليط لمدة ٤٨ ساعة. تم تجميع المادة المترسبة بالترشيح وتجفيفها في حيز من الفراغ في درجة حرارة الغرفة لتوفير المركب الوارد في العنوان.

مثال رقم ١٧٩

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a maleic acid salt

حمض maleic (٨.٤٠ مجم، ٠.٠٧ مل مول) تمت إذابته في ethanol (١ مل) وإلى هذا المحلول تمت إضافة :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٠٥ جرام، ٠.٠٧ مل مول) السابق إذابته في ethanol (١ مل). تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. كمية أخرى من ethanol (٢ مل) تمت إضافته لتسهيل عمل ملاط من أي

مادة صلبة مترسبة. تم عمل ملاط بعد ذلك من الخليط لمدة ٤٨ ساعة. تم تجميع المادة المترسبة بالترشيح وتجفيفها في حيز من الفراغ في درجة حرارة الغرفة لتوفير المركب الوارد في العنوان.

مثال رقم ١٨٠

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydro]pyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl}cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a trans-cinnamic acid salt

حمض trans-cinnamic (٠.٠١٢ مل) (٠.٠٠٧ مل مول) تمت إذابته في ethanol (١ مل) وإلى هذا المحلول تمت إضافة :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydro]pyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl}cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٠٠٥ جرام، ٠.٠٠٧ مل مول) المذاب مسبقا في ethanol (١ مل). تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعة. كمية أخرى من ethanol (٢ مل) تمت إضافته لتسهيل عمل ملاط من أي مادة صلبة مترسبة. تم عمل ملاط بعد ذلك من الخليط لمدة ٤٨ ساعة. تم تجميع المادة المترسبة بالترشيح وتجفيفها في حيز من الفراغ في درجة حرارة الغرفة لتوفير المركب الوارد في العنوان. ١٥

مثال رقم ١٨١

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a benzenesulfonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٠٥٥ جرام، ٠.٠٠٧ مل مول) تمت إذابته في methanol (١ مل) مع التسخين وإلى هذا المحلول تمت إضافة حمض Benzenesulfonic (٠.٠٢٣ جرام، ٠.٠١٤ مل مول) ذائب في ethanol (١.٠٠٠ مل). تم تقليب الخليط على مدار الليل. تم تجميع المادة الصلبة بالترشيح لتوفير المركب الوارد في العنوان. ١٠

مثال رقم ١٨٢

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a benzenesulfonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٠٥٥ جرام، ٠.٠٧٢ مل مول) تمت إذابته في ethanol (١٠ مل) مع التسخين وإلى هذا المحلول تمت إضافة حمض Benzenesulfonic (٠.٣٤٣ جرام، ٢.١٧ مل مول). تم تقليب الخليط على

مدار الليل، وأثناء التقليب تم ترسيب مادة رغوية. تمت تصفية المذيب كما تم سحق المادة المتبقية باستخدام ethyl acetate الساخنة لتوفير مادة صلبة لا لون لها. تم ترشيح هذه المادة الصلبة وتجفيفها لتوفير المركب الوارد في العنوان.

مثال رقم ١٨٣

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 1,5-naphthalenedisulfonic acid salt

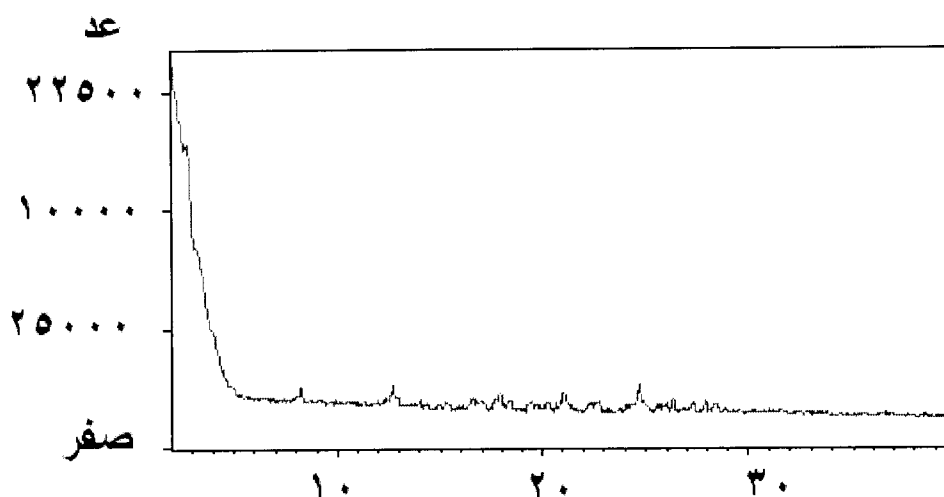
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٠٥ جرام، ٠.٠٧ مل مول) تمت إذابته في methanol (٢٠ مل) في درجة حرارة الارتجاع. إلى هذا المحلول تمت إضافة 1,5-Naphthelene disulfonic acid (٠.٠٢١ جرام، ٠.٠٧ مل مول). تم تبخير الخليط إلى الجفاف والمادة المتبقية تمت إعادة إذابته في خليط من الماء / ethanol في درجة حرارة الارتجاع. تم تبريد الخليط بين ٠-٥ درجة على مدار الليل والمنتج المتبلر تم تجميعه بالترشيح وتجفيفها في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان. ١٥

مثال رقم ١٨٤

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 2,5-dichlorobenzenesulfonic acid salt.

منتج المثل رقم ١٥٤ (٥ مجم) تمت إعادة تبلره من ethanol. تم السماح بتبريد المحلول إلى درجة حرارة الغرفة وتم تجميع المادة المترسبة بالطرد المركزي لتوفير المركب الوارد في العنوان كصورة متبلرة A.



الموقع (٢ ثيتا)

مثل رقم ١٨٥

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a mono [(1S,4R)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-yl]methanesulfonic acid salt

إلى محلول من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

٥ (٢.٠٠٠ جرام، ٢.٩٠ مل مول) في ethanol (٨٠ مل) (تم تسخينه إلى الذوبان) تمت إضافته [(1S,4R)-7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-yl]methanesulfonic acid (٠.٦٧٣ جرام، ٢.٩٠ مل مول) في EtOH (١٢ مل) (تم تسخينه إلى الذوبان). تم ترك المذيب للبخر لمدة ٤٨ ساعة في جو من nitrogen. أدى ذلك إلى توفير المركب الوارد في العنوان ١ (٢.٦٨ جرام).

¹H NMR (499.914 MHz, DMSO) d 8.80 - 8.79 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 7.78 - 7.60 (m, 7H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.86 (d, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 7H), 2.36 (d, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.00 (d, 2H), 1.93 (t, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.79 (d, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 4H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.74 (s, 3H)

مثال رقم ١٨٦

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a L-mandelic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٥ جرام) تمت إذابته في EtOH (١٠ مل) و (كانت هناك حاجة إلى التسخين) وحمض L-mandelic (٠.١١٠ جرام، ٠.٧٢ مل مول) ذائب في ethanol تمت إضافته. تم ترشيح المادة الصلبة الناتجة لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة.

بعض الأملاح المذكورة أعلاه تم عمل ملاط منها في الظروف المشار إليها في الجدول أدناه لتوفير الصورة البلورية المشار إليها أو الصورة متعددة الأشكال البلورية كما هو محدد من خلال تمايز مسحوق أشعة X) راجع الأشكال. (إلا إذا تم ذكر غير ذلك، فإن الأملاح تم عمل ملاط منها بما يقرب من ٢٠ مجم / مل من المذيب.

رقم الشكل	الملخص	مذيب الملائم	وقت الملائم (بالأيام)	حرارة الملائم (درجة الغرفة أو بالمئوية)	التجربة الإضافية	الصورة متعددة الأشكال المتبلرة	اسم الصورة المتبلرة	العينة المأخوذة من رقم المثال	اسم الملح
١		Dimethoxyethane	٨	درجة حرارة الغرفة		c		١٨٥	(S)(+) 10 camphorsulfonic acid
٢	Isopropyl Alcohol أيضا من ملاط في	Methanol	٨	درجة حرارة الغرفة		A		١٨٥	1,5-Naphthelene disulfonic acid
٣		Butan-2-one	٨	درجة حرارة الغرفة	ملائم بمعدل ٢٤ مجم / مل	B		١٨٥	1-Hydroxy-2-naphthoic acid
٤		ethanol	٠	درجة حرارة الغرفة		A		١٨٣	1-Hydroxy-2-naphthoic acid
٥		ethyl acetate	٦	درجة حرارة الغرفة		c		١٤٥	2,5-Dichlorobenzenesulfonic acid
٦		ethanol	٦	درجة حرارة الغرفة		B		١٤٥	2,5-Dichlorobenzenesulfonic acid
٧		ethyl acetate	١٤	٣٥		A		١٥٤	2-

									Napthalenesulfo nic acid
٨		Butan-2-one	١٥	درجة حرارة الغرفة			B	١٥٤	2- Napthalenesulfo nic acid
٩		ethanol	٧	درجة حرارة الغرفة			A	١٦٩	2- Napthalenesulfo nic acid
١٠		toluene	٧	درجة حرارة الغرفة			B	١٦٩	2- Napthalenesulfo nic acid
١١	أيضاً من ملاط في Isopropyl Alcohol or Methanol or Acetonitrile or Ethanol	tetrahydr ofuran	٧	درجة حرارة الغرفة			A	١٧٠	2- Napthalenesulfo nic acid
١٢		toluene	٧	درجة حرارة الغرفة			B	١٧٠	Adipic acid
١٣		dioxane	٧	درجة حرارة الغرفة			c	١٧٠	Benzenesulfoni c acid

١٤	isohexane أيضا من ملاط في	Butan-2-one	١٠	درجة حرارة الغرفة		A	١٥٠	Benzenesulfonic acid
١٥	أيضا من ملاط في ethanol أو acetonitrile	ماء	٥	درجة حرارة الغرفة		A	١٨٢	Benzenesulfonic acid
١٦	أيضا من ملاط في : Isopropyl Alcohol or Butan-2-one or Tetrahydrofuran or Ethanol	Nitromethane	١٥	درجة حرارة الغرفة		A	١٥٣	Benzenesulfonic acid
١٧		ethyl acetate	١٥	٣٥		B	١٥٣	Citric acid
١٨		acetonitrile	١٠	درجة حرارة الغرفة		B	١٨٢	Citric acid
١٩		acetonitrile	٧	درجة حرارة الغرفة		B	١٦٧	Citric acid
٢٠		ماء	٣٠	درجة حرارة الغرفة		C	١٦٧	Citric acid
٢١	ethanol أيضا من ملاط في	Methanol	٣٠	درجة حرارة الغرفة		A	١٦٧	DL-Mandelic acid
٢٢	ethanol أيضا من ملاط في	Methanol	٣٢	درجة حرارة الغرفة		A	١٦٦	HBr

٢٣	أيضا من ملاط في Dimethoxyethane or Ethanol or Nitromethane or Isopropyl Alcohol or butan2-one	ethyl acetate	٦	درجة حرارة الغرفة		A	١٤٦	HCl
٢٤		Methanol	١٢	درجة حرارة الغرفة		A	١٦٩	L-Mandelic acid
٢٥	أيضا من ملاط عند درجة حرارة الغرفة في Isopropyl Alcohol or Nitromethane or Tetrahydrofuran or Dioxane or Acetonitrile or Ethyl Acetate	ethanol	١٢	٣٥		A	١٥١	Malonic acid
٢٦	أيضا من ملاط في أو Butan-2-one أو Dimethoxyethane ethanol	acetonitril e	٢٠	درجة حرارة الغرفة		A	١٨٦	Malonic acid
٢٧	أيضا من ملاط في Isopropyl Alcohol	ethanol	١٠	درجة حرارة الغرفة		A	١٥٥	Mesitylene sulfonic acid
٢٨		tetrahydr ofuran	١٨			B	١٥٥	Mesitylene sulfonic acid
٢٩		Methanol	١٢	درجة حرارة الغرفة	ملاط بمعدل ٥٠ مجم / مل	A	١٦١	Mesitylene sulfonic acid
٣٠		tetrahydr ofuran	١٢	٣٥	ملاط بمعدل ٥٠ مجم / مل	B	١٦١	Methane sulfonic acid
٣١		ethanol	١٢	درجة حرارة الغرفة	ملاط بمعدل ٥٠ مجم / مل	A	١٦٠	Methane sulfonic acid

٣٢	أيضا من ملاط في : Alcohol or Ethyl Acetate or Dioxane or Ethanol	acetonitril e	٦	درجة حرارة الغرفة		A		١٤١	Methane sulfonic acid
٣٣		acetonitril e	٤	درجة حرارة الغرفة		B		١٣٩	Methane sulfonic acid
٣٤	أيضا من ملاط في ethanol	Methanol	٤	٣٥		A		١٣٩	Nicotinic Acid
٣٥	أيضا من ملاط في : Alcohol or Ethyl Acetate or Toluene or Ethanol or Tetrahydrofur an or Dichlorometh ane or Methanol or Ethanol ethanol	acetonitril e	٤	درجة حرارة الغرفة		A		١٤٠	Phosphoric acid
٣٦		acetonitril e	١٠	درجة حرارة الغرفة		A		١٤٩	Phosphoric acid
٣٧		dichlorom ethane	٦	درجة حرارة الغرفة	ملاط بمعدل ٥٠ مجم / مل	A		١٦٢	Phosphoric acid
٣٨	أيضا من ملاط في Methanol	ethanol	١١	درجة حرارة الغرفة	ملاط بمعدل ٥٠ مجم / مل	B		١٦٢	Phosphoric acid
٣٩		Methanol	٦	٣٥	ملاط بمعدل ٣٠ مجم / مل	A		١٦٥	Phosphoric acid

٤٠	أيضا من ملاط في Tetrahydrofur an or Ethyl Acetate or Isopropyl Alcohol or Dioxane	acetonitril e	٦	٣٥	ملاط بمعدل ٣٠ مجم / مل		B	١٦٥	Stearic acid
٤١		Methanol	٦	٣٥	ملاط بمعدل ٣٠ مجم / مل		A	١٦٣	Stearic acid
٤٢		Methanol	٥	درجة حرارة الغرفة	ملاط بمعدل ٥٠ مجم / مل		D	١٥٨	Stearic acid
٤٣		ethyl acetate	١٠	درجة حرارة الغرفة	ملاط بمعدل ٥٠ مجم / مل		B	١٥٨	Stearic acid
٤٤		ethyl acetate	٥	درجة حرارة الغرفة	ملاط بمعدل ٥٠ مجم / مل		C	١٥٨	Tosic acid
٤٥		acetonitril e	١٠	درجة حرارة الغرفة	ملاط بمعدل ٥٠ مجم / مل		A	١٥٨	Tosic acid
٤٦		تولوين	١٣	درجة حرارة الغرفة			A	١٤٨	(S)(+) 10 camphorsulfoni c acid
٤٧		Dimethox yethane	١٣	درجة حرارة الغرفة			B	١٤٨	1,5-Napthelene disulfonic acid

مثال رقم ١٨٧

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide as a methanesulfonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide

٠.٤ جرام، ٠.٥٧ مل مول) تمت إذابته في methanol (١٠ مل) و dichloromethane (٢ مل).

حمض methanesulfonic (٤٥٤ مجم، ٠.٥٧ مل مول) تمت إضافته وتم تركيز المحلول في حيز

١٠ من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٤٥٤ مجم).

مثال رقم ١٨٨

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,
4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide as a citric acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide

(٠.٤ جرام، ٠.٥٧ مل مول) تمت إذابته في methanol (١٠ مل) و dichloromethane (٢ مل). حمض Citric (٠.٩ مجم، ٠.٥٧ مل مول) تمت إضافته وتم تركيز المحلول في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٥٠٩ مجم).

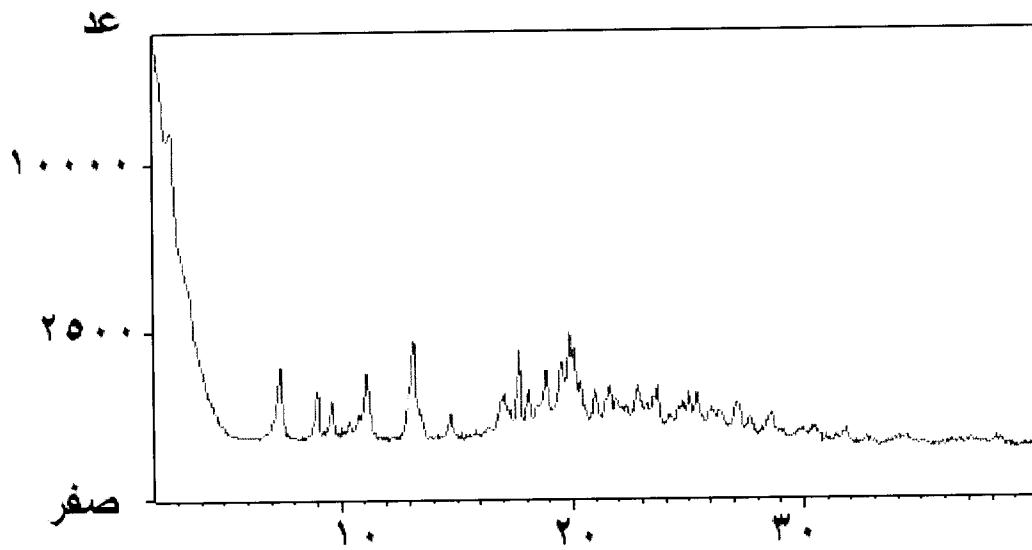
مثال رقم ١٨٩

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 1,5-naphthalene disulfonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

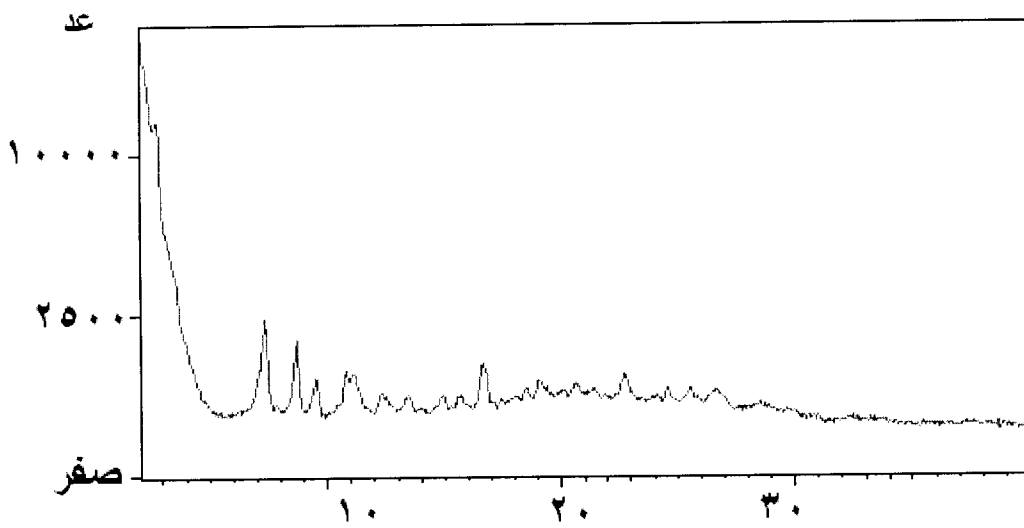
(٠.٤ جرام، ٠.٥٧ مل مول) تمت إذابته في methanol (١٠ مل) و dichloromethane (٢ مل). 1,5-Naphthalene disulfonic acid (٦٣ مجم، ٠.٥٧ مل مول) تمت إضافته والمحلول تم تقليله لمدة ١٥ دقيقة عند تكون المادة الصلبة. أدى الترشيح إلى توفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٣٥٠ مجم) في صورة متبلرة B. وتم تركيز المادة المرشحة لتوفير مزيد من المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (١١٠ مجم) في صورة متبلرة A. ١٥

XRPD من المثال ١٨٩ للصورة A المتبلرة



الموقع (٢ ثيتا)

XRPD من المثال ١٨٩ للصورة B المتبلرة



الموقع (٢ ثيتا)

مثال رقم ١٩٠

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,
4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide as a benzenesulfonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide

٠.٤ جرام، ٠.٥٧ مل مول) تمت إذابته في methanol (١٠ مل) و dichloromethane (٢ مل).

حمض Benzenesulfonic (٨٩ مجم، ٠.٥٧ مل مول) تمت إضافته وتم تركيز المحلول في حيز

١٠ من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٤٨٩ مجم).

مثال رقم ١٩١

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,
4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide as a 1-hydroxy-2-naphthoic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide

(٢٦٠مجم، ٠.٣٧ مل مول) تمت إذابته في DME (٢.٥ مل) وإلى هذا المحلول تمت إضافة 1-hydroxy-2-naphthoic acid (٦٩مجم، ٠.٣٧ مل مول) في DME (٢.٥ مل). تم السماح للمعلق الناتج بالتقليب لمدة ٤ أيام ثم تم تجميعه بالترشيح وتجفيفه في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة لالون لها (٢٠١ مجم).

٥ مثال رقم ١٩٢

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a para-toluenesulfonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٥١٤مجم، ٠.٧٣ مل مول) تمت إذابته في DME (٥ مل) وإلى هذا المحلول تمت إضافة p-toluenesulfonic acid monohydrate (٢٥مجم، ٠.٧٣ مل مول) في DME (٥ مل). تم السماح بتقليب المحلول الناتج لمدة يومين ثم تم تجميعه بالترشيح وتجفيفها في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة لالون لها (٤٨١ مجم).

١٥ مثال رقم ١٩٣

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a hydrochloric acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide

(٢٥٠ مجم، ٠.٣٥ مل مول) تمت إذابته في DME (٥ مل) وإلى هذا المحلول تمت إضافة
كحمض hydrochloric مركز (٠.٢ مل) (٢ مل مول). تم السماح للمعلق الناتج بالتقليب لمدة 4 أيام
ثم تم تركيزه وعمل ملاط منه في tetrahydrofuran (٥ مل) لمدة ٩ أيام. المعلق الناتج تم ترشيحه
وتم تجفيف المادة الصلبة في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة لالون
لها (١٩٦ مجم).

مثال رقم ١٩٤

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,
4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide as a sulfuric acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide

(٥٠٠ مجم، ٠.٧١ مل مول) تمت إذابته في DME (١٠ مل) وإلى هذا المحلول تمت إضافة
حمض sulfuric المركز (٠.٣٨ مل) (٠.٧١ مل مول). تم السماح للمعلق الناتج بالتقليب لمدة
ساعتين ثم تم الترشيح وتجفيف المادة الصلبة في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان
كمادة صلبة لالون لها (٤٦٥ مجم).

مثال رقم ١٩٥

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,
4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide as a D-Mandelic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide

(٠.٤ جرام، ٠.٥٧ مل مول) في DME (٥ مل) (تم تسخينه إلى الذوبان) تمت إضافته
D-Mandelic acid (٠.٠٨٦ جرام، ٠.٥٧ مل مول) في DME (٣ مل) وتم ترك التفاعل ليتم
تقليبه (متروكا في الهواء) عند ٣٠ درجة مئوية لمدة ساعتين (مع خفق الرغوة البيضاء) ثم تم
تسخين المحلول إلى ٤٠ درجة مئوية وتم ضخ غاز nitrogen على المحلول حتى تبخر المذيب
(٢٠ ساعة). أدى ذلك إلى توفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة.

مثال رقم ١٩٦

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,
4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide as a 2,5-dichlorobenzenesulfonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide

(٠.٤ جرام، ٠.٥٧ مل مول) في DME (٥ مل) (تم تسخينه إلى الذوبان) تمت إضافته
2,5-Dichlorobenzenesulfonic acid (٠.١٢٨ جرام، ٠.٥٧ مل مول) في DME (٣ مل) (تم
تسخينه إلى الذوبان) وتم ترك التفاعل ليتم تقليبها (متروكا في الهواء) عند ٣٠ درجة مئوية لمدة
ساعتين (مع خفق الرغوة البيضاء) ثم تم تسخين المحلول إلى ٤٠ درجة مئوية وتم ضخ غاز
nitrogen على المحلول حتى تبخر المذيب (٢٠ ساعة). أدى ذلك إلى توفير المركب الوارد في
العنوان كمادة صلبة.

مثال رقم ١٩٧

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,
4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide as a hydrobromide salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide

(٣٠٠ مجم، ٠.٤٢ مل مول) تمت إذابته مع التسخين في درجة حرارة الارتجاع في الحد الأدنى من
ethanol (٣٠ مل). إلى هذا المحلول تمت إضافة قطرات صغيرة من ٤٨٪ حمض hydrobromic ١٥
المائي إلى أن أصبح حامضيا (الرقم الهيدروجيني ١). تم السماح بتبريد الخليط على مدار الليل.
لم تتم ملاحظة أية مادة مترسبة، ثم ترك الخليط في الثلاجة لمدة ٢٤ ساعة، وفي أثناء هذا الوقت
ترسبت مادة صلبة لونها أسمر محمر شاحبة، وتم ترسيحها وتجفيفها، لتوفير المركب الوارد في
العنوان كمادة صلبة.

مثال رقم ١٩٨

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,
4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide as a benzoic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide

(٣٠٠مجم، ٠.٤٢ مل مول) تمت إذابته مع التسخين في درجة حرارة الارتجاع بالحد الأدنى من ethanol (٣٠ مل). إلى هذا المحلول تمت إضافة محلول من حمض benzoic (١.٨مجم، ٠.٤٢ مل مول) وتمت إذابته في EtOH (٢ مل) وتم السماح بتبريد الخليط على مدار الليل. لم تتم ملاحظة أية مادة مترسبة، ومن ثم تم تبخير الخليط إلى الجفاف وتم سحق المادة المتبقية باستخدام acetonitrile (١٠ مل) لتوفير مادة صلبة لا لون لها بعد عدة دقائق من التقليب، وتم ترشيح ذلك وتجفيفها لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة.

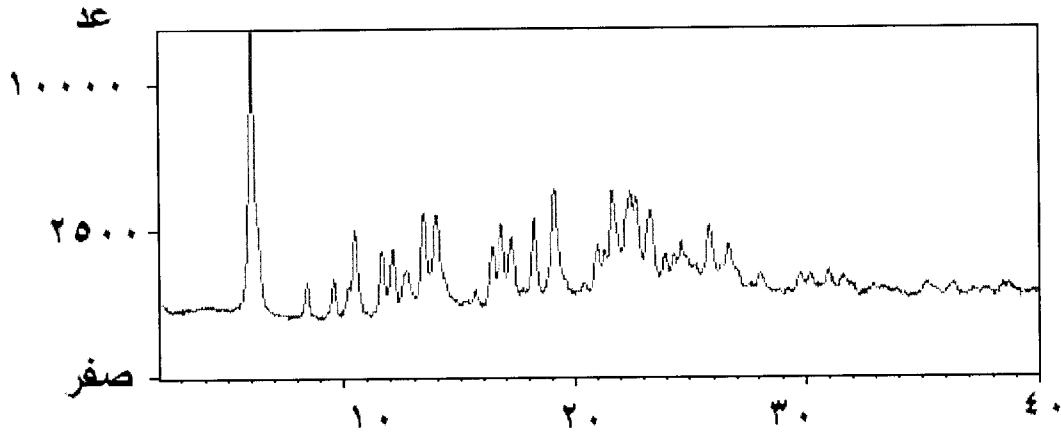
مثال رقم ١٩٩

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-2,
4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]propyl}biphenyl-3-yl)-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]
pyridine-2-carboxamide

(g٣.٦٤) تمت إذابته في ethanol مع التسخين (٣٥٠ مل)، تم السماح بتبريد المحلول إلى درجة حرارة الغرفة لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٢.٣٧ جرام) ٥

XRPD لمتعدد الأشكال البلورية A من المثال ١٩٩



الموقع (٢ ثيتا)

بعض الأملاح المذكورة أعلاه تم عمل ملاط منها في الظروف المشار إليها في الجدول أدناه لتوفير الصورة البلورية المشار إليها أو الصورة متعددة الأشكال البلورية كما هو محدد من خلال تمايز مسحوق أشعة X) راجع الأشكال. (إلا إذا تم ذكر غير ذلك، فإن الأملاح تم عمل ملاط منها بما يقرب من ٢٠ مجم / مل من المذيب. ١٠

مثال رقم	الملخص	مذيب الملائم	وقت الملائم (بالأيام)	درجة حرارة الملائم	التجربة الإضافية	اسم الصورة المتبلرة	العينة المأخوذة من رقم المثال	اسم الملح
48	also from slurry in Acetonitrile	Methanol	14	Ambient		D	189 (from crystalline form A)	1,5-naphthelene disulfonic acid
49		Isopropanol	4	Ambient		E	189 (from crystalline form A)	1,5-naphthelene disulfonic acid
50	also from slurry in Tetrahydrofuran or Dichloromethane or Toluene	Ethanol	4	Ambient		C	189 (from crystalline form B)	1,5-naphthelene disulfonic acid
51	also from slurry in Dimethoxyethane or Methanol	Isohexane	7	Ambient		A	191	1-Hydroxy-2-naphthoic acid
52	also from slurry in Isopropyl Acetate or Toluene or Acetonitrile	Butan-2-one	7	Ambient		B	191	1-Hydroxy-2-naphthoic acid
53	also from slurry in Butan-2-one or Isopropyl Alcohol or Acetonitrile or Tetrahydrofuran or Ethyl Acetate	Nitromethane	8	Ambient		A	196	2,5-dichlorobenzenesulfonic acid
54		Dimethoxyethane	8	Ambient		B	196	2,5-dichlorobenzenesulfonic acid
55		Ethanol	4	Ambient		B	190	Benzenesulfonic acid
56	also from slurry in Tetrahydrofuran or Butan-2-one	Dioxane	14	Ambient	Started in solution, solid by day 3	A	190	Benzenesulfonic acid
57		Acetonitrile	4	Ambient		C	190	Benzenesulfonic acid
58		Tetrahydrofuran	14	Ambient		C	188	Citric acid
59		Ethanol	14	Ambient		A	188	Citric acid
60		Dioxane	4	Ambient		B	188	Citric acid
61		Nitromethane	8	Ambient		B	195	D-Mandelic acid
62	also from slurry in IPA or Dimethoxyethane or Butan-2-one	Tetrahydrofuran	8	Ambient		D	195	D-Mandelic acid
63	also from slurry in Isopropyl Acetate or Ethyl Acetate	Ethanol	8	Ambient		A	195	D-Mandelic acid
64		Acetonitrile	8	Ambient		C	195	D-Mandelic acid
65	also from slurry in Butan-2-one	Toluene	4	Ambient		B	187	Methane sulfonic acid
66		Tetrahydrofuran	4	Ambient		A	187	Methane sulfonic acid
67	also from slurry in Butan-2-one	Acetonitrile	14	Ambient		C	187	Methane sulfonic acid
68	also from slurry in Tetrahydrofuran	Ethanol	20	Ambient		B	192	p-Toluenesulfonic acid
69	also from slurry in Isopropyl Acetate or Dioxane or Isohexane or Butan-2-one or Toluene	Dimethoxyethane	20	Ambient		A	192	p-Toluenesulfonic acid
70		Acetonitrile	20	Ambient		C	192	p-Toluenesulfonic acid

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a sulfuric acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

١٠) ٠.٥ جرام، ٠.٨٢ مل مول) تم عمل ملاط منه في methanol (١٠ مل) و acetonitrile (١٠ مل) حمض sulfuric (٨١ مجم، ٠.٨٢ مل مول) تمت إضافته وتم تركيز المحلول الناتج في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٥٨١ مجم).

١٠ مثال رقم ٢٠١

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a fumaric acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

٠.٥ جرام، ٠.٨٢ مل مول) تم عمل ملاط منه methanol (١٠ مل) و acetonitrile (١٠ مل). حمض Fumaric (٩٥ مجم، ٠.٨٢ مل مول) تمت إضافته وتم تركيز المحلول الناتج في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٥٩٥ مجم).

مثال رقم ٢٠٢

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a 1-hydroxy-2-naphthoic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٥ جرام، ٠.٨٢ مل مول) تم عمل ملاط منه methanol (١٠ مل) و acetonitrile (١٠ مل).

1-hydroxy-2-naphthoic acid (١٥٥ مجم، ٠.٨٢ مل مول) تمت إضافته وتم تركيز المحلول الناتج

١٠ في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٦٥٥ مجم).

مثال رقم ٢٠٣

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a methanesulfonic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٥ جرام، ٠.٨٢ مل مول) تم عمل ملاط منه methanol (١٠ مل) و acetonitrile (١٠ مل). حمض methanesulfonic (٧٩ مجم، ٠.٨٢ مل مول) تمت إضافته وتم تركيز المحلول الناتج في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٥٧٩ مجم).

مثال رقم ٢٠٤

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as a hydrochloric acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٥ جرام، ٠.٨٢ مل مول) تم عمل ملاط منه methanol (١٠ مل) و acetonitrile (١٠ مل). حمض hydrochloric (١٠ مولار، ٨٢ ميكرو لتر، ٠.٨٢ مل مول) تمت إضافته وتم تركيز المحلول الناتج في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٥٨٢ مجم).

١٥

مثال رقم ٢٠٥

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as an acetic acid salt

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٥٠٠مجم، ٠.٧١ مل مول) و acetic acid (٨٥مجم، ١.٤٢ مل مول) تم تجميعه في CH₂Cl₂ (١٠ مل) وتم تقلبيه ثم تبخيره، لتوفير المركب الوارد في العنوان كرسوة صلبة (٥٨٠ مجم).

مثال رقم ٢٠٦

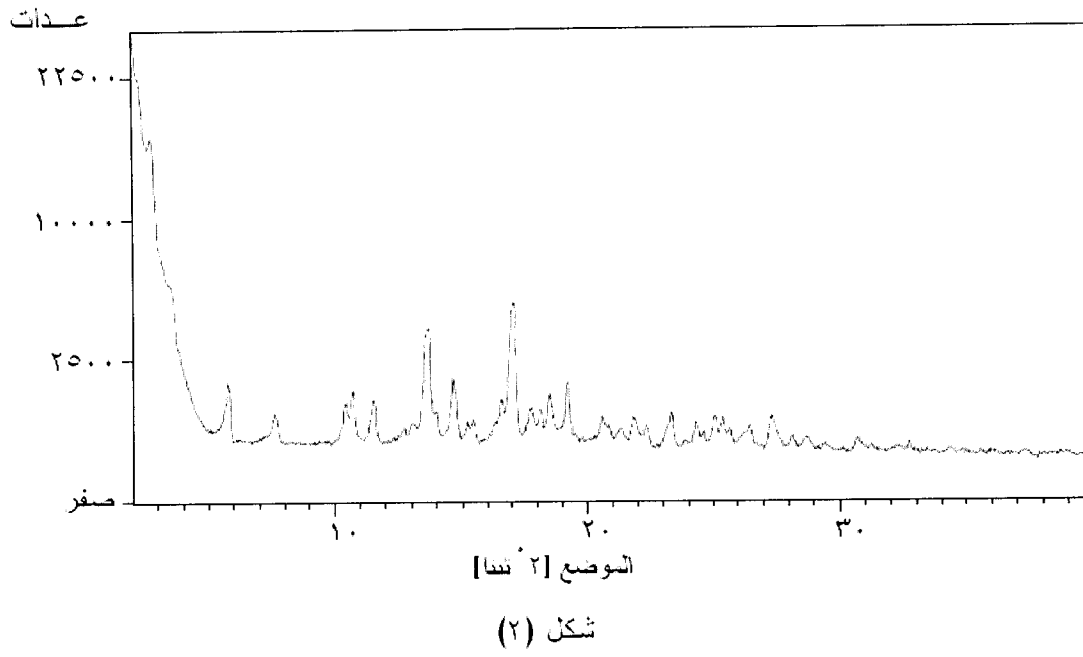
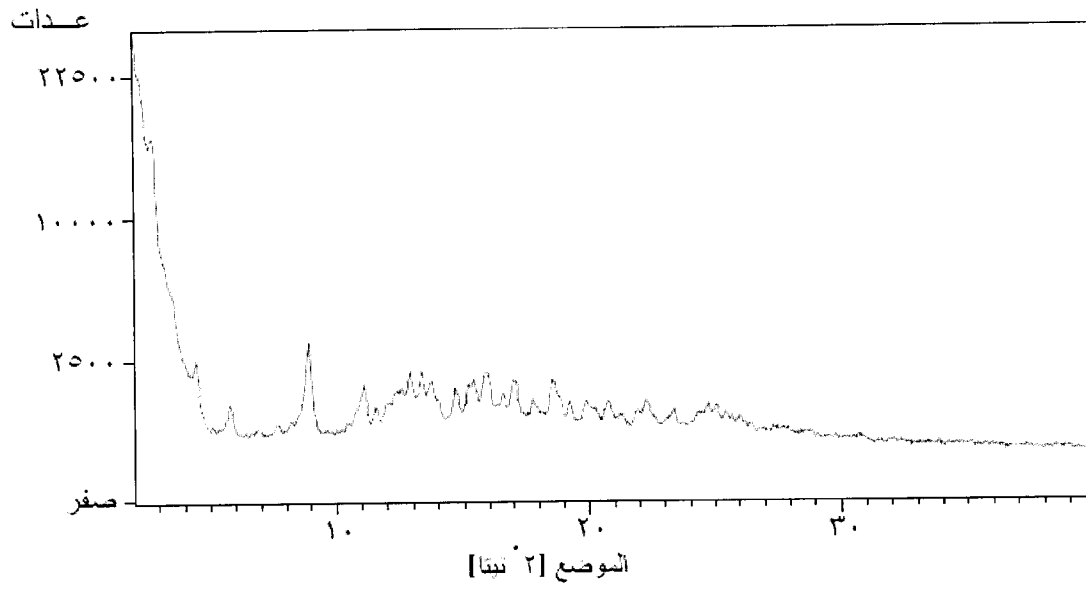
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide as an L-(+)-tartaric acid salt

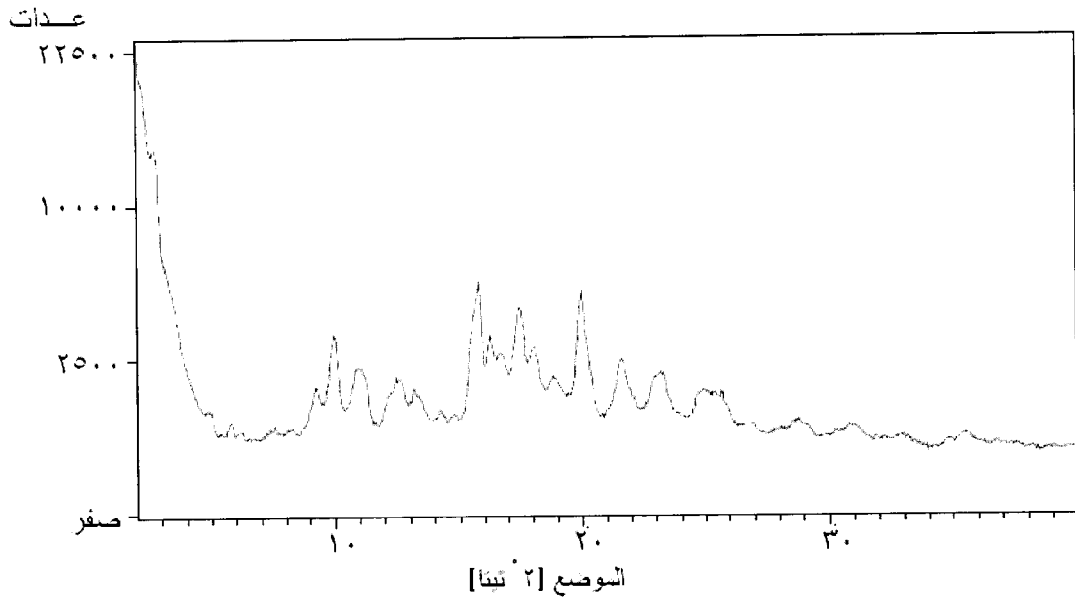
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٥٠٢ جرام، ٠.٧١ مل مول) تمت إذابته في خليط من dichloromethane (١٥ مل) و methanol (٥ مل). محلول من L-(+)-tartaric acid (٠.١٠٧ جرام، ٠.٧١ مل مول) في methanol (٦ مل) تمت إضافته لتوفير محلول أصفر رائق. بعد ٣ ساعات تمت إزالة المذيبات في حيز من الفراغ لتوفير رسوة صفراء شاحبة (٠.٦٠٠ جرام).

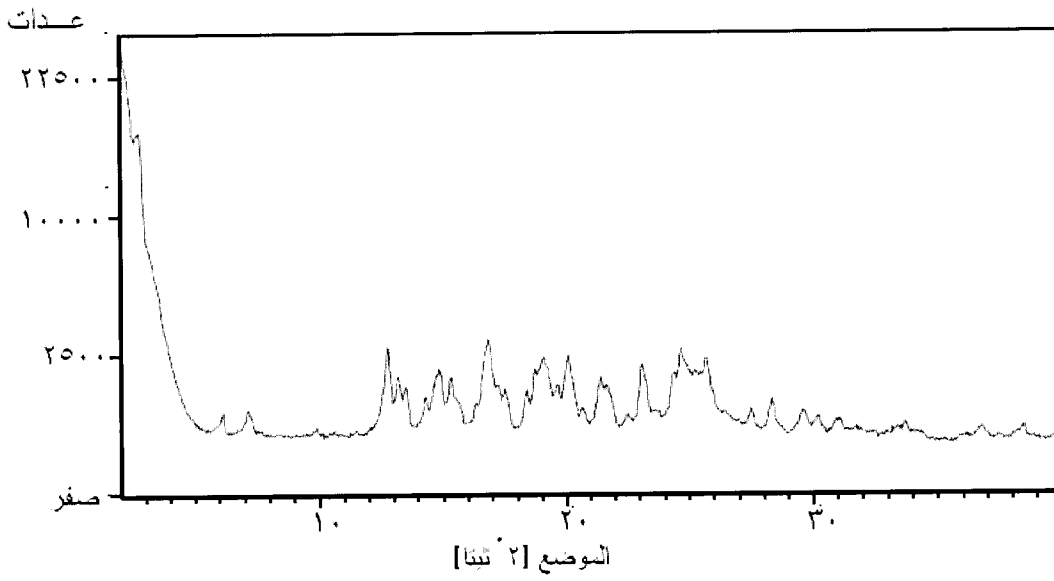
بعض الأملاح المذكورة أعلاه تم عمل ملاط منها في الظروف المشار إليها في الجدول أدناه لتوفير الصورة البلورية المشار إليها أو الصورة متعددة الأشكال البلورية كما هو محدد من خلال تمايز مسحوق أشعة X) راجع الأشكال. (إلا إذا تم ذكر غير ذلك، فإن الأملاح تم عمل ملاط منها بما يقرب من ٢٠ مجم / مل من المذيب.

رقم الشكل	الملخص	مذيب الملاط	وقت الملاط	درجة حرارة الملاط	اسم الصورة المتبلرة	العينة المأخوذة من رقم المثال	اسم الملح
71		Acetonitrile	14	Ambient	B	201	Fumaric Acid
72	also from a slurry in Ethanol or methanol or Ethyl Acetate or Isopropyl alcohol or Acetonitrile	Ethyl acetate	14	Ambient	A	202	1-Hydroxy-2-naphthoic acid
73	also from a slurry in Acetonitrile	Ethyl acetate	1	Ambient	A	205	Acetic acid
74		Ethyl acetate	5	Ambient	A	201	Fumaric acid
75	also from a slurry in Ethanol	Methanol	7	Ambient	A	206	L-Tartaric acid

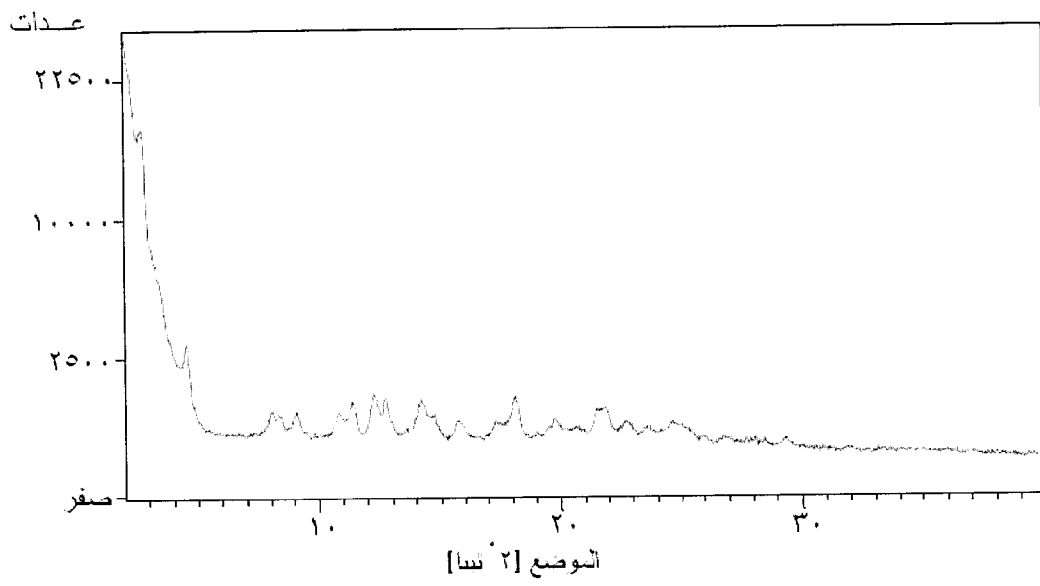




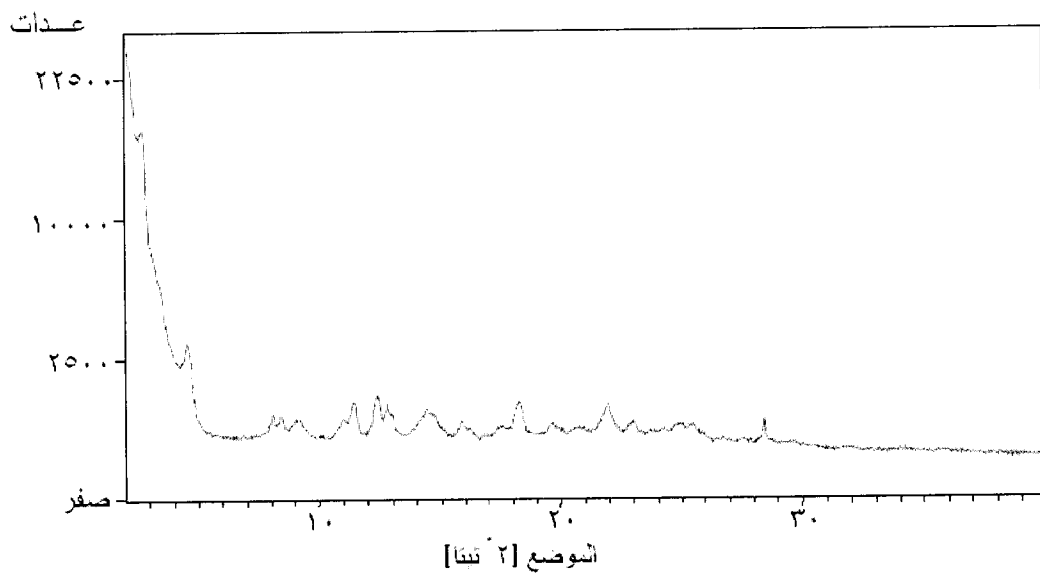
شكل (٣)



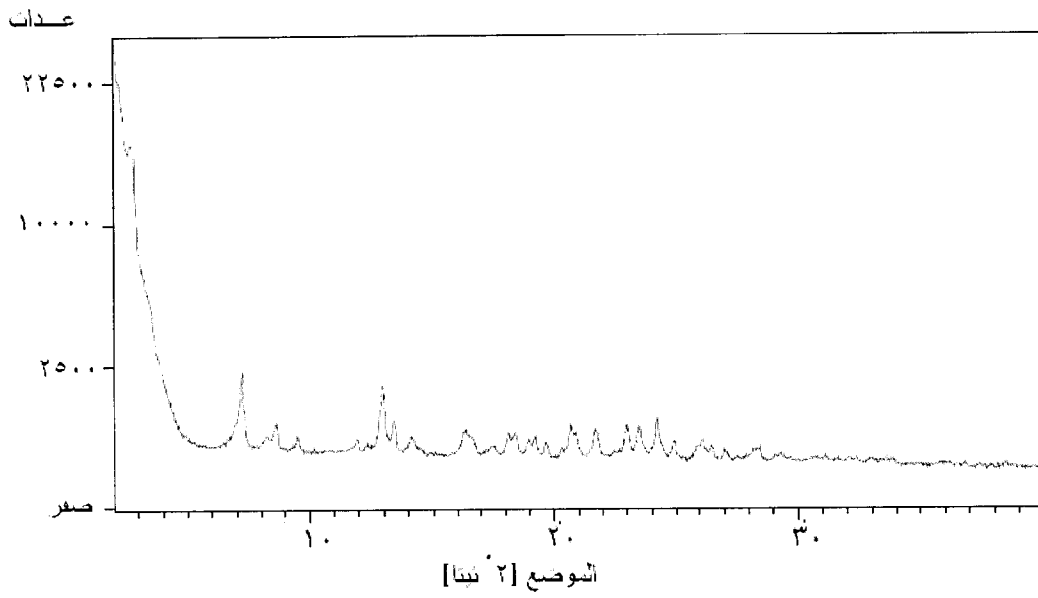
شكل (٤)



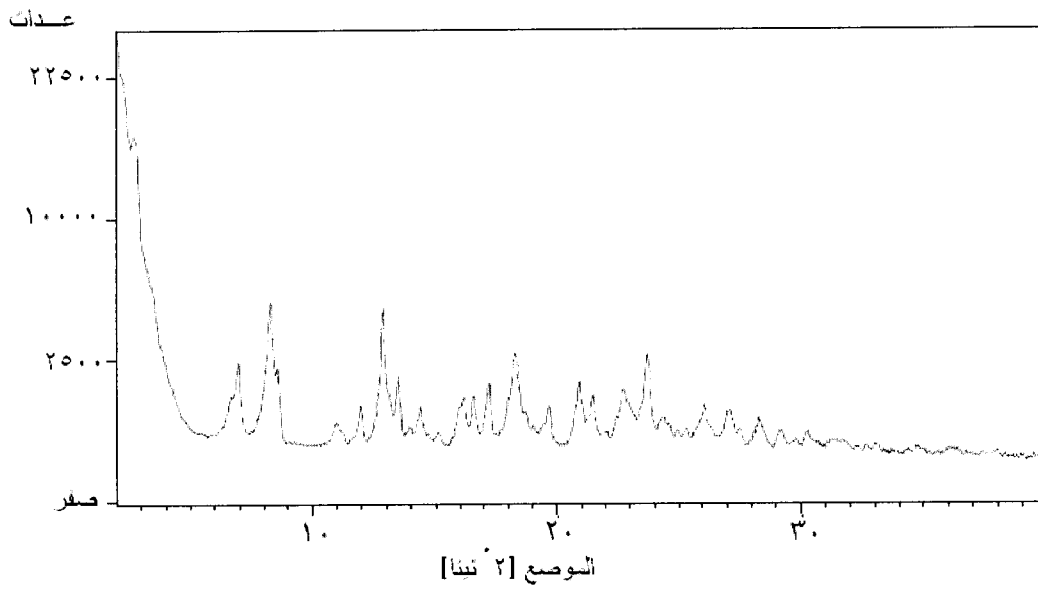
شكل (٥)



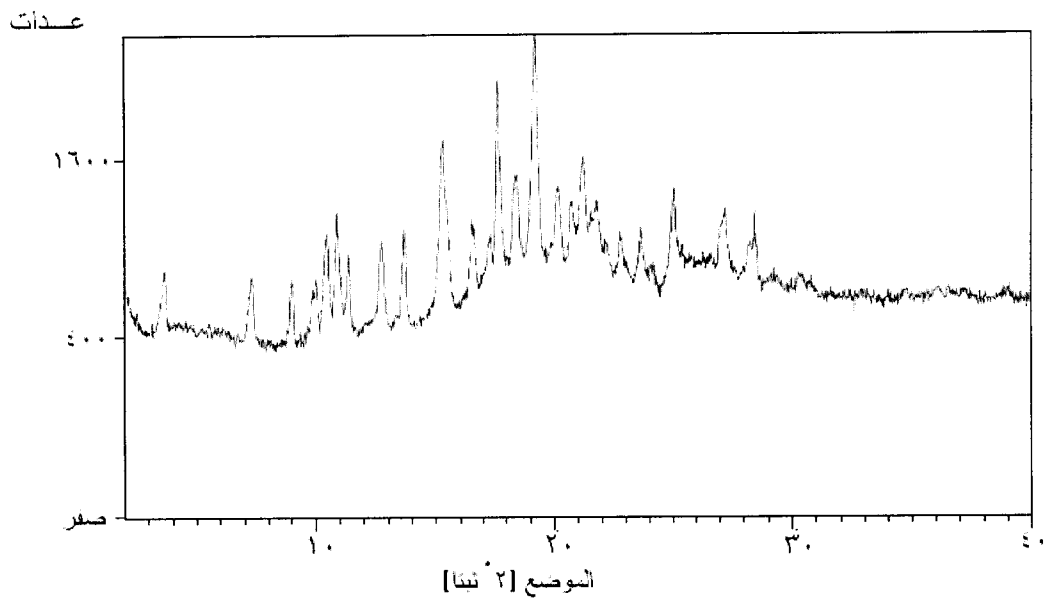
شكل (٦)



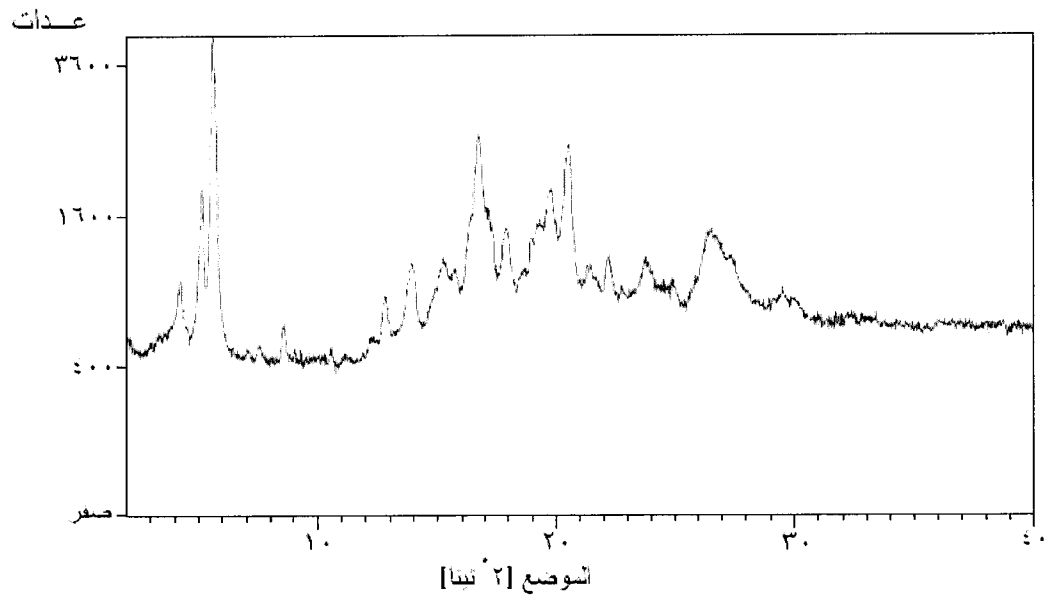
شكل (٧)



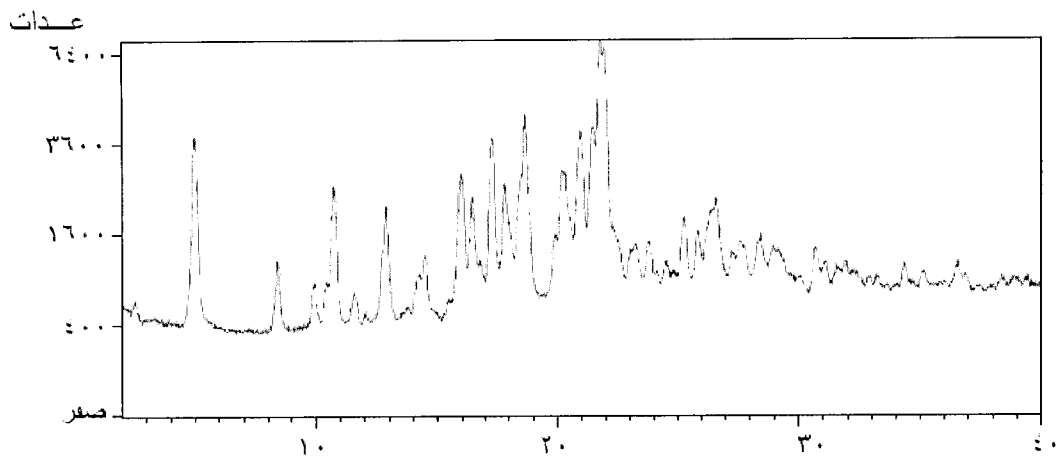
شكل (٨)



شکل (۹)

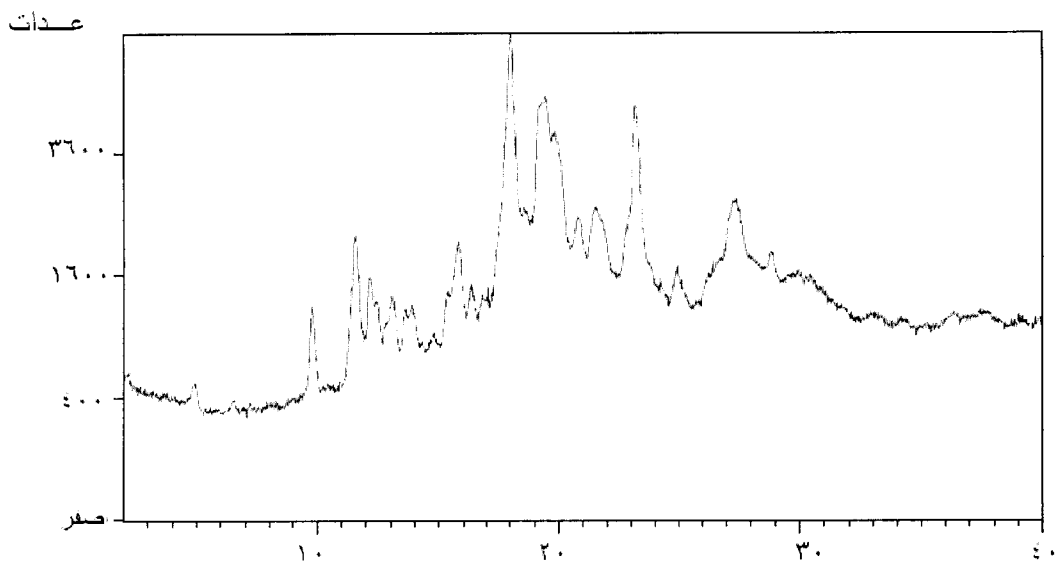


شکل (۱۰)



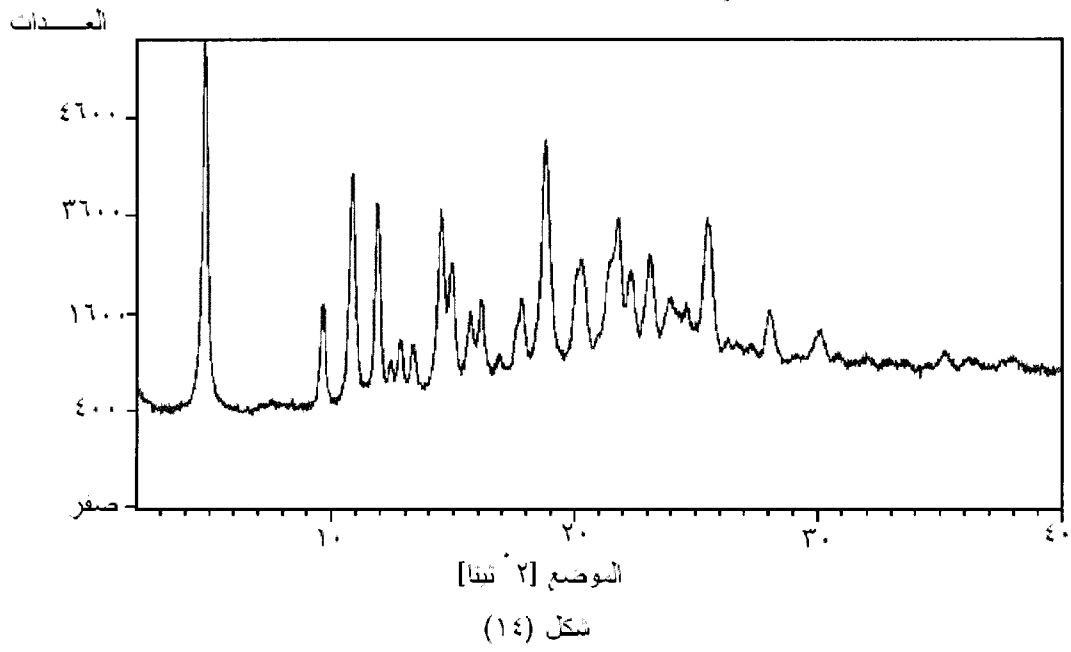
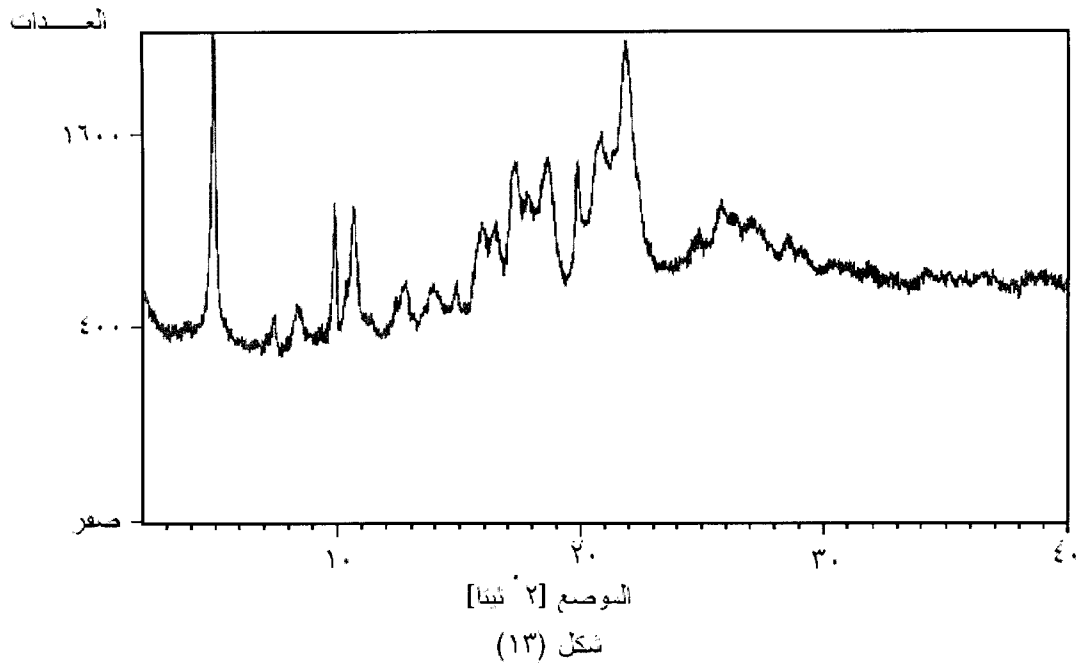
الموضع [2θ] درجة

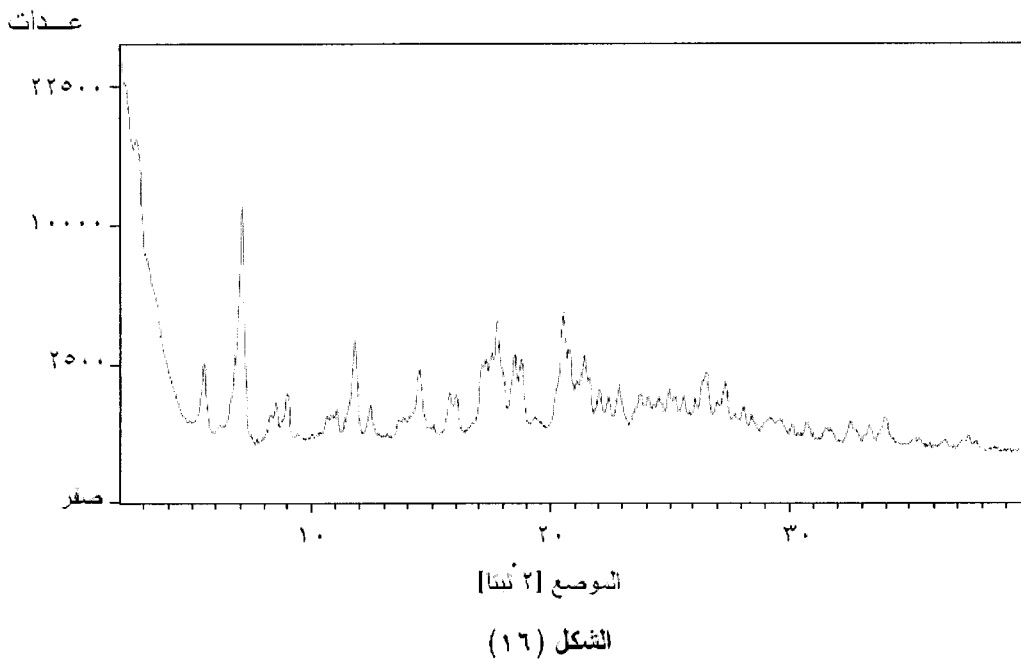
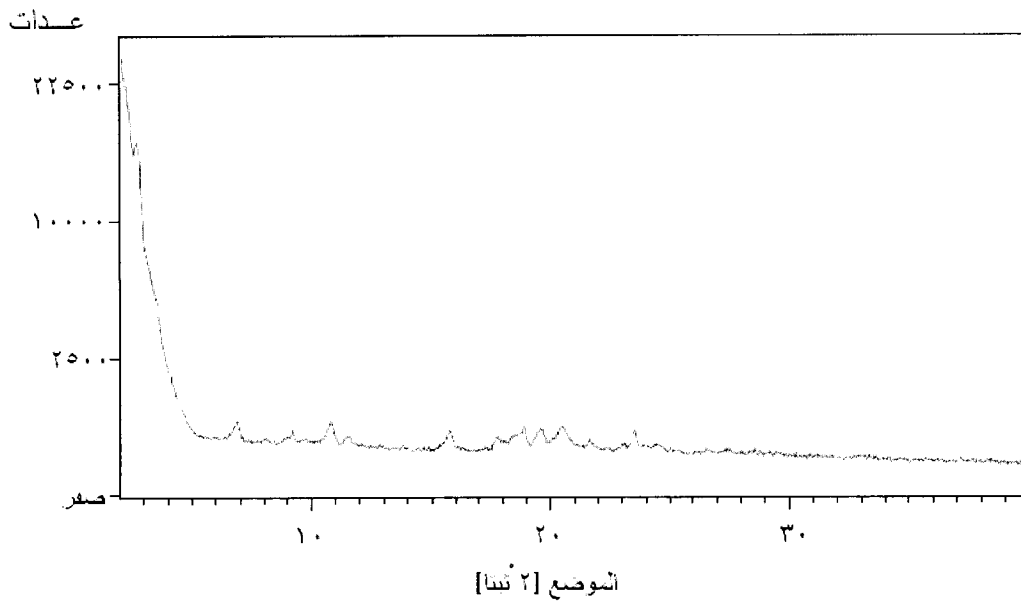
شكل (١١)

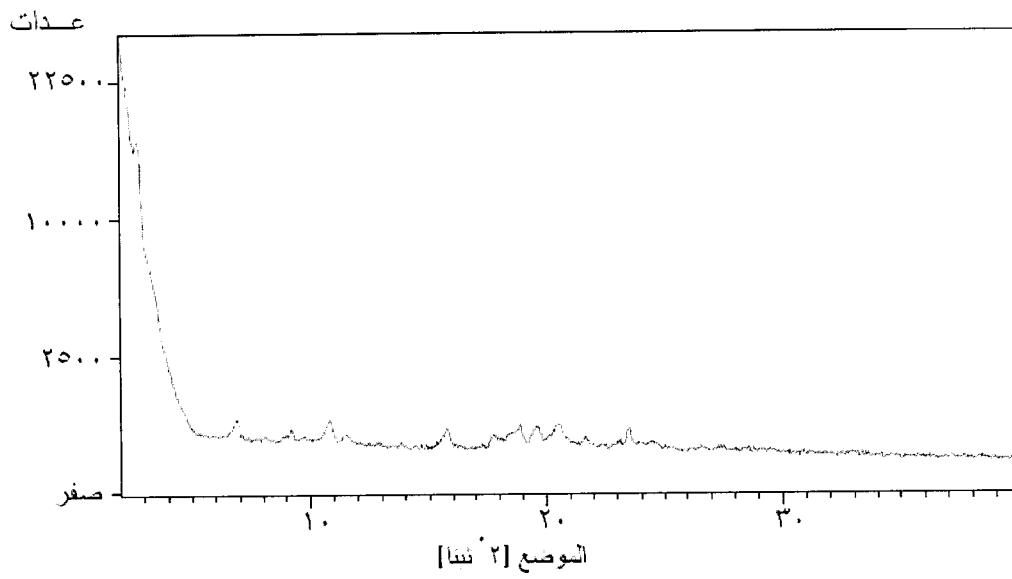


الموضع [2θ] درجة

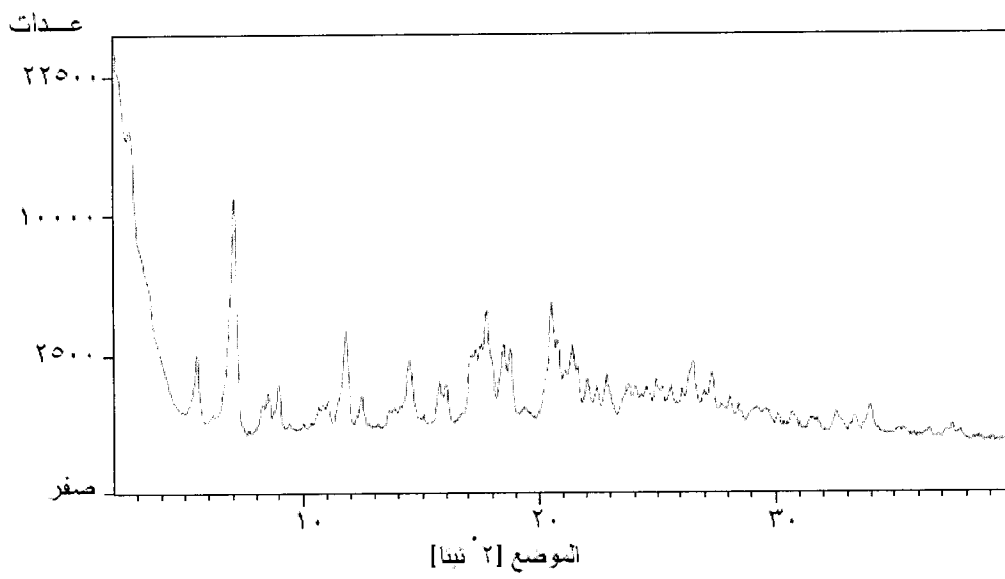
شكل (١٢)



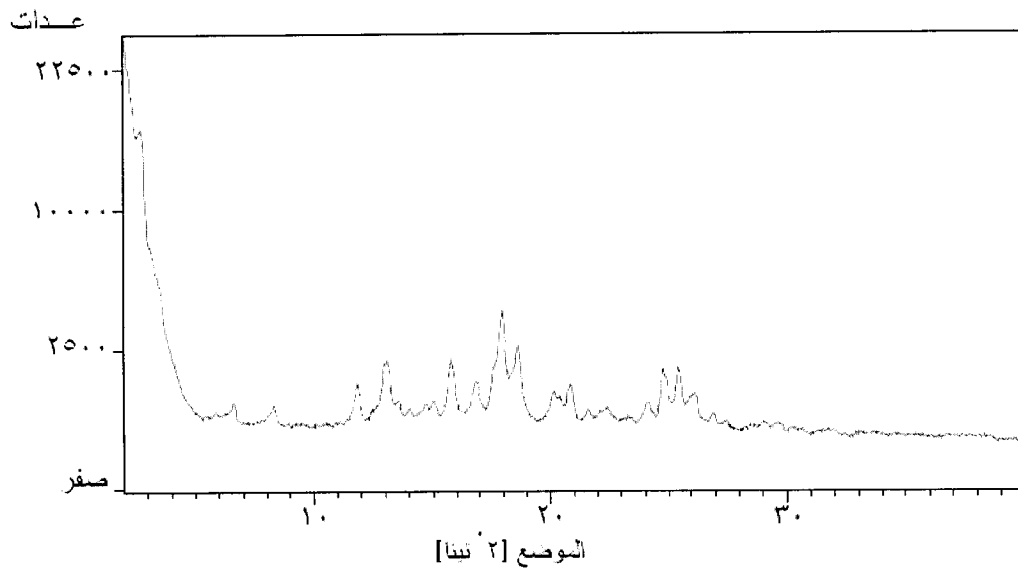




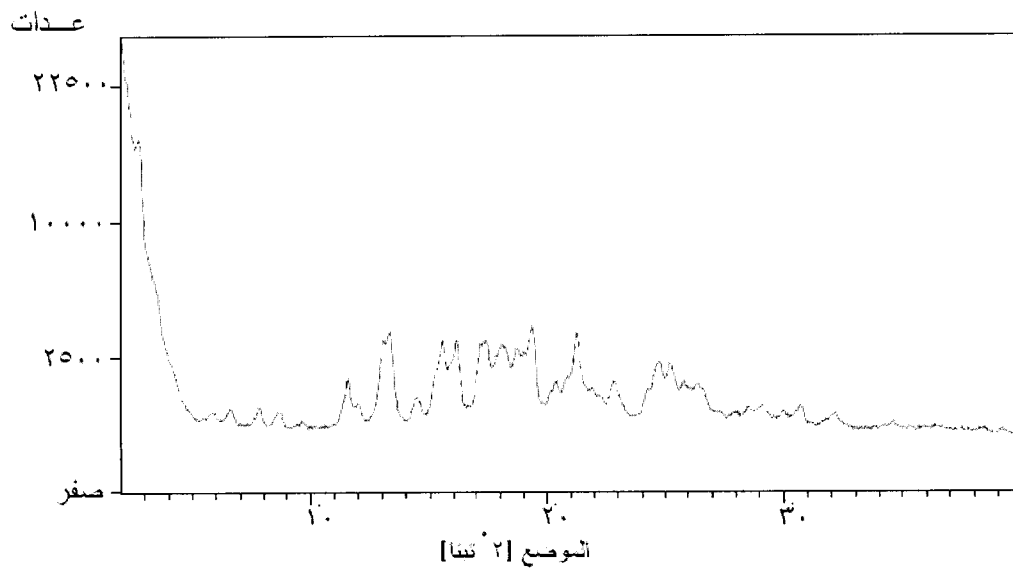
شكل (١٧)



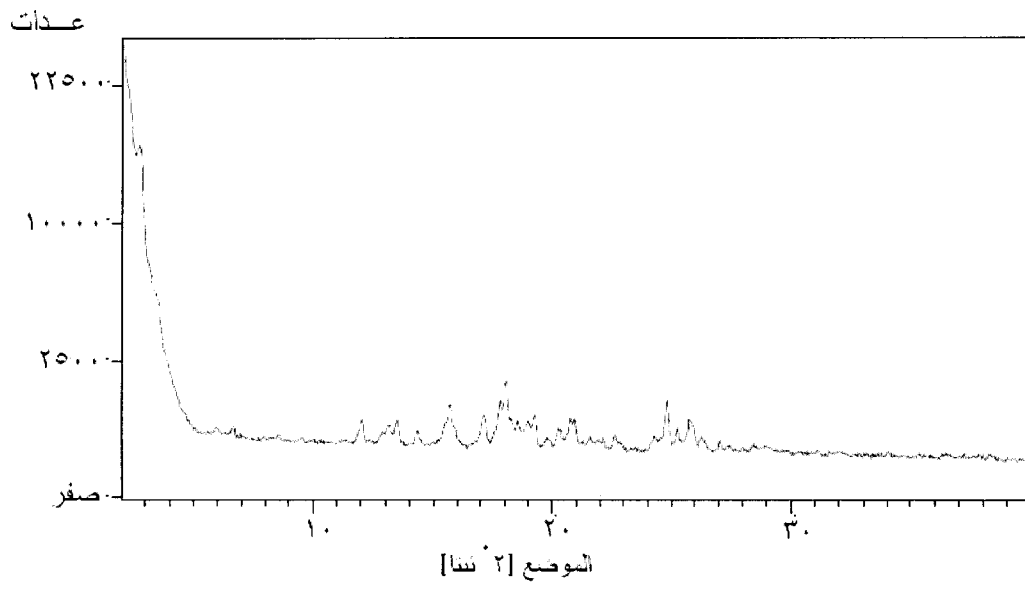
شكل (١٨)



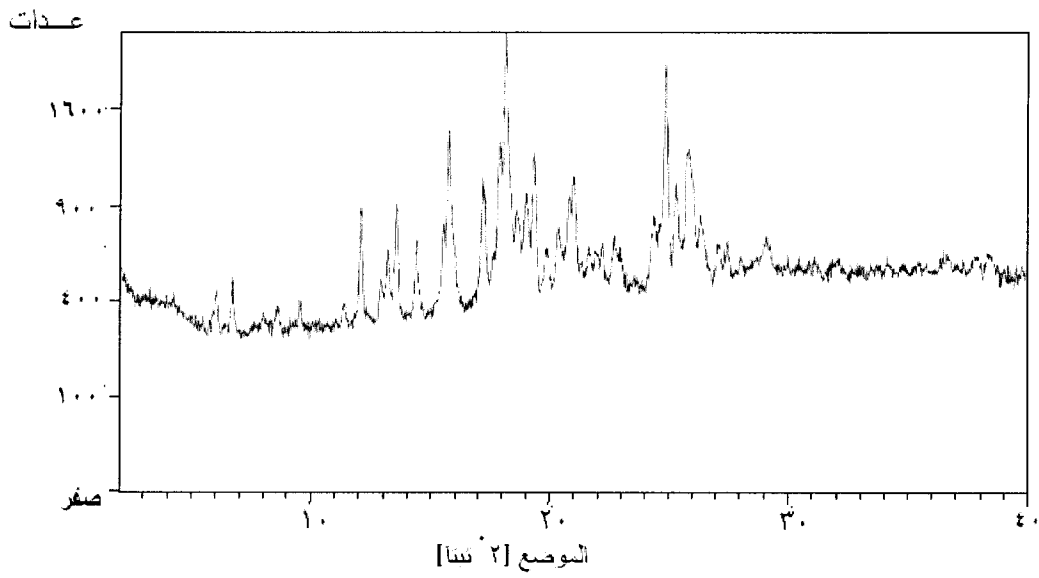
شكل (١٩)



شكل (٢٠)

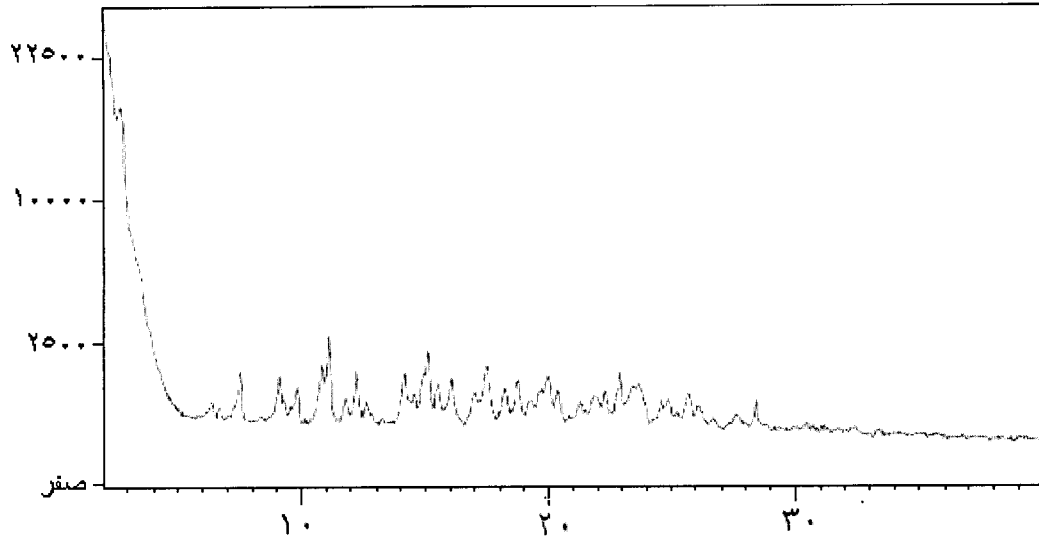


شكل (٢١)



شكل (٢٢)

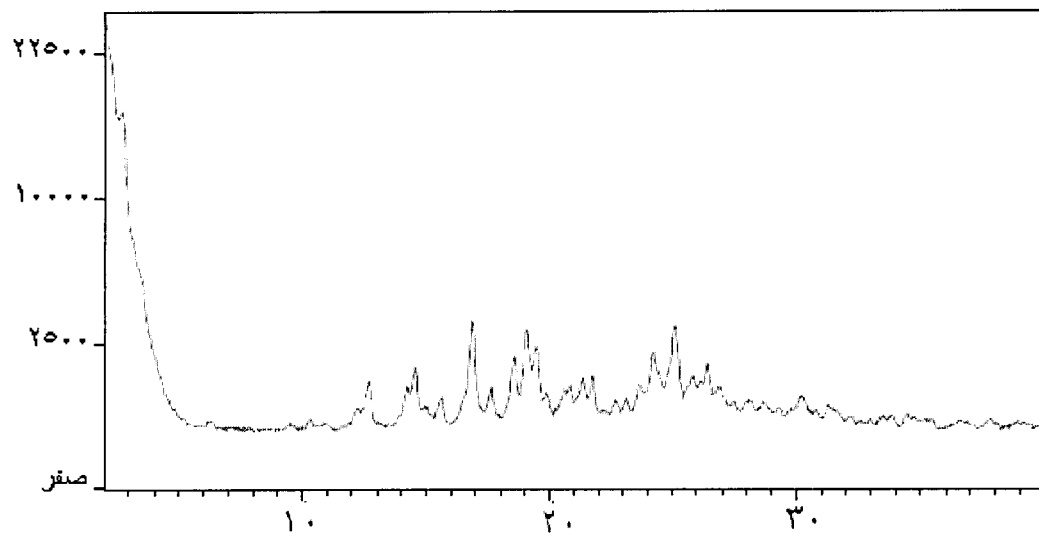
عدادت



الموضع [٢° ثيتا]

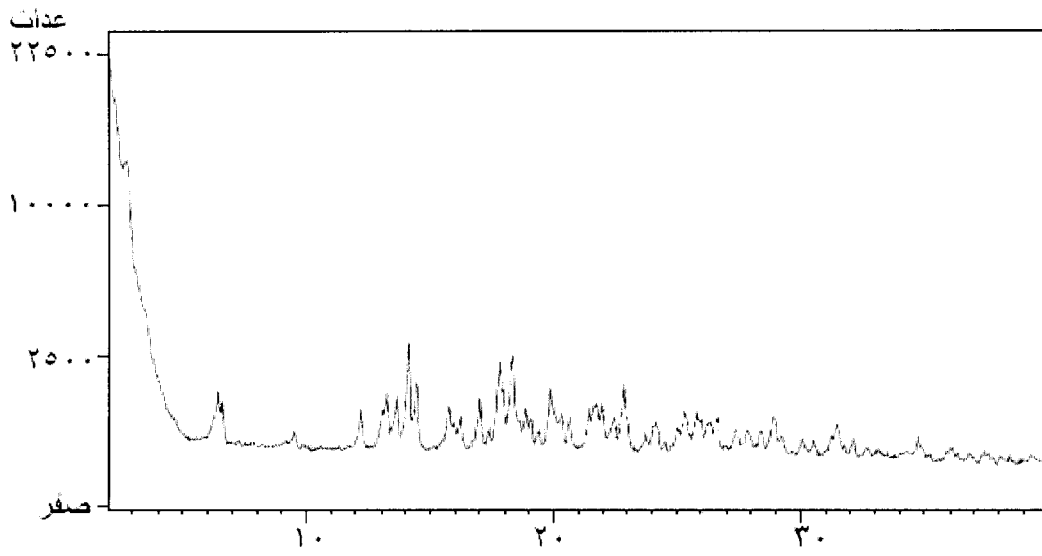
شكل (٢٣)

عدادت



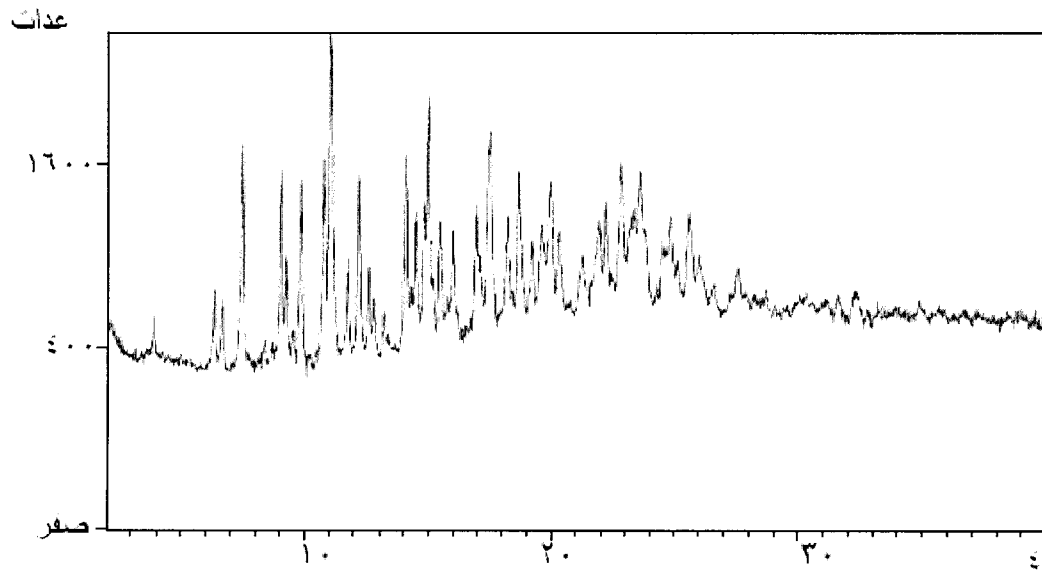
الموضع [٢° ثيتا]

شكل (٢٤)



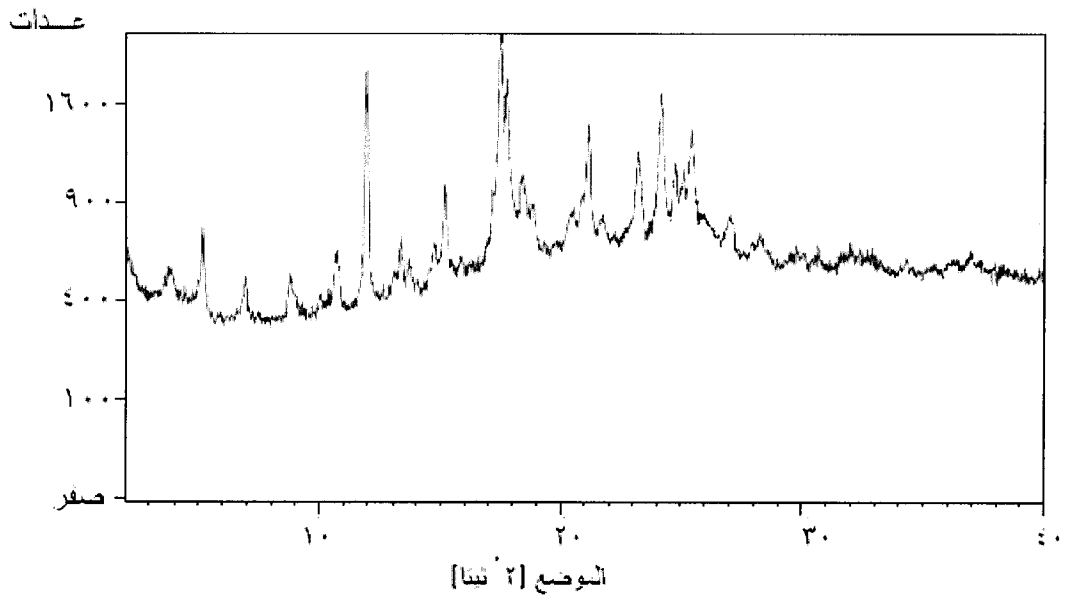
الموضع [٢ شتا]

شكل (٢٥)

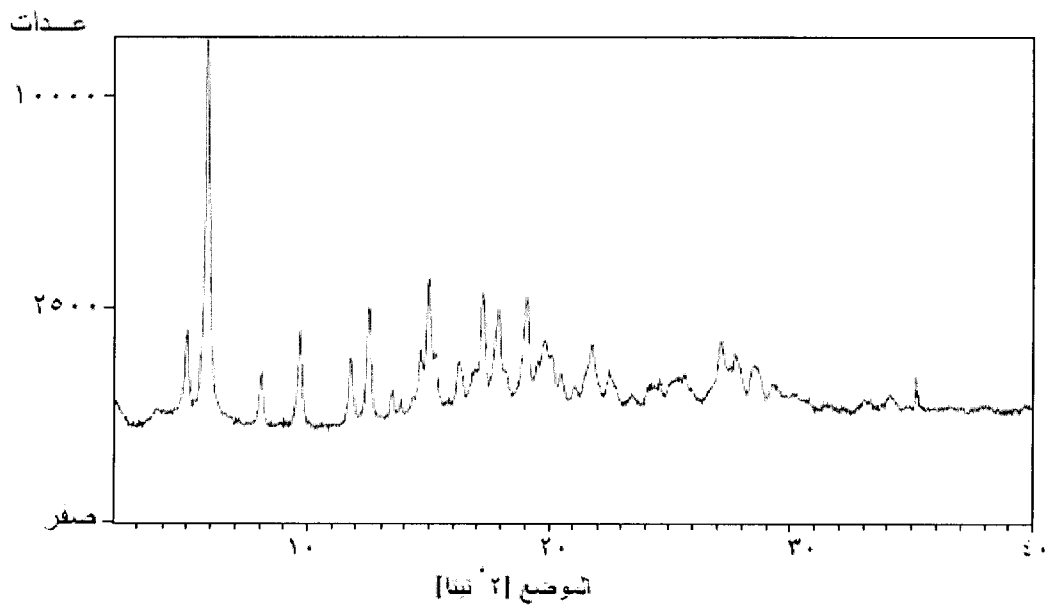


الموضع [٢ شتا]

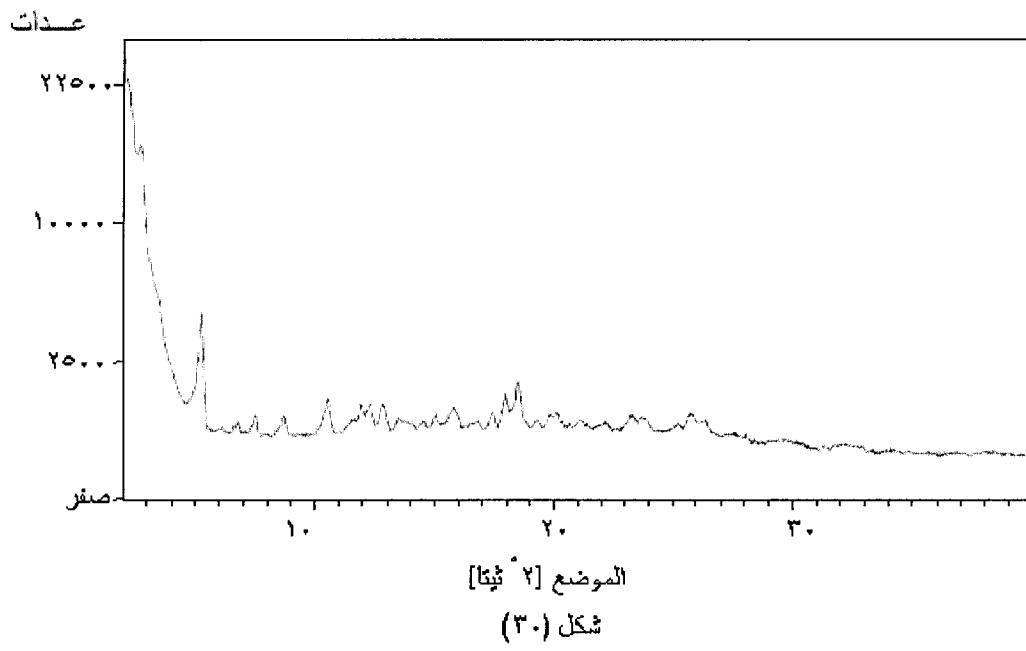
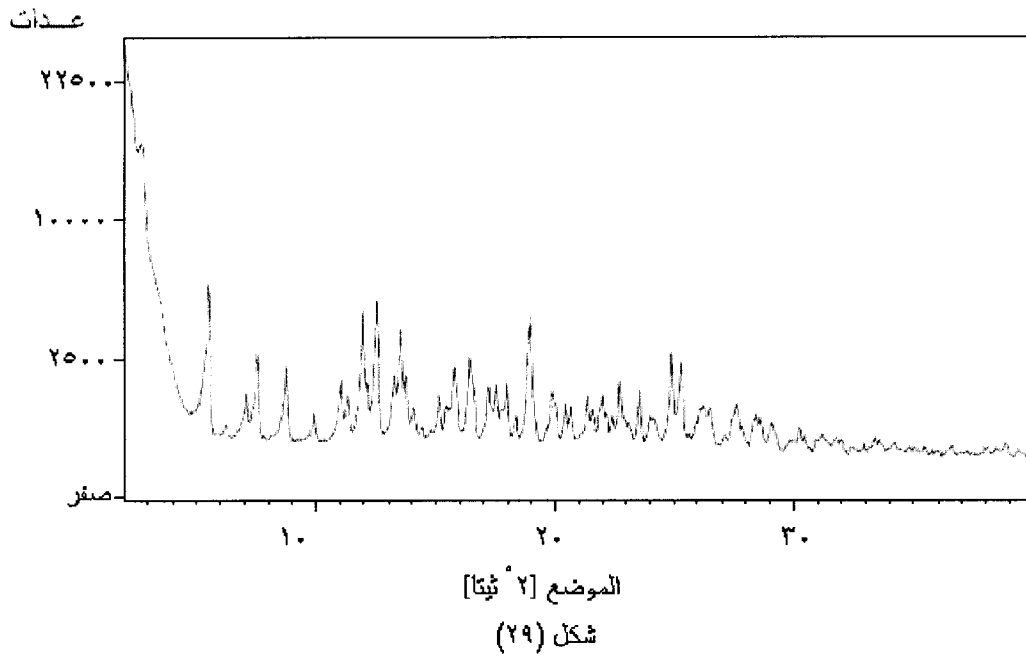
شكل (٢٦)

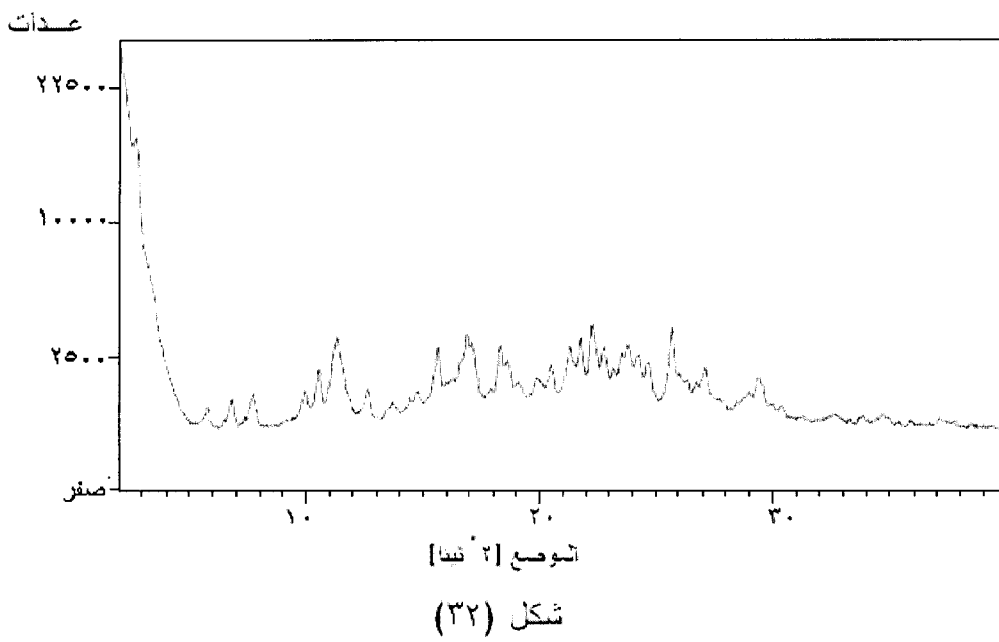
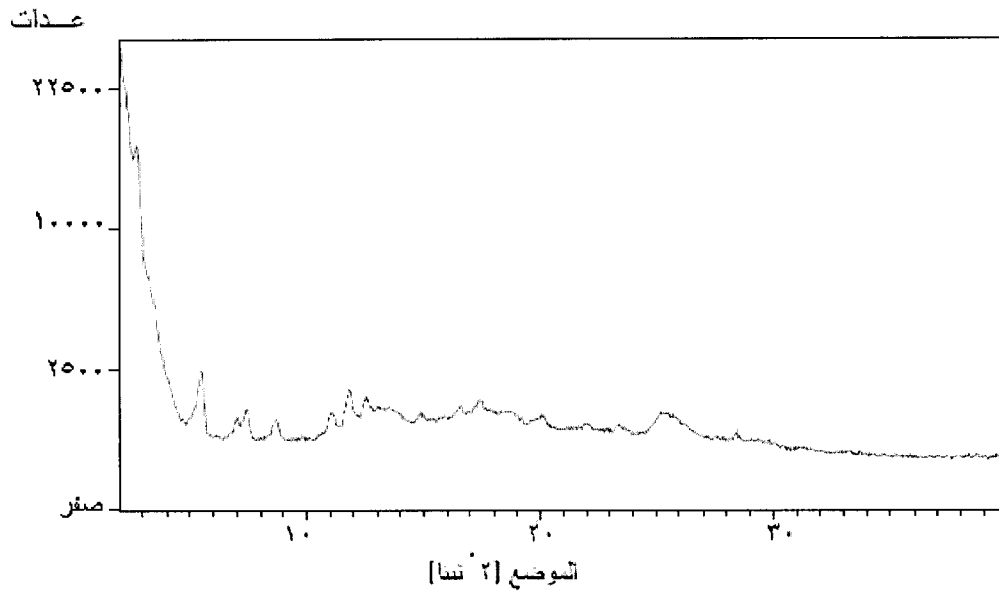


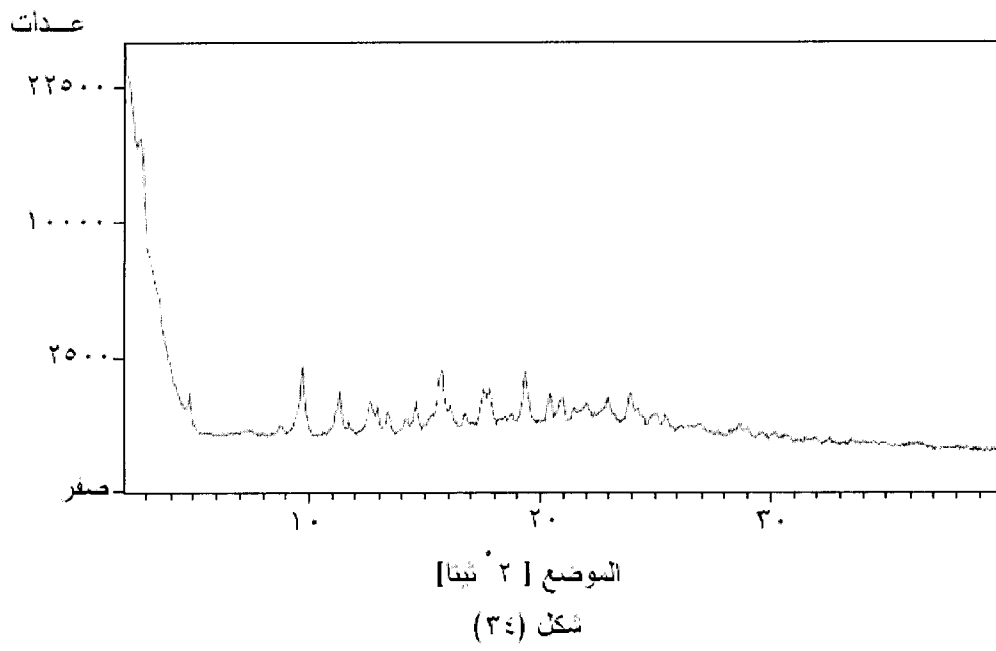
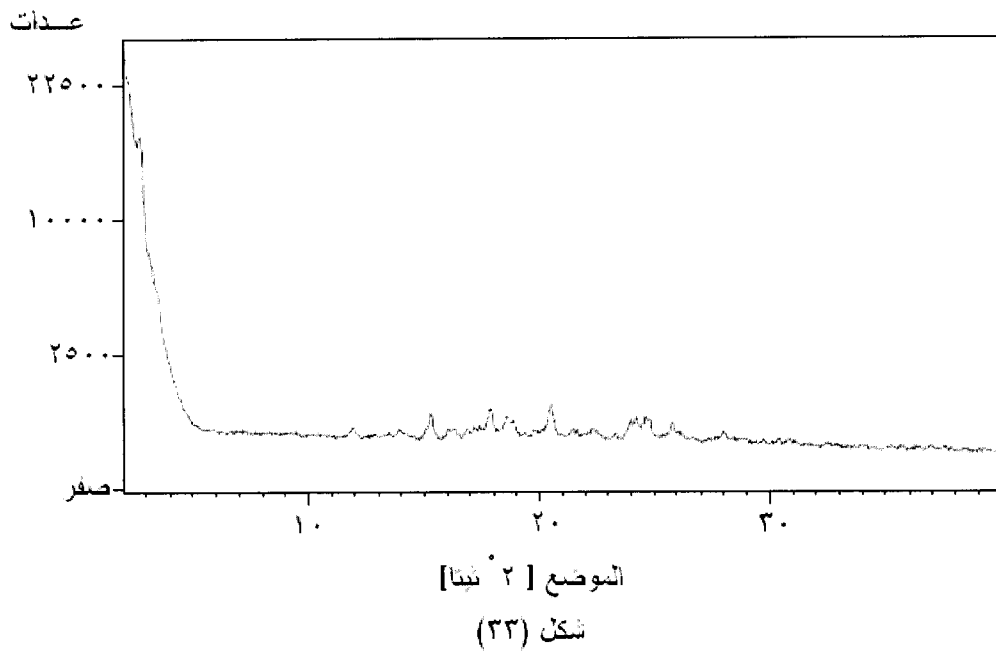
شكل (٢٧)

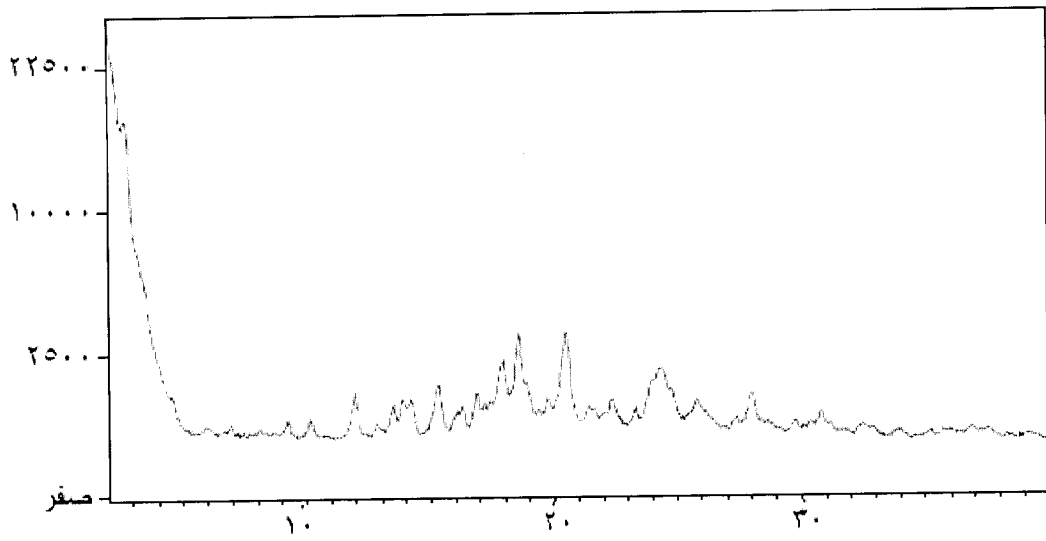


شكل (٢٨)

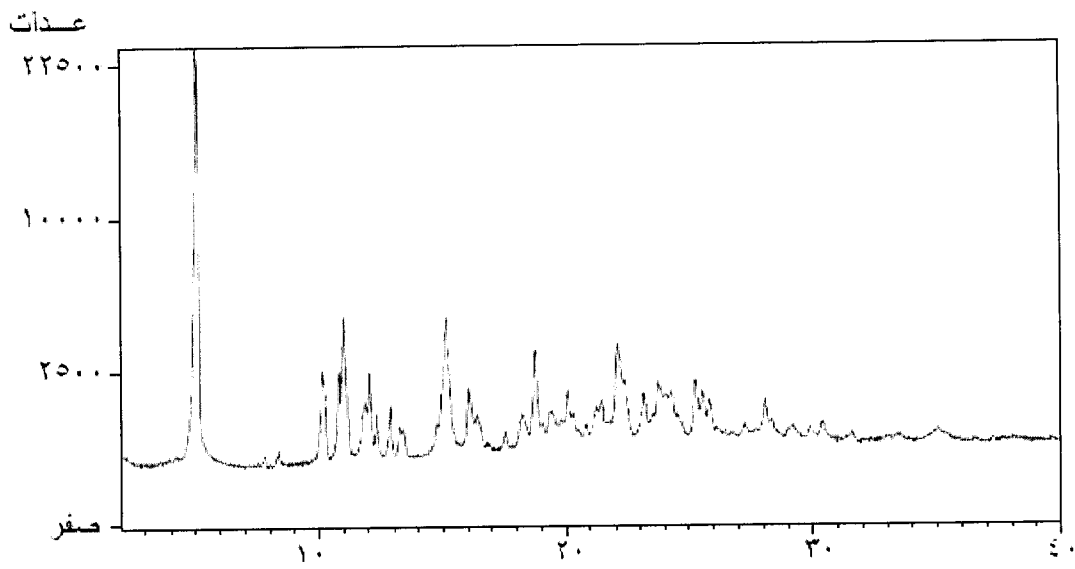




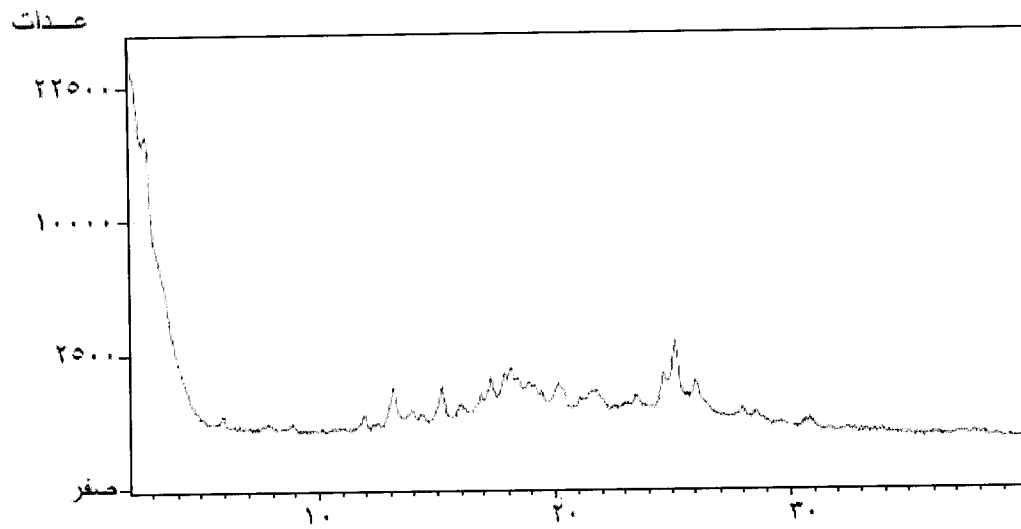




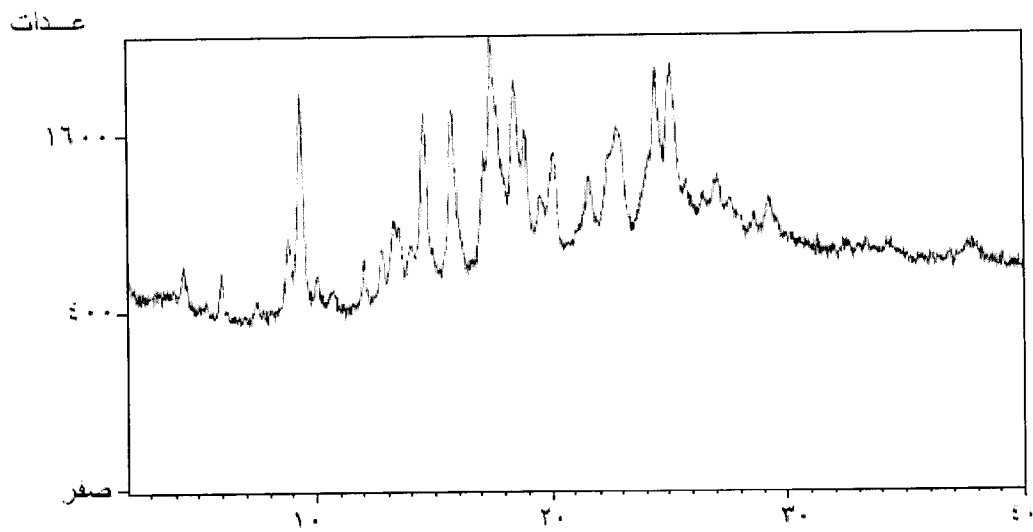
الموضع [٢] نفا]
شكل (٣٥)



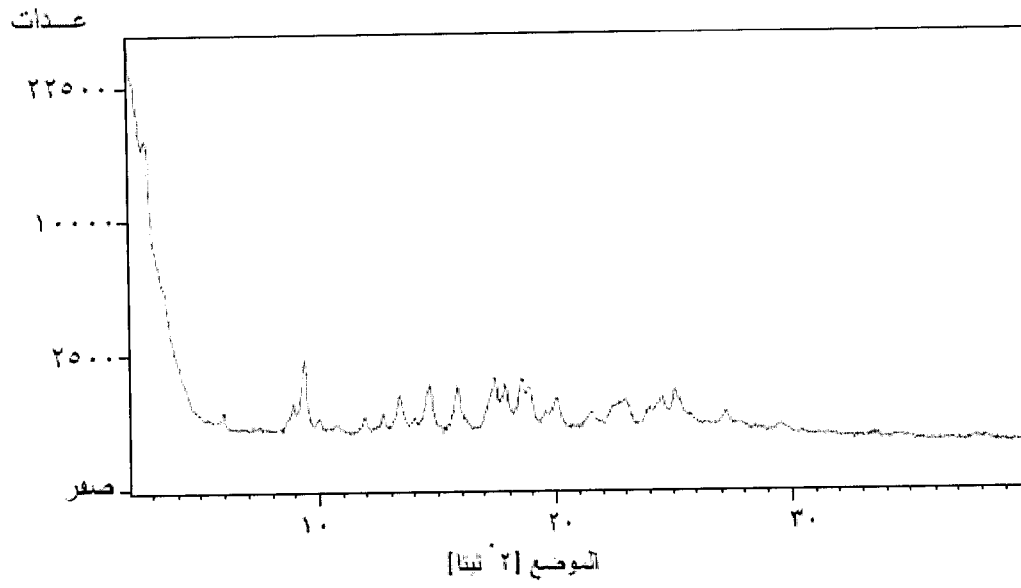
الموضع [٢] نفا]
شكل (٣٦)



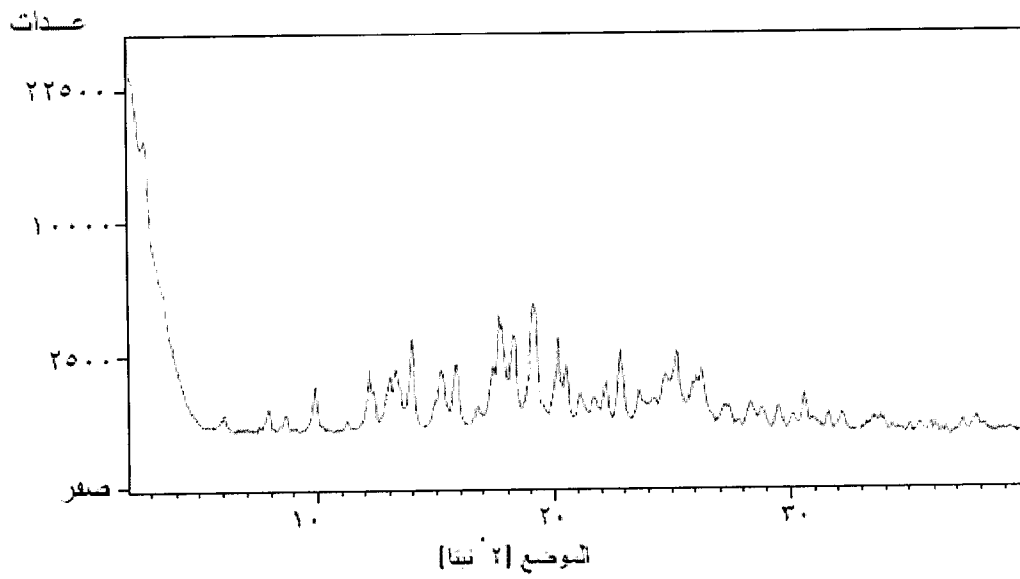
انوسع [2 theta]
شكل (٣٧)



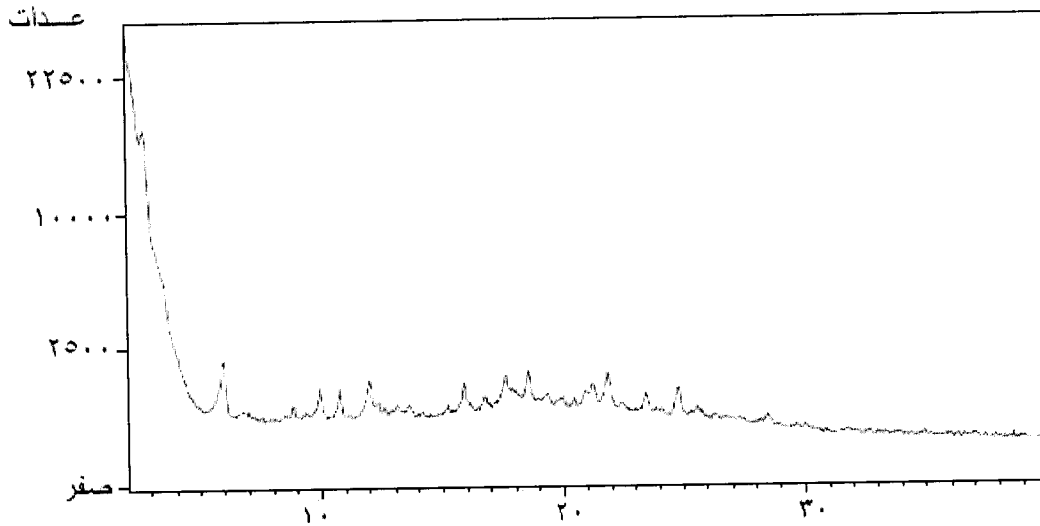
انوسع [2 theta]
شكل (٣٨)



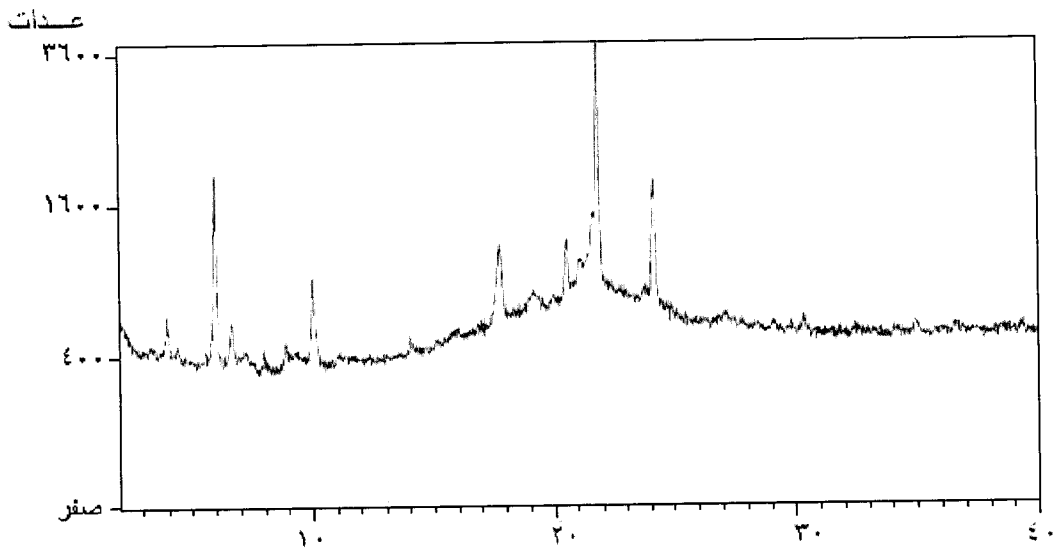
شكل (٣٩)



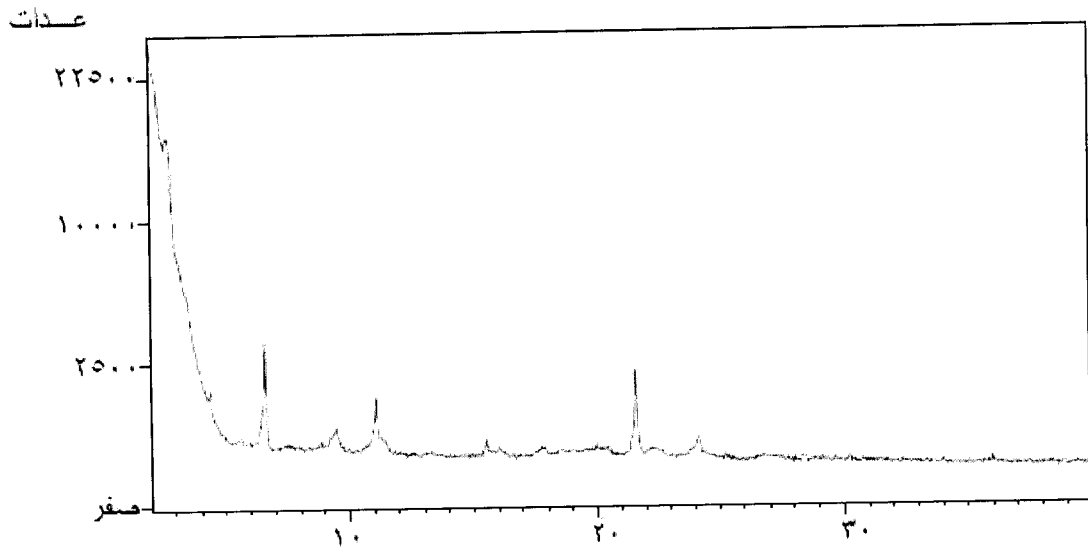
شكل (٤٠)



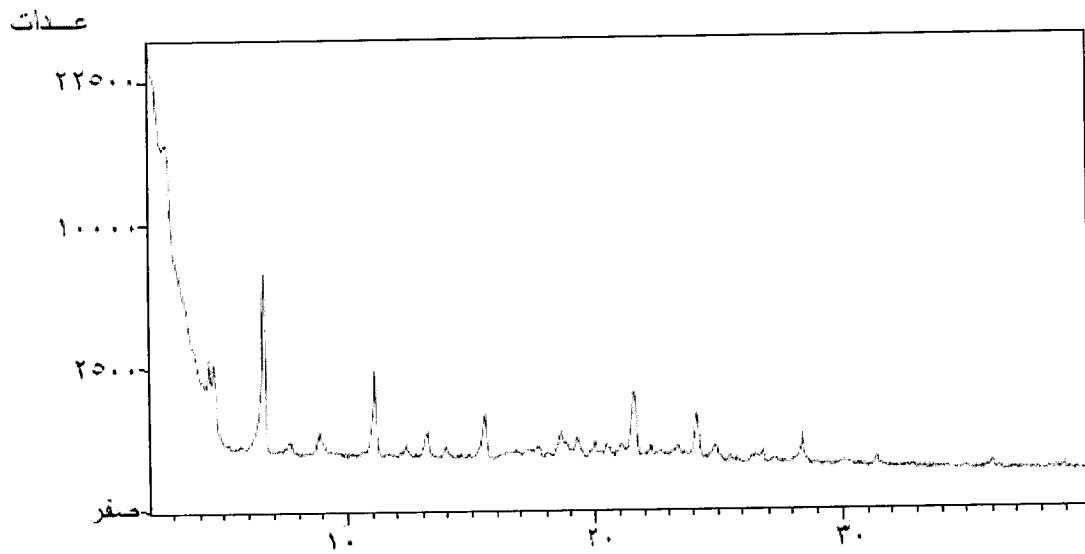
الموضع [2θ] نينا
شكل (٤١)



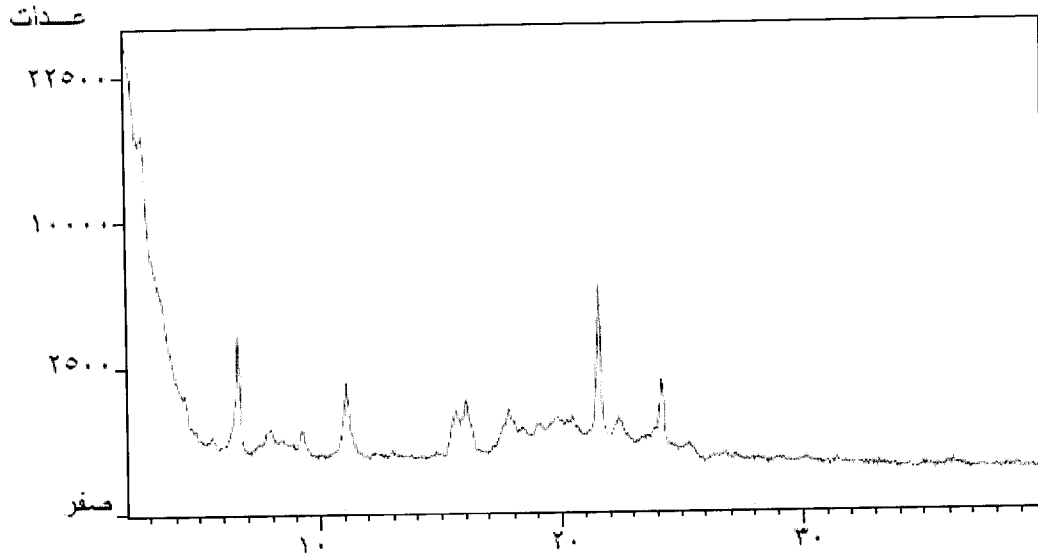
الموضع [2θ] نينا
شكل (٤٢)



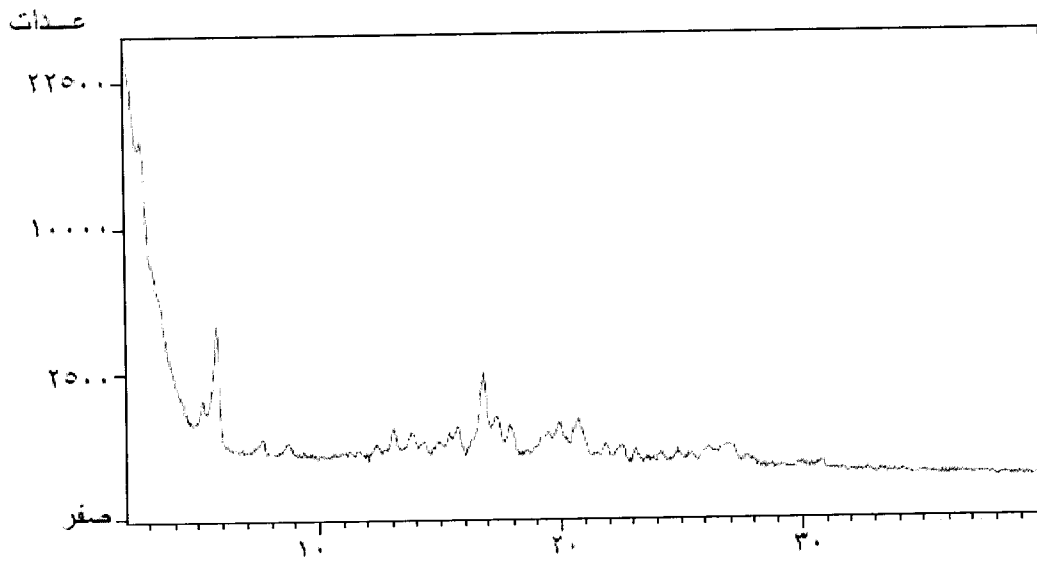
الموضع [٢θ] نينا
شكل (٤٣)



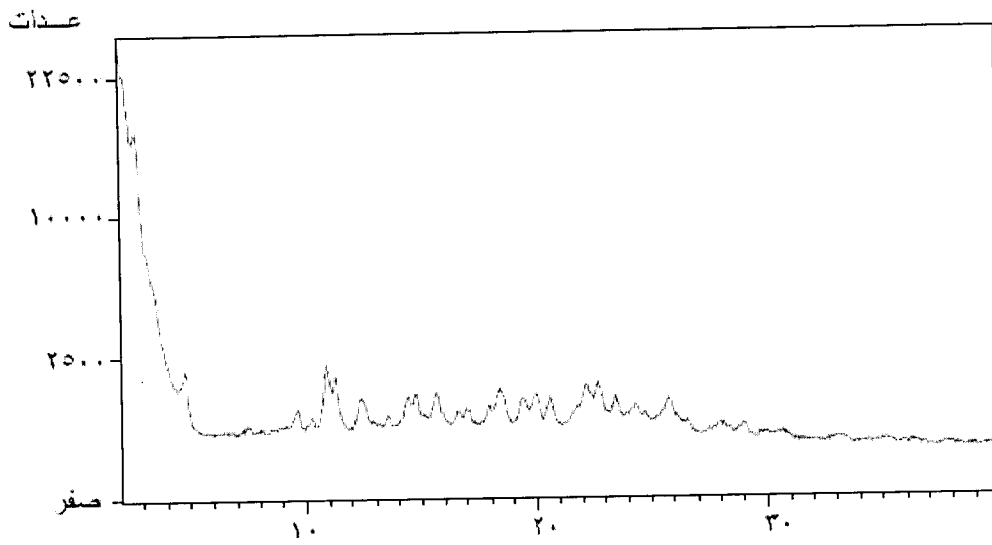
الموضع [٢θ] نينا
شكل (٤٤)



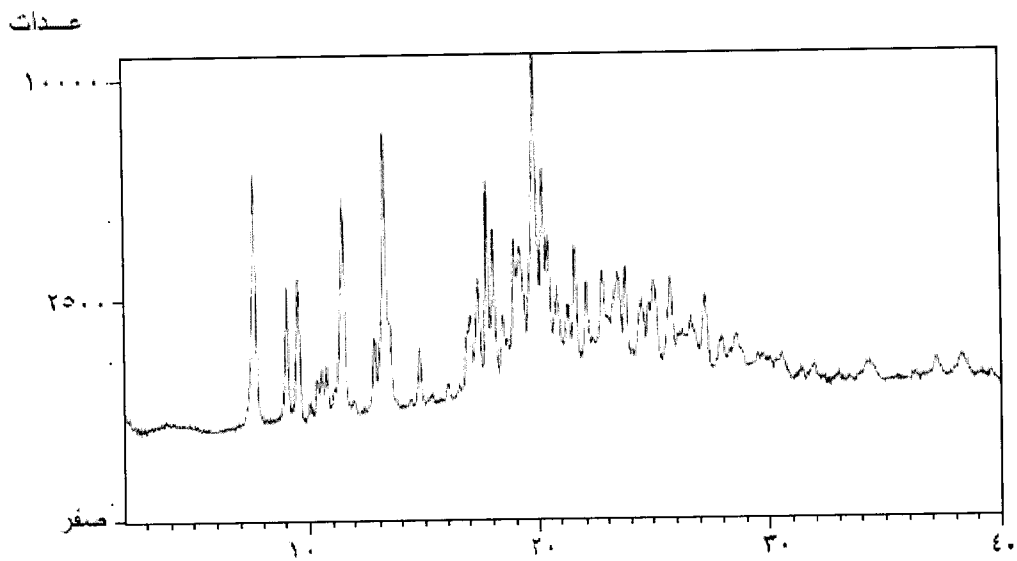
الموضع [2θ] (نقطة)
شكل (٤٥)



الموضع [2θ] (نقطة)
شكل (٤٦)

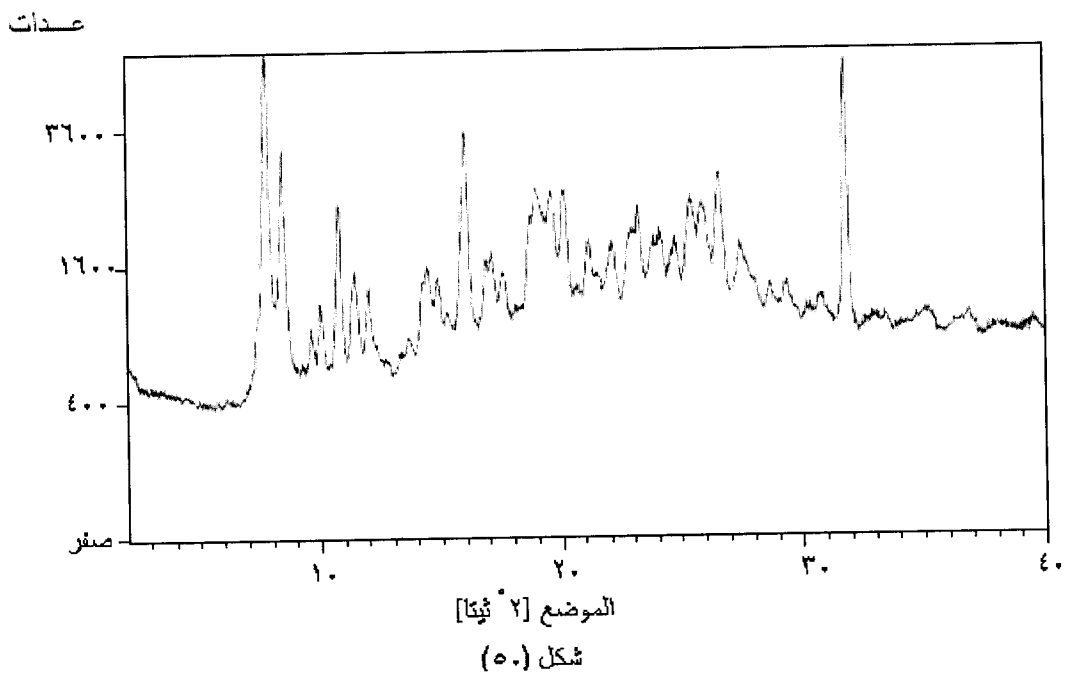
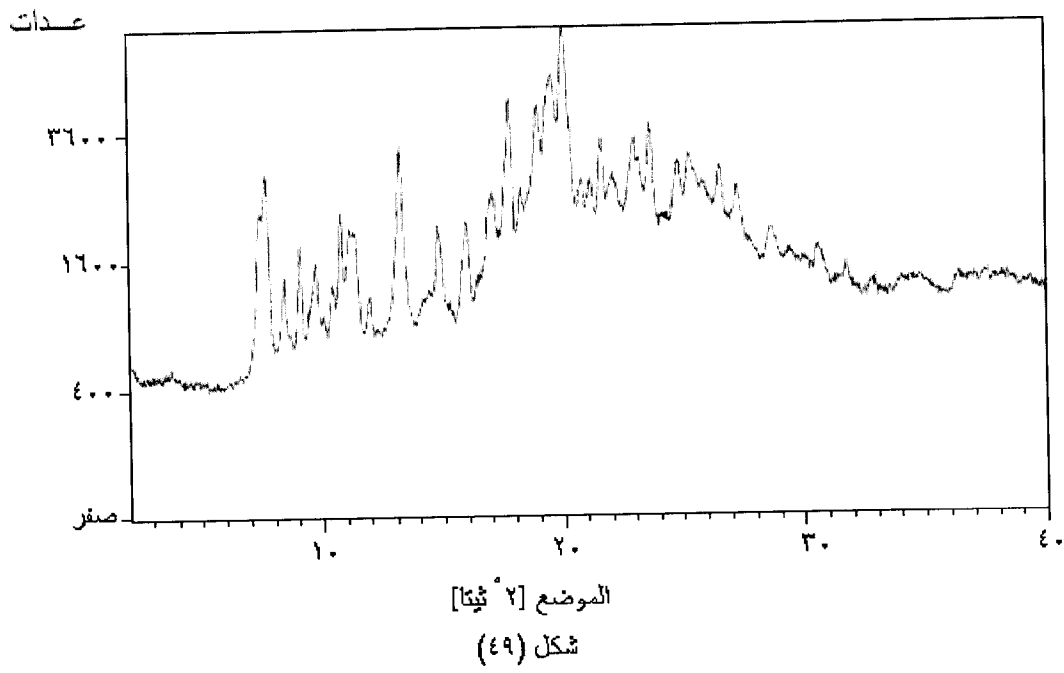


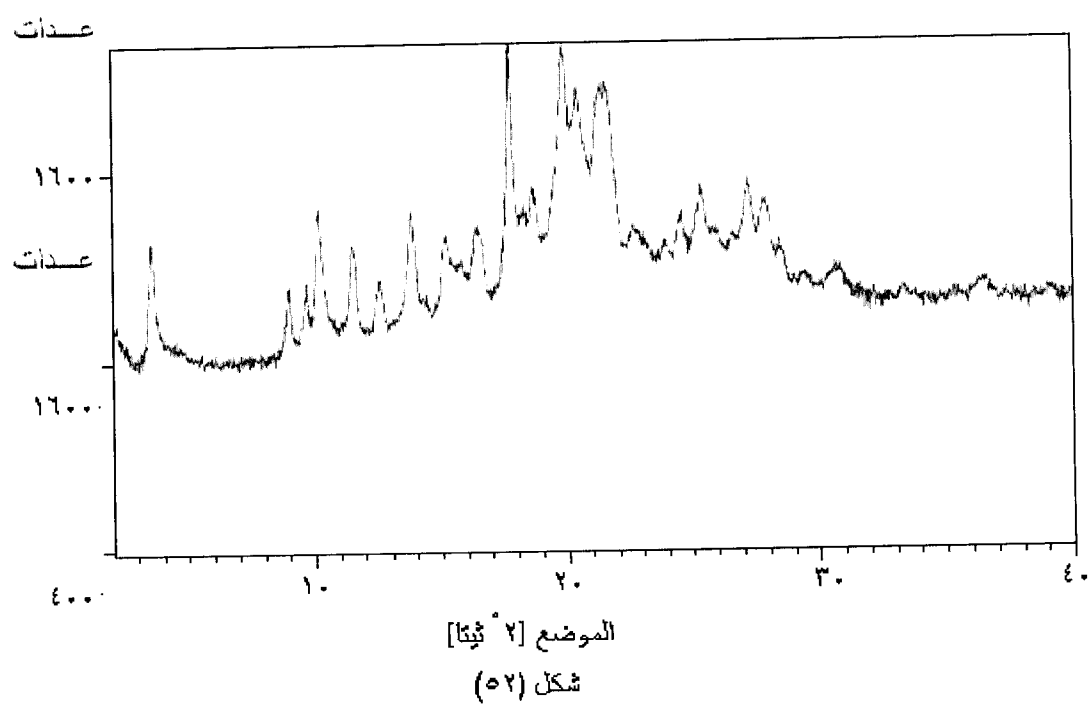
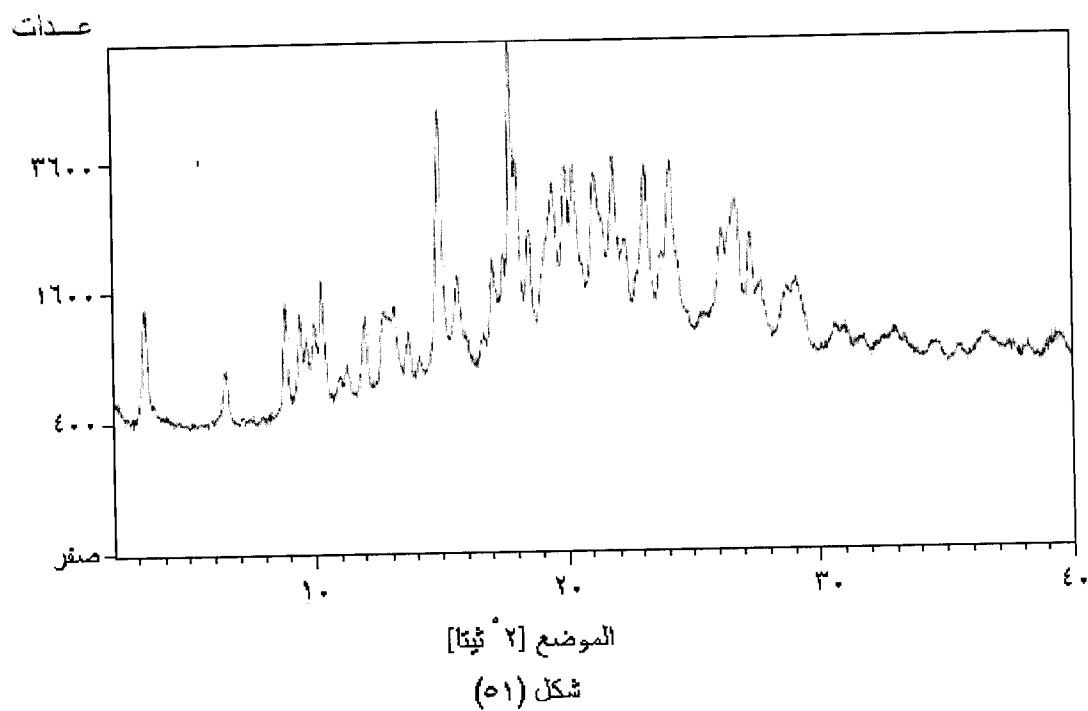
الموضع [٢] نفاثا
شكل (٤٧)



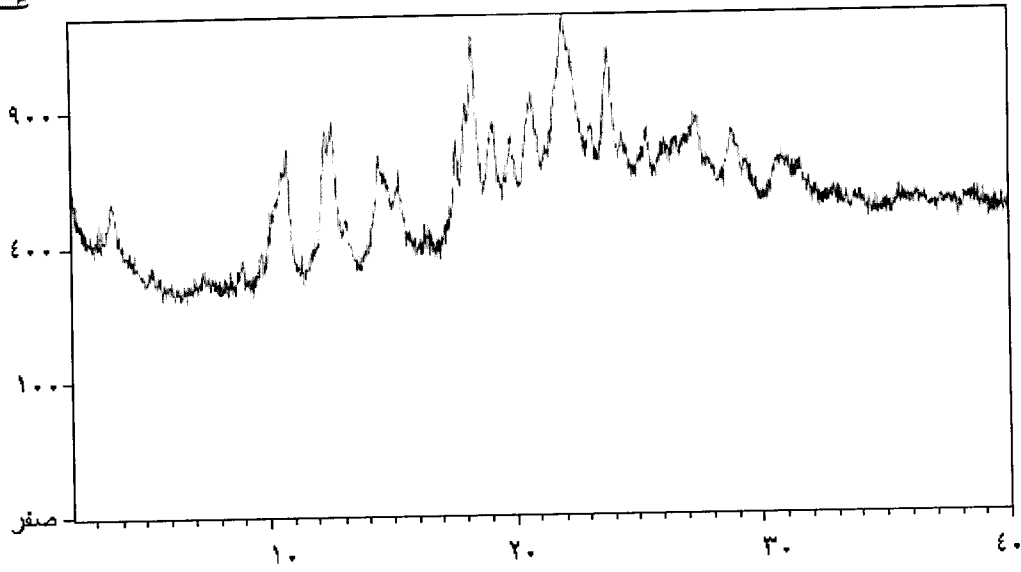
الموضع [٢] نفاثا
شكل (٤٨)

5



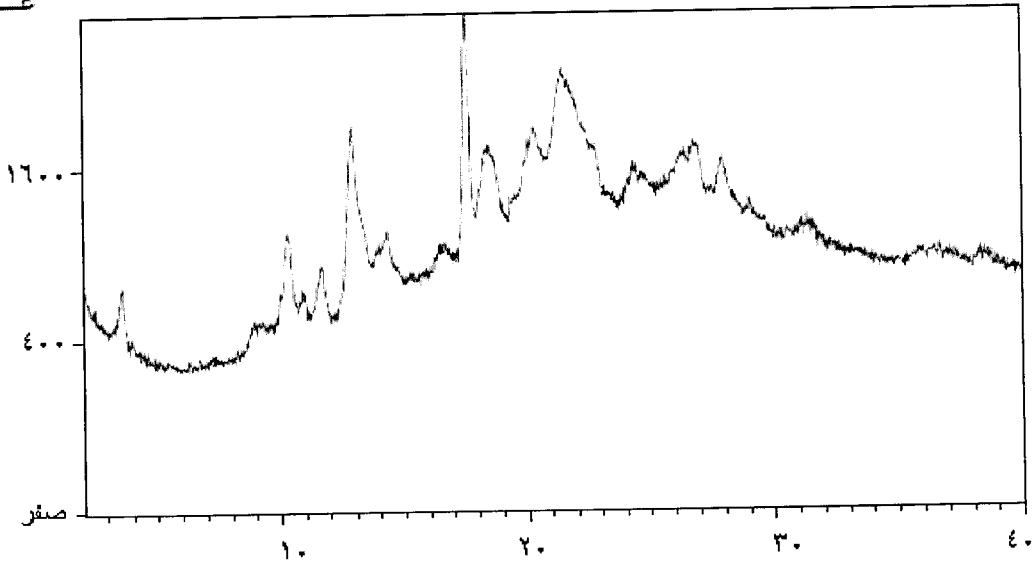


عدادات

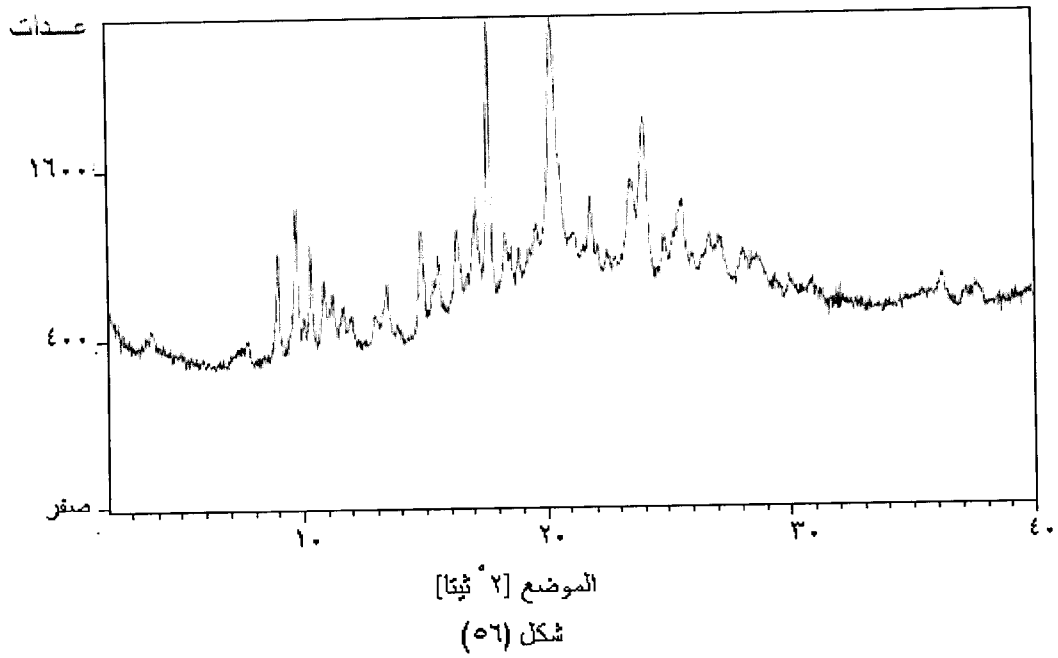
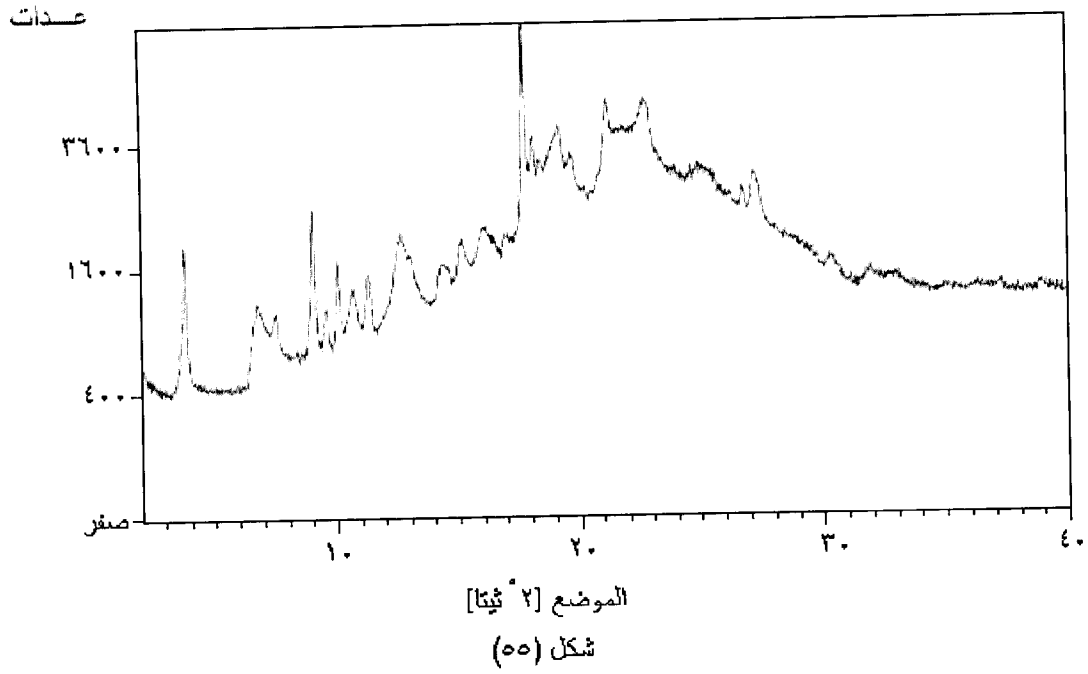


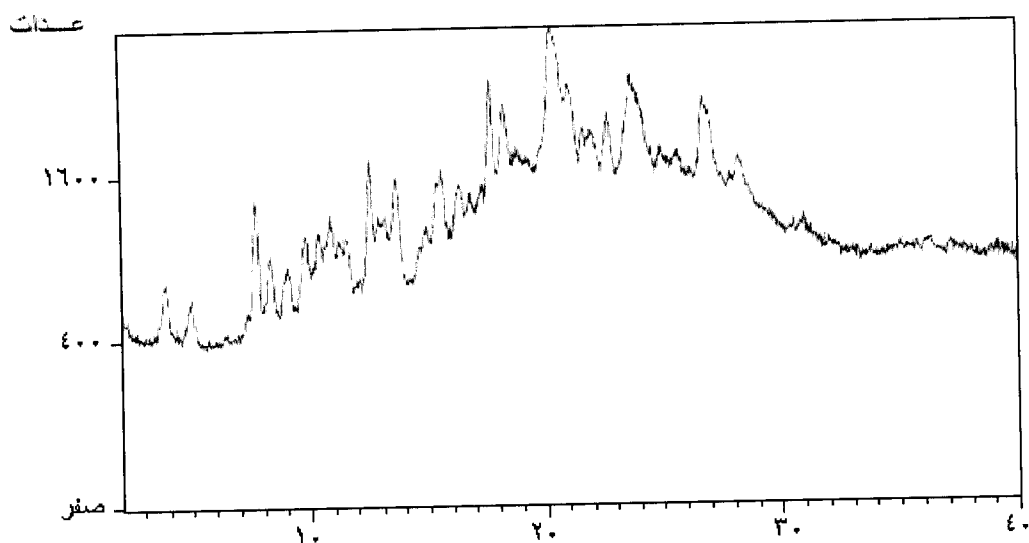
الموضع [2θ] ثيتا
شكل (٥٣)

عدادات

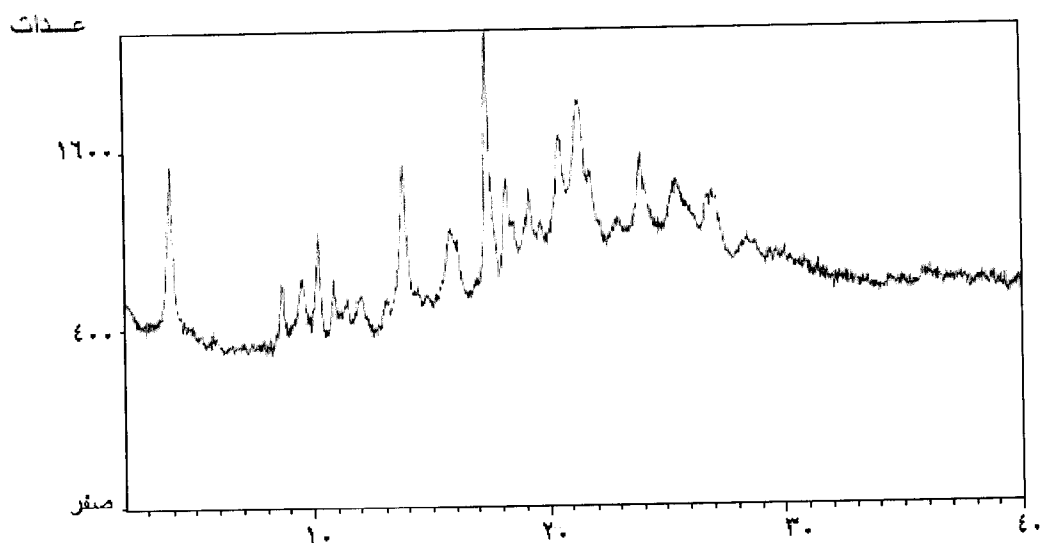


الموضع [2θ] ثيتا
شكل (٥٤)

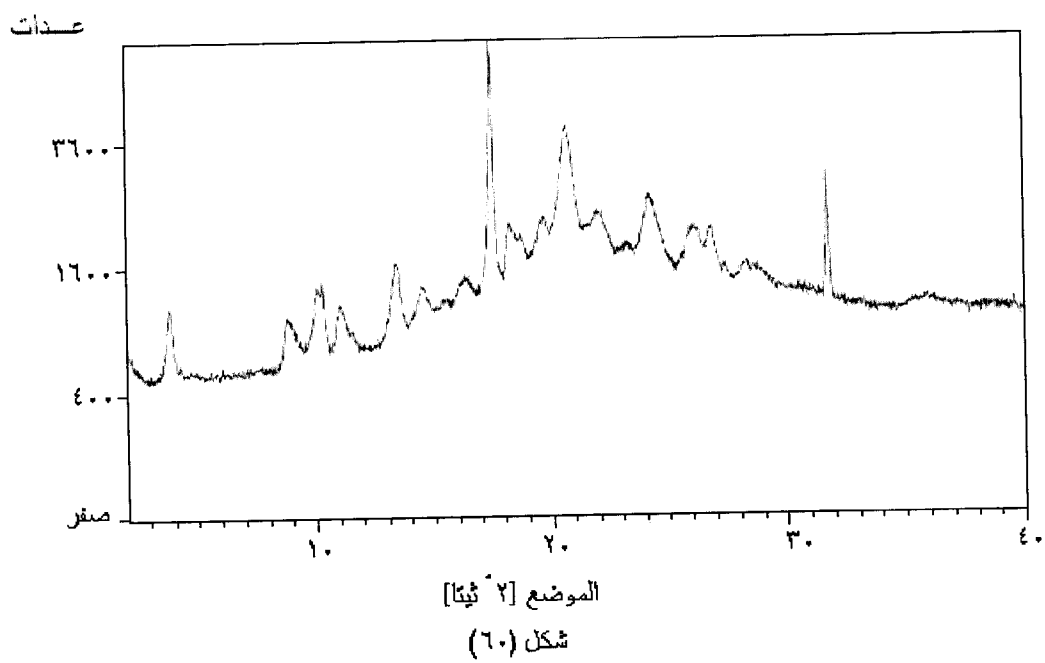
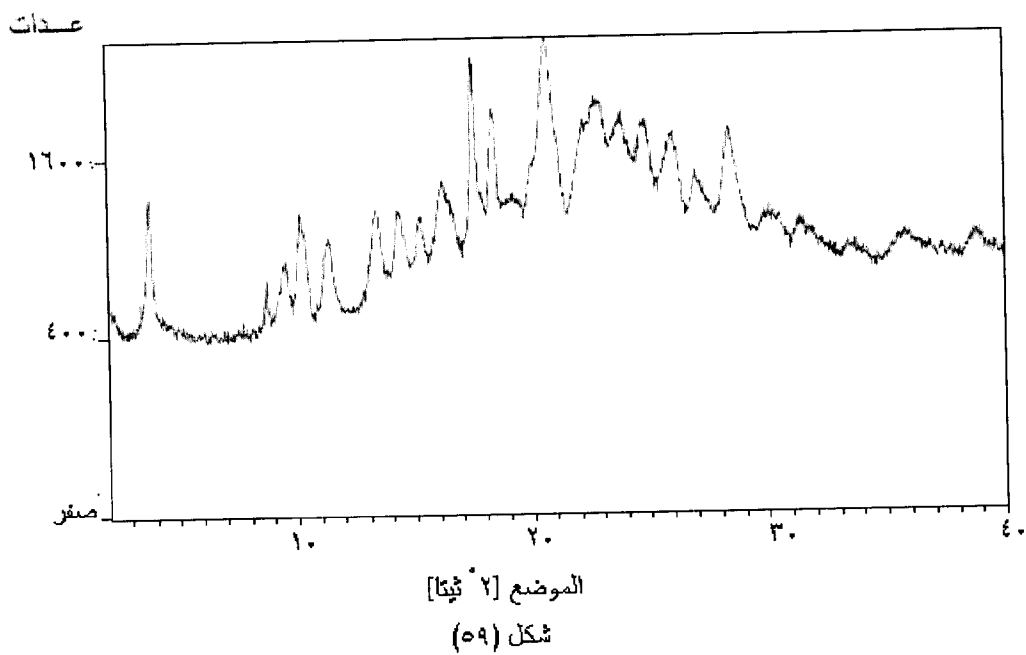


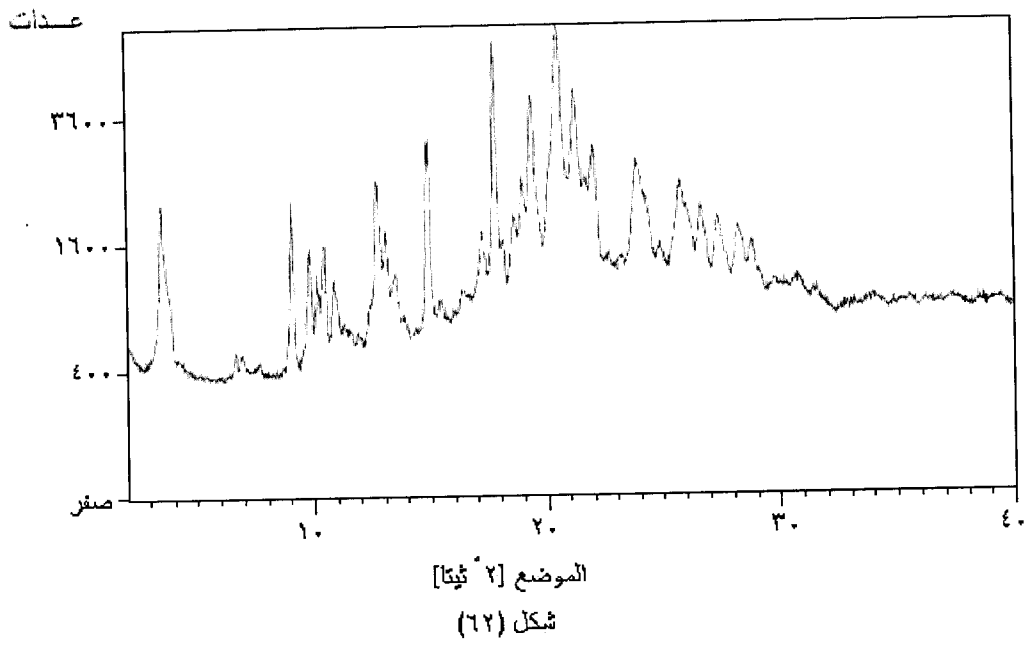
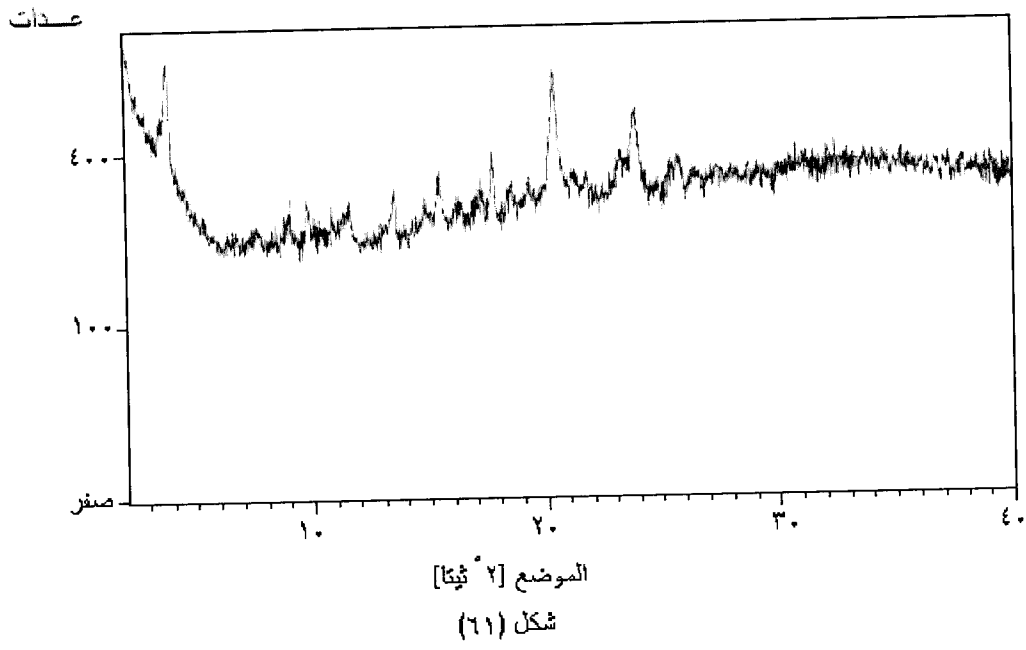


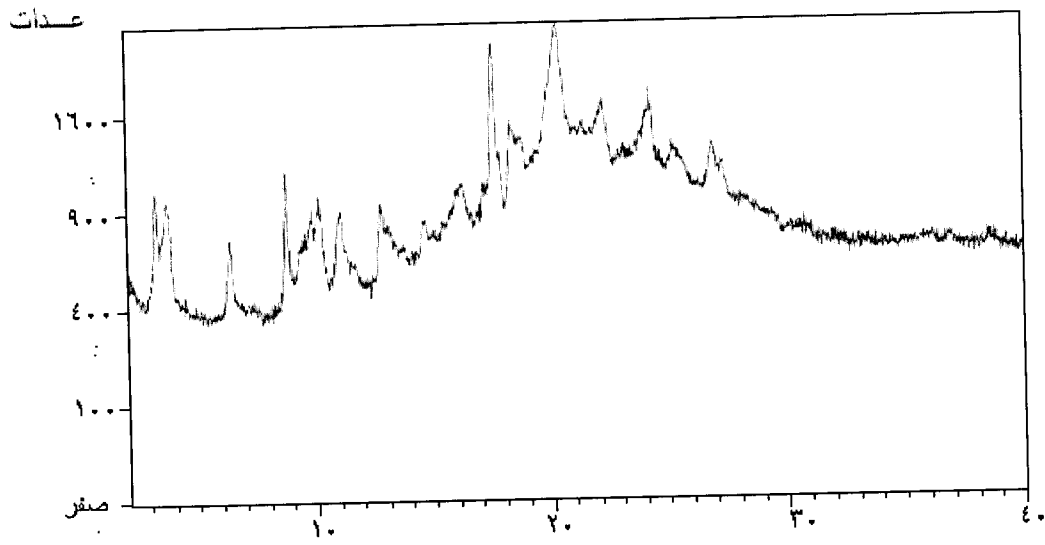
الموضع [2° ثيتا]
شكل (٥٧)



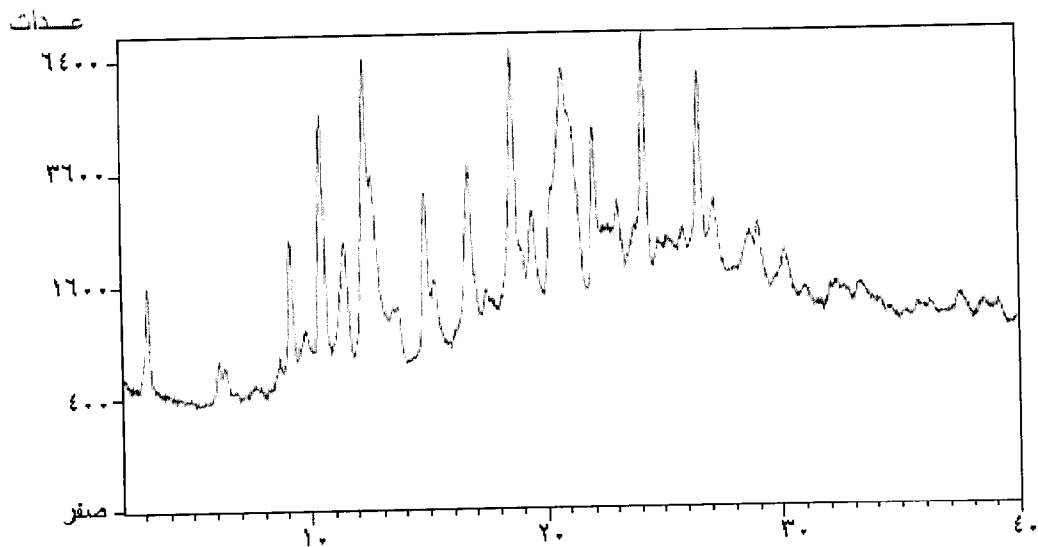
الموضع [2° ثيتا]
شكل (٥٨)



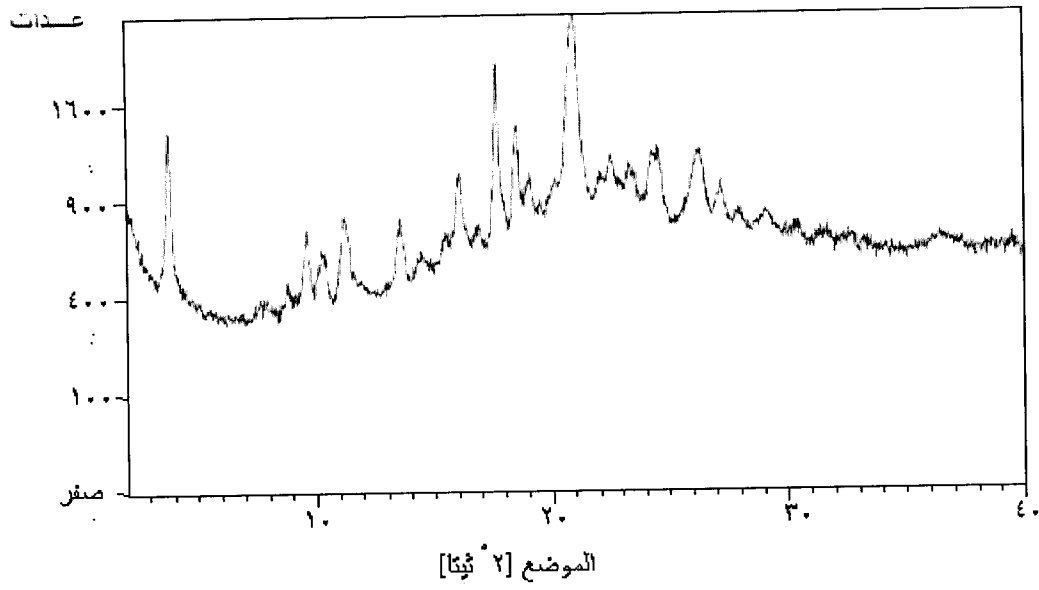




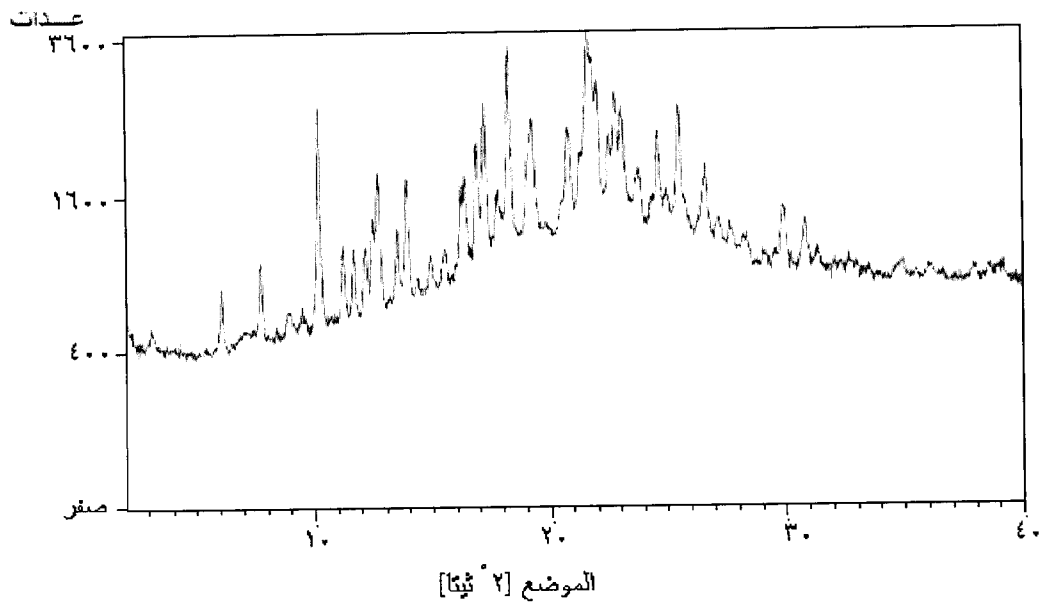
شكل (٦٣)
الموضع [2θ] فينكا



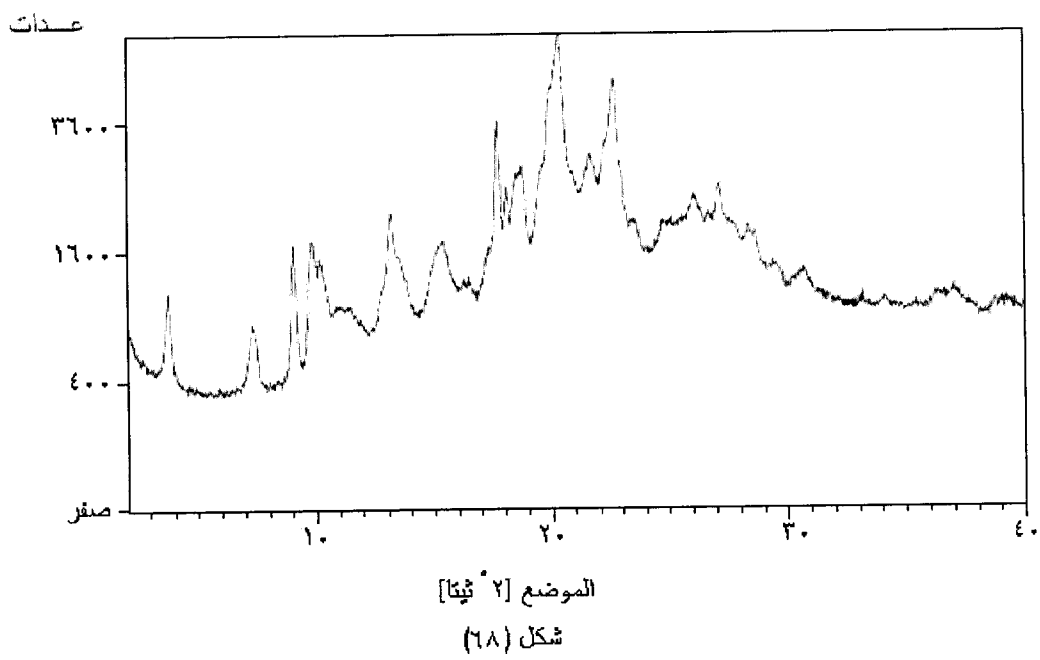
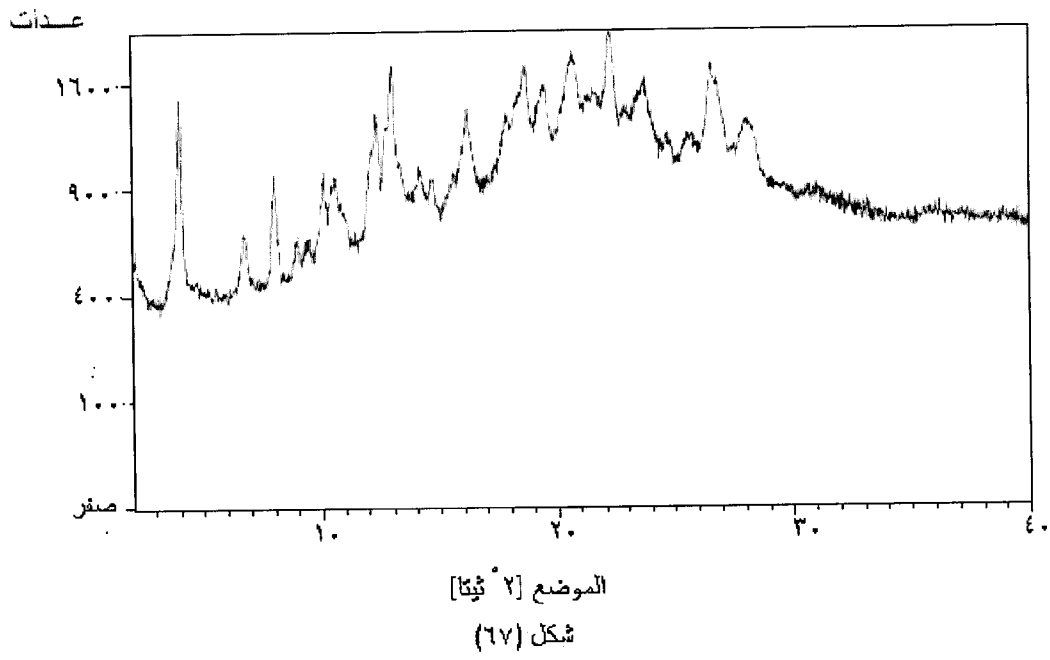
شكل (٦٤)

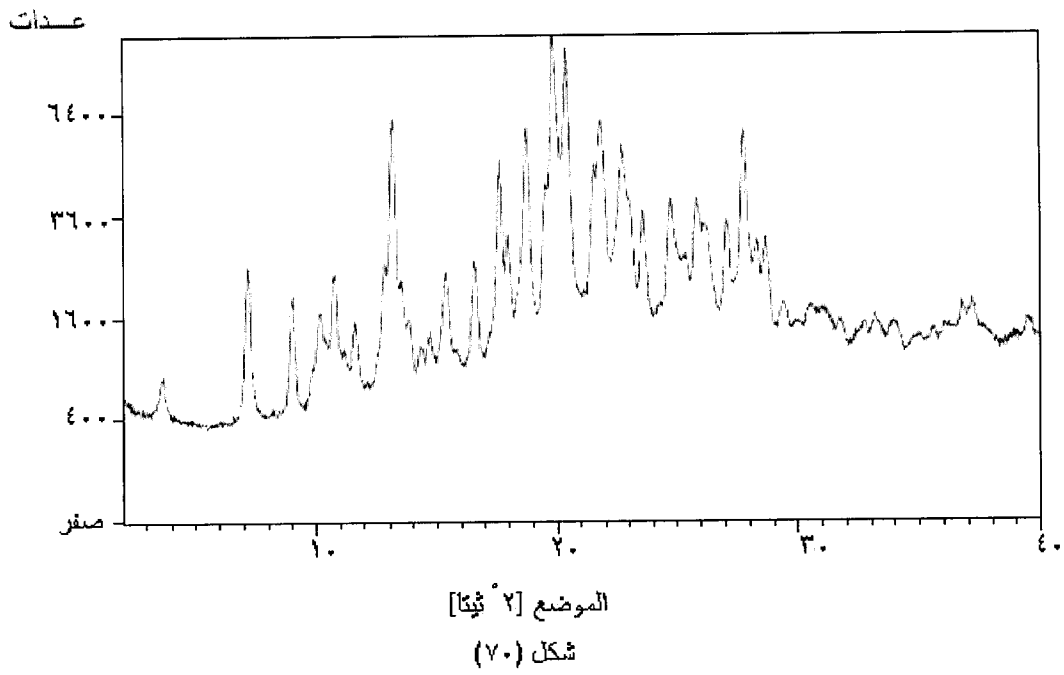
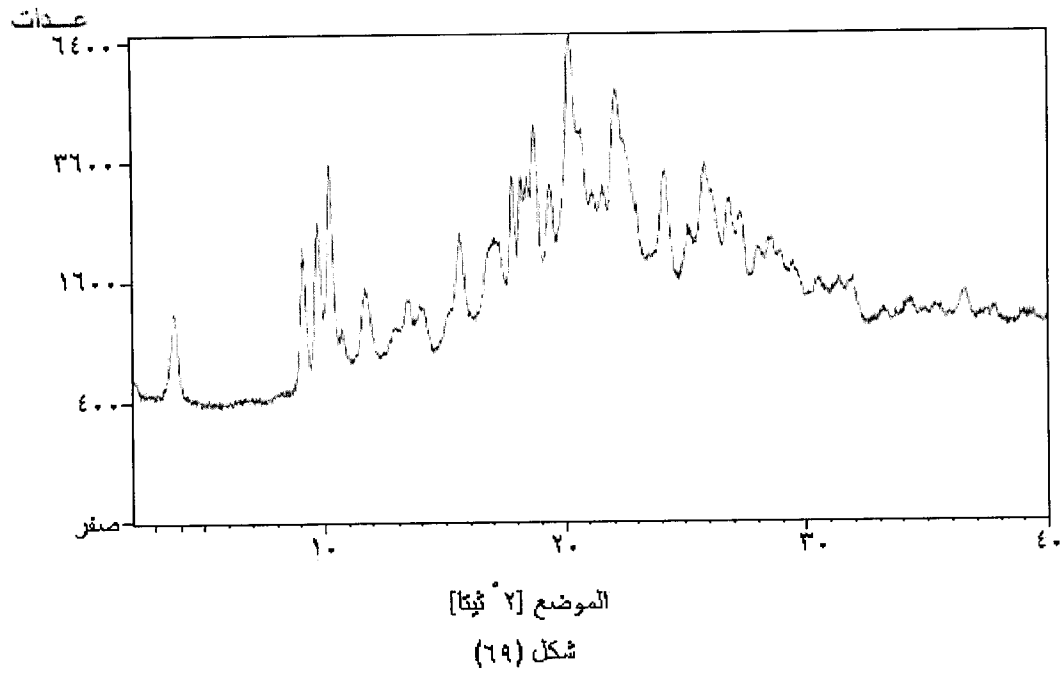


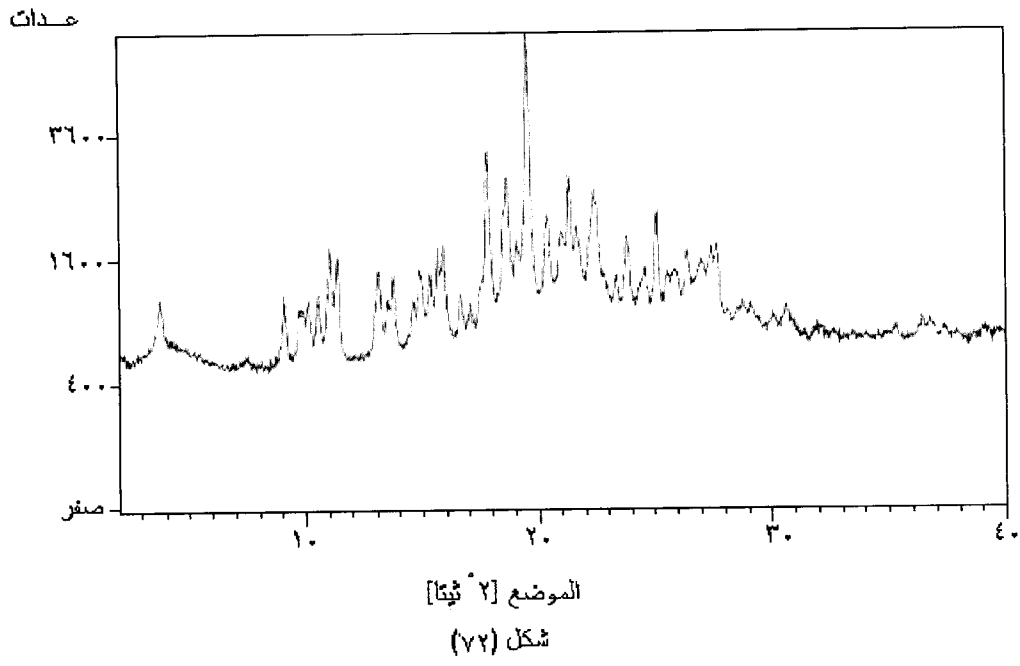
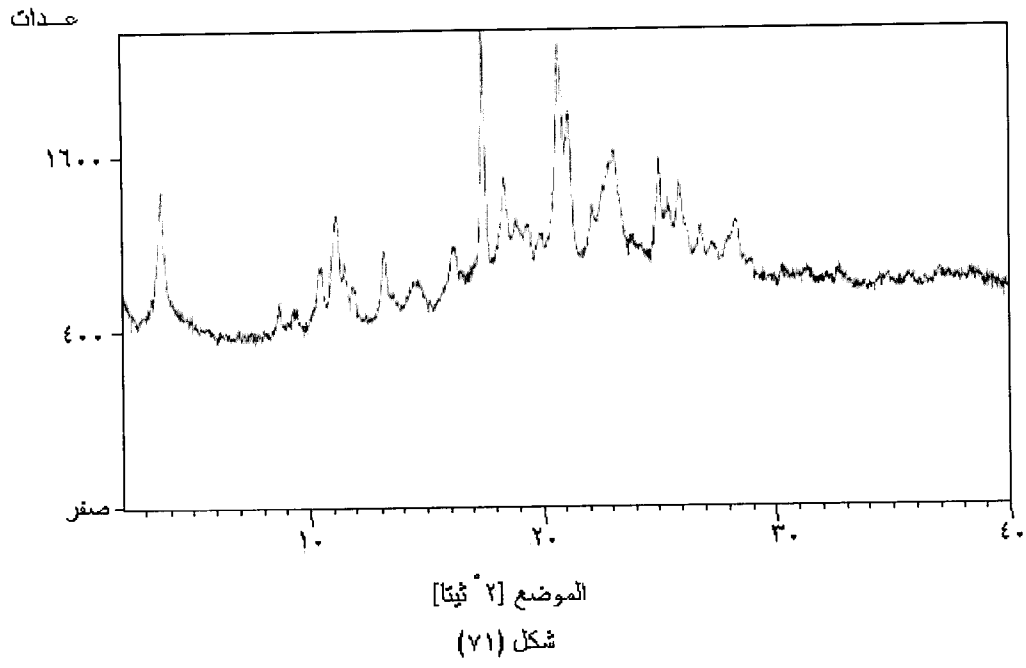
شكل (٦٥)

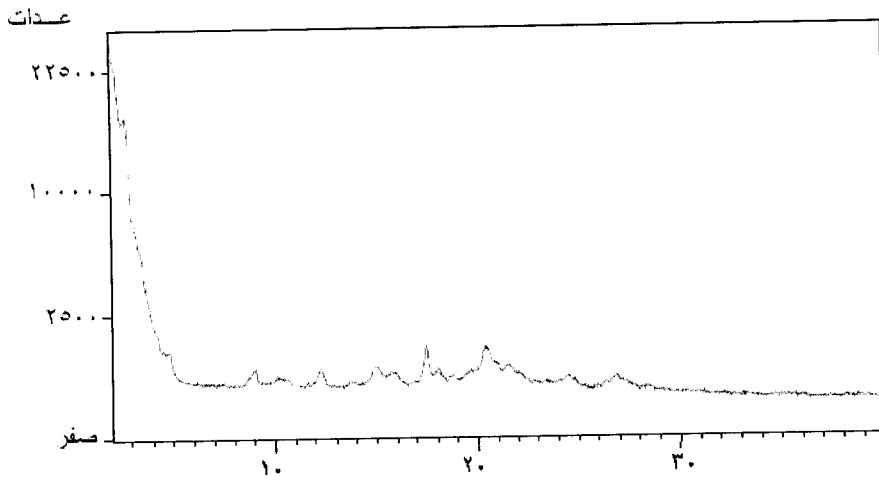


شكل (٦٦)

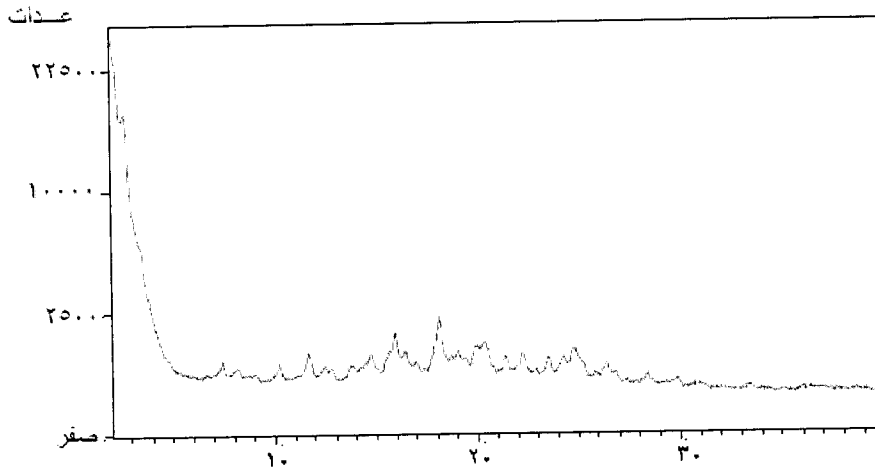




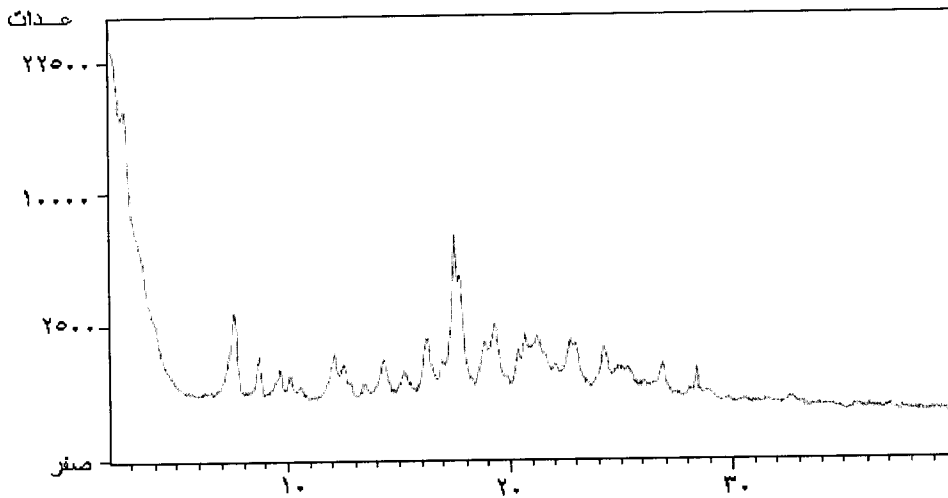




الموضع [٢° ثيتا] شكل (٧٣)

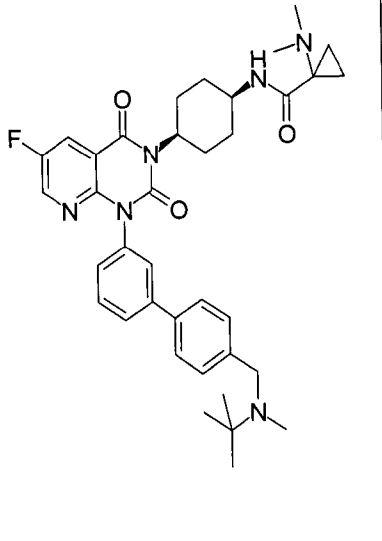
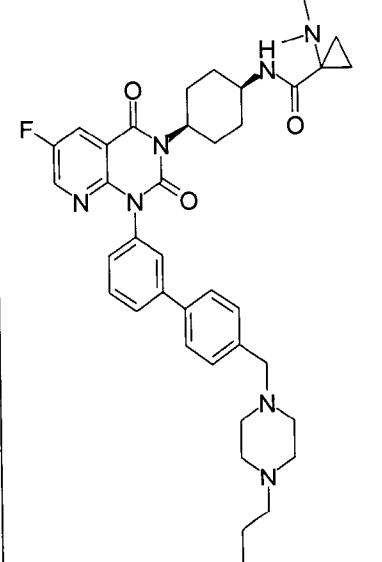


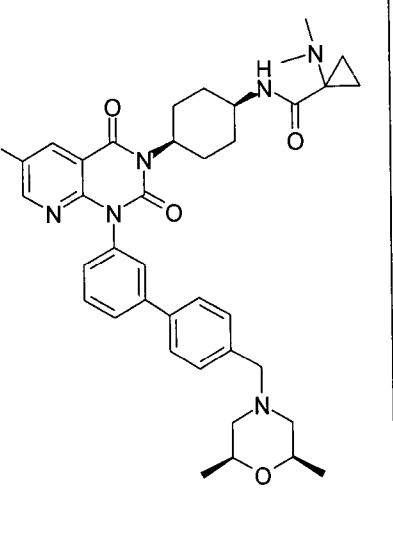
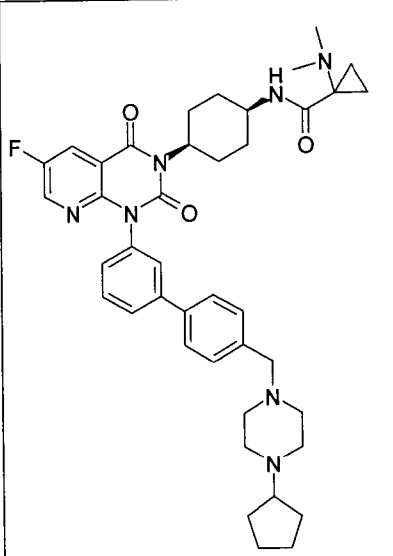
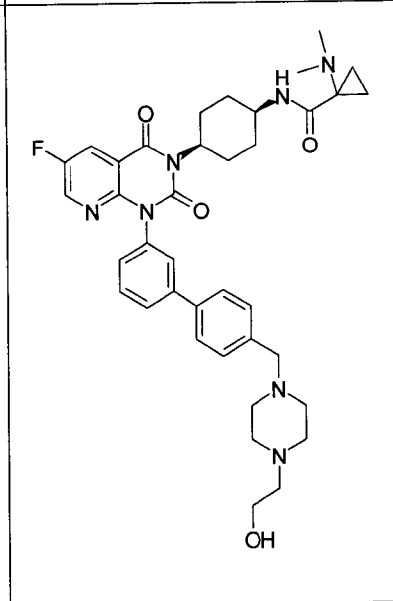
الموضع [٢° ثيتا] شكل (٧٤)

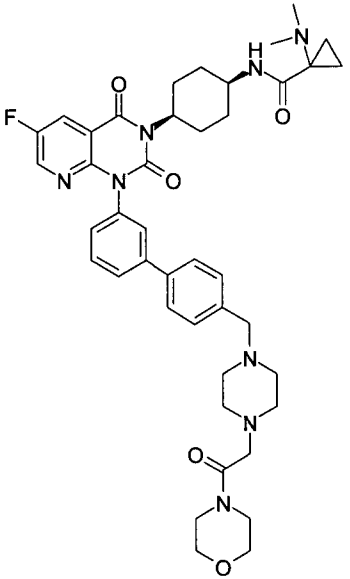
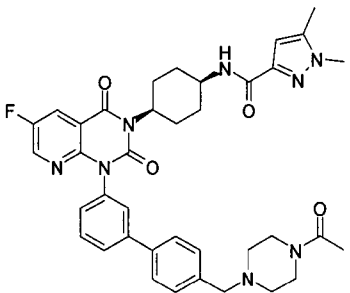
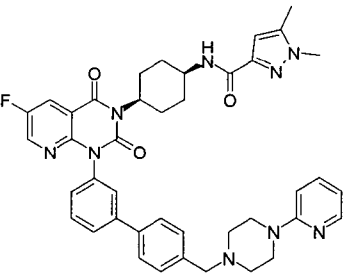


الموضع [٢° ثيتا] شكل (٧٥)

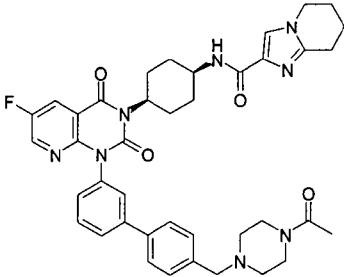
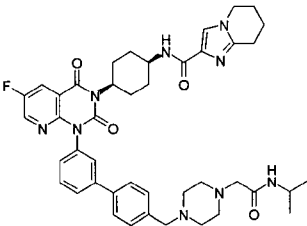
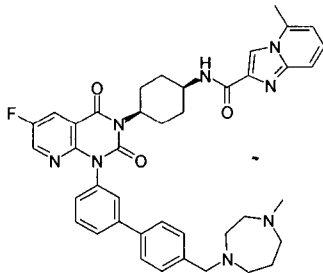
الجدول ٥

M+ H	NMR	اسم المركب	الصيغة	مثال رقم
641	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.23 - 9.05 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 3.1, 7.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 4H), 7.68 - 7.61 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.24 - 3.65 (m, 10H), 2.60 - 2.53 (m, 4H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 3H), 1.48 - 1.42 (m, 9H), 1.42 - 1.29 (m, 4H). Other resonances obscured by water peak.	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[1-(4'-{ <i>tert</i> -butyl (methyl)amino]methyl} biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1-(dimethylamino)cyclopropanecarboxamide		207
682	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.16 - 2.91 (m, 6H), 2.84 - 2.64 (m, 6H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.69 - 1.29 (m, 10H), 0.90 (t, J = 8.1 Hz, 4H). Other resonances obscured by DMSO peak.	1-(dimethylamino)- <i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-{4'-[4-propylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide		208

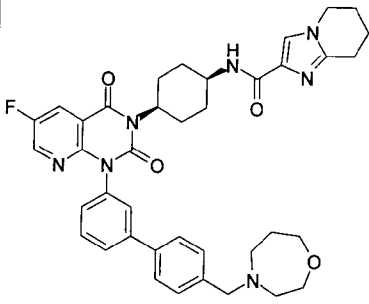
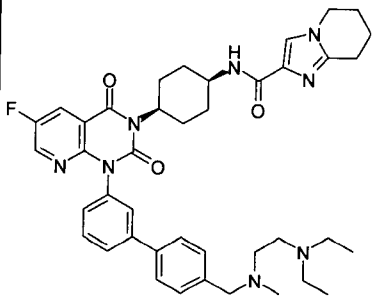
669	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 - 8.57 (m, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 3H), 7.68 - 7.57 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 2H), 3.43 - 3.24 (m, 10H), 2.80 - 2.54 (m, 4H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.64 - 1.45 (m, 2H), 1.42 - 1.17 (m, 2H), 1.18 - 0.98 (m, 10H). Resonances partially obscured by DMSO peak.</p>	<p>1-(dimethylamino)-N-{cis-4-[1-(4'-{(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide</p>		209
708	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 3.1, 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 3.20 - 2.95 (m, 4H), 2.83 - 2.64 (m, 4H), 2.05 - 1.88 (m, 4H), 1.75 - 1.29 (m, 15H). Other resonances obscured by DMSO peak.</p>	<p>N-{cis-4-[1-{4'-[(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1-(dimethylamino)cyclopropanecarboxamide</p>		210
684	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.09 - 3.47 (m, 10H), 3.20 - 3.10 (m, 4H), 2.77 - 2.62 (m, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.63 - 1.47 (m, 5H), 1.47 - 1.24 (m, 5H). Other resonances obscured by DMSO peak.</p>	<p>1-(dimethylamino)-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide</p>		211

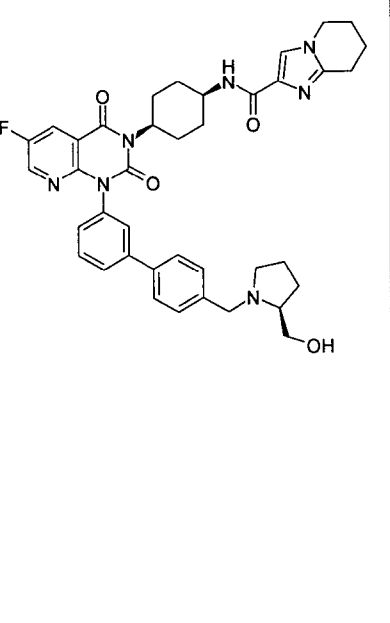
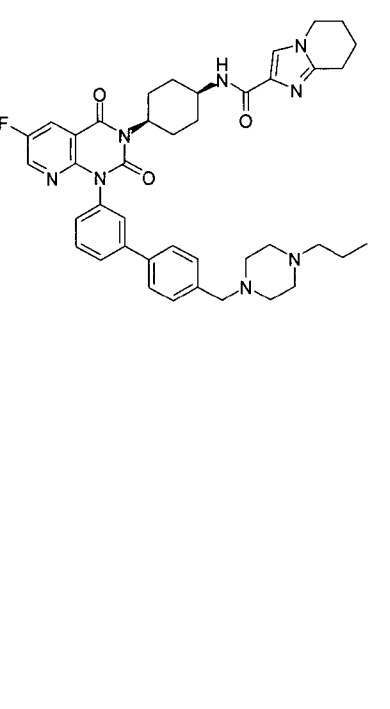
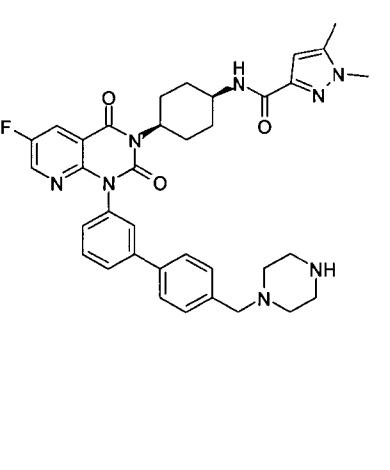
767	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.29 - 2.94 (m, 8H), 2.82 - 2.73 (m, 5H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.63 - 1.40 (m, 8H). Other resonances obscured by DMSO peak.</p>	<p>1-(dimethylamino)-<i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-(4'-{[4-(2-morpholin-4-yl)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl)methyl}biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3(2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide</p>		212
693	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 - 3.36 (m, 6H), 3.11 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 4H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-{4'-[4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3(2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1<i>H</i>-pyrazole-3-carboxamide</p>		213
728	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 4H), 7.68 - 7.60 (m, 4H), 7.43 (dd, J = 8.3, 0.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49 - 3.39 (m,</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-{4'-[4-pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)methyl}biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3(2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1<i>H</i>-pyrazole-3-carboxamide</p>		214

	2H), 3.18 - 3.08 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 4H).			
719	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 5H), 3.16 - 3.06 (m, 4H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 4H), 1.70 - 1.50 (m, 12H).	N-{cis-4-[1-{4'-[(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide		215
736	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.85 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.99 - 2.98 (m, 15H), 2.93 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 4H).	N-{cis-4-[1-[4'-((4-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl)methyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide		216
654	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 4H), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 4H).	N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide		217

719	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 1H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 5H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 4H). Remaining protons obscured by solvent peaks.</p>	<p>N-{cis-4-[1-{4'-[(4-acetyl)piperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide</p>		218
776	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.11 - 2.88 (m, 6H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 6H). Remaining protons obscured by solvent peaks.</p>	<p>N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-({4-[2-(isopropylamino)-2-oxoethyl]piperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide</p>		219
715	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.45 - 8.40 (m, 1H), 8.36 - 8.33 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 4.88 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 2.84 - 2.82 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m,</p>	<p>N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}-5-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide</p>		220

	5H), 2.14 - 2.01 (m, 4H), 1.77 - 1.65 (m, 4H). Remaining protons obscured by solvent peaks.			
745	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.83 - 2.99 (m, 11H), 2.92 - 2.89 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.07 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 6H), 1.71 - 1.52 (m, 10H).	N-{cis-4-[1-{4'-(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)methyl}biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide		221
735	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 3H), 7.64 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.16 - 2.12 (m, 2H), 2.06 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 4H), 1.70 - 1.58 (m, 4H). Remaining protons obscured by solvent peaks.	N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{4-(2-hydroxyethyl)-1,4-diazepan-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide		222
759	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.72 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H).	N-{cis-4-[1-[4'-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl) biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide		223

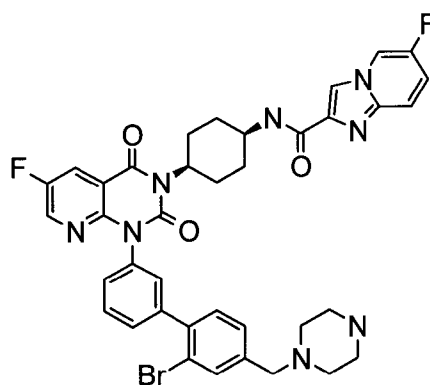
	4.09 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 8H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.25 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 6H), 1.72 - 1.57 (m, 6H), 1.45 - 1.37 (m, 2H). Remaining protons obscured by solvent peaks.			
692	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 4H), 7.66 - 7.62 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 4H), 2.90 - 2.86 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.08 - 2.02 (m, 4H), 1.95 - 1.84 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 4H). Remaining protons obscured by solvent peaks.	N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide		224
721	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 3H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 4H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 4H), 1.20 (t, J = 6.5 Hz, 6H). Remaining resonances obscured by solvent.	N-{cis-4-[1-(4'-{[2-(diethylamino)ethyl](methyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide		225

<p>692</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 3H), 7.66 - 7.62 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 3H), 3.62 - 3.59 (m, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.16 - 1.58 (m, 14H). Remaining protons obscured by solvent peaks.</p>	<p>N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide</p>		<p>226</p>
<p>719</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 6H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.06 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.57 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H). Remaining protons obscured by solvent peaks.</p>	<p>N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-{4'-[(4-propylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide</p>		<p>227</p>
<p>651</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.04 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (s, 4H), 3.33 (s, 4H), 2.73 - 2.61 (m, 2H),</p>	<p>N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide</p>		<p>228</p>

2.22 (s, 3H), 2.04 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 4H).			
---	--	--	--

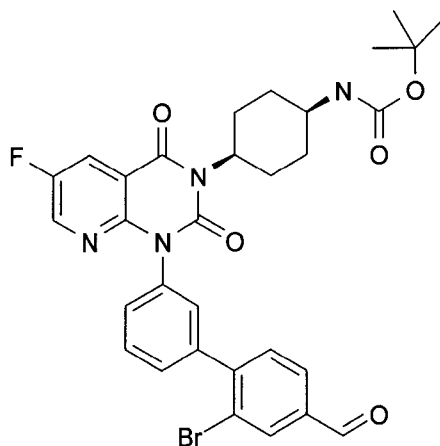
مثال رقم ٢٢٩

N-{cis-4-[1-[2'-Bromo-4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



: الخطوة (أ)

tert-Butyl{cis-4-[1-(2'-bromo-4'-formylbiphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate



١٠

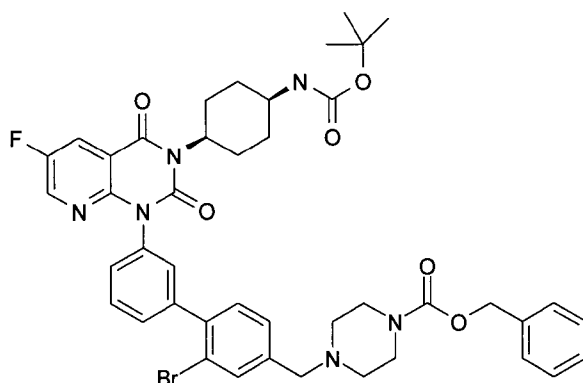
إلى محلول من palladium acetate (٠.٠٣٥ جرام، ٠.١٦ مل مول) مذابا في acetonitrile (١٠ مل) تمت إضافته : 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (٠.١٢٧ جرام، ٠.٣١ مل مول)، وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة، على مدار ١٠ دقائق في جو من nitrogen. إلى المحلول الناتج تمت إضافته potassium carbonate (١.٢٨٦ جرام، ٩.٣٠ مل مول) وتمت إذابته في ماء (٢ مل)، ثم تبع ذلك 3,4-dibromobenzaldehyde (٠.٨١٨ جرام، ٣.١٠ مل مول) و :

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(١.٨ جرام، ٣.١٠ مل مول) وتم تسخين الخليط الناتج إلى ٧٠ درجة مئوية لمدة ساعتين أخرتين. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام ethyl acetate (١٥ مل)، وتم غسلها باستخدام محلول ملحي مشبع (١٠ مل). تم تجفيف الطبقة العضوية على sodium sulphate. تمت تنقية المنتج الخام بكمروماتوجراف هلام silica، تدرج التصفية التتابعية ٣٠ إلى ٥٠% ethyl acetate في isohexane لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة لزجة صفراء (٠.٦٠ جرام). [B-M درجة مئوية + ((MultiMode+ ٥٣٩/٥٣٧=

الخطوة (ب) : ١٥

Benzyl-4-({2-bromo-3'-[3-{cis-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl} methyl)piperazine-1-carboxylate

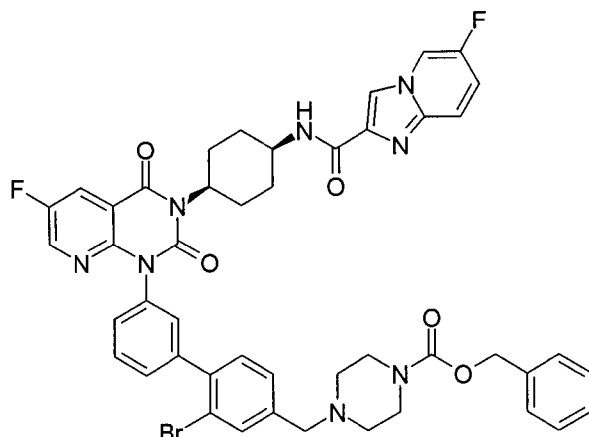


tert-Butyl{cis-4-[1-(2'-bromo-4'-formylbiphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

(٠.٦ جرام، ٠.٩٤ مل مول) و benzyl 1-piperazine carboxylate (٢٢٨مجم، ١.٠٤ مل مول) تم تقليبهم في DCM (٢٠ مل) لمدة ٣٠ دقيقة ثم sodium triacetoxyborohydride (٠.٢٥٩ جرام، ١.٢٢ مل مول) تمت إضافته وتم تقليب الخليط لمدة ٤ ساعات. ماء تمت إضافته وتم تقليب الخليط لمدة ١٥ ساعة أخرى. تم فصل الأطوار. وتم بالإضافة إلى ذلك استخلاص الطور المائي باستخدام DCM والأطوار العضوية المجمعة تم تجفيفها (Na₂SO₄) وتم التركيز في حيز من الفراغ. تمت تنقية المنتج الخام بـكروماتوجراف هلام silica، تدرج التصفية التتابعية ٤٠ إلى ٦٠٪ ethyl acetate في iso-hexane. تم تبخير الأجزاء النقية إلى الجفاف لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة لزجة لا لون لها (٠.٦٠ جرام). [B-M درجة مئوية = ٧٤٣/٧٤١] (Multimode+

: الخطوة (ج)

Benzyl-4-({2-bromo-3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbamoyl]amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}methyl)piperazine-1-carboxylate



Benzyl-4-({2-bromo-3'-[3-{cis-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl}methyl) piperazine-1-carboxylate

٥ (٠.٦ جرام، ٠.٧١ مل مول) تم تقليبها في حمض formic (١٦.٦٧ مل) (٤٣٤.٥٤ مل مول) لمدة ٥ ساعات. تم تخفيف المحلول باستخدام methanol (٢٠ مل) وتم التبخير في حيز من الفراغ. تم أخذ المادة المتبقية في محلول sodium bicarbonate المائية المشبعة واستخلاصه باستخدام ethyl acetate. تم تجفيف المستخلصات المجمعة على sodium sulphate، وتم الترشيح والتبخير لتوفير مادة لزجة لالون لها. (٠.٣٣ جرام). تمت إذابة ذلك في acetonitrile (٥ مل) في درجة حرارة الغرفة باستخدام 6-fluoro-imidazole[1,2a]pyridine-2-carboxylic acid (٠.٠٩٨ جرام، ٠.٥٤ مل مول) و Triethylamine (٠.٤١٢ مل) (٢.٩٦ مل مول).

١٥ (٠.٣٧٦ مل) (٠.٥٩ مل مول) تمت إضافته بالتقطيط على ٥ دقائق. تم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٥ دقيقة ثم تم التركيز وتم التقليب مع الماء. تم ترشيح المادة الصلبة وتجفيفها في حيز من الفراغ. تمت تنقية المنتج الخام بكروماتوجراف هلام silica، تدرج التصفية التتابعية ٢٠ إلى ٥٠٪

ethyl acetate في isohexane ثم بواسطة HPLC Symmetry الطور العكسي C8 (عمود ١٩ ملم x ٥٠% ملم) والتصفية التتابعية باستخدام TFA/MeOH ٥٥% من تدرج عضوي متعادل لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي (١٣٠ مجم). (MultiMode+ ٩٠٥/٩٠٣+=[M+H]

الخطوة (د) :

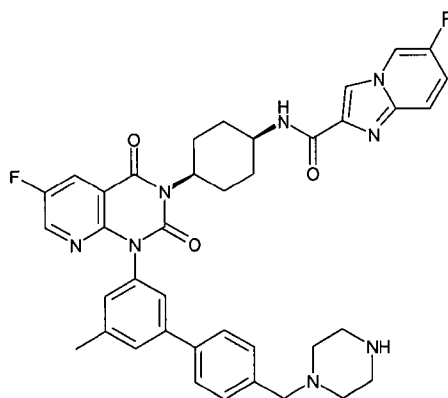
N-{cis-4-[1-[2'-Bromo-4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

Benzyl-4-({2-bromo-3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]biphenyl-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate

(٨٠مجم، ٠.٠٩ مل مول) في حمض hydrochloric (٥مولار، ٥مل) (٢٥.٠٠ مل مول) تم تسخينها إلى ٨٠ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات. تم تبريد المحلول وتم التركيز في حيز من الفراغ

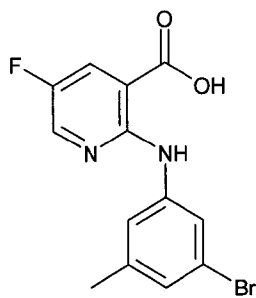
لترك المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة (٧٠ مجم). (MultiMode+ ٧٦٩+=[M+H]

6-Fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[5-methyl-4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



٥ الخطوة (أ) :

2-[(3-Bromo-5-methylphenyl)amino]-5-fluoronicotinic acid

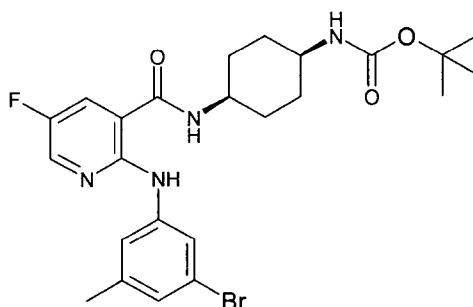


تم تحضير المنتج من 2-chloro-5-fluoronicotinic acid (٨.٦٥ جرام، ٤٩.٢٩ مل مول) و 3-bromo-5-methylaniline (٩.١٧ جرام، ٤٩.٢٩ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٤٦ الخطوة ١٠ (أ) لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة صلبة بنية غامقة (١٠.٥٠ جرام).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.9$, 3.2 Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.30 (s, 3H).

الخطوة (ب) :

tert-Butyl- $\{$ cis-4- $\{$ (2- $\{$ (3-bromo-5-methylphenyl)amino)-5-fluoropyridin-3-yl $\}$ carbonyl)amino $\}$ cyclohexyl $\}$ carbamate

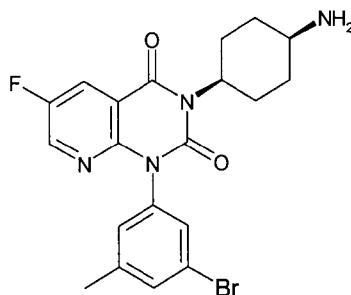


تم تحضير المنتج من acid 2- $\{$ (3-bromo-5-methylphenyl)amino $\}$ -5-fluoronicotinic و tert-butyl (cis-4-aminocyclohexyl)carbamate (٥ جرام، ١٥.٣٨ مل مول) و (٣.٣٠ جرام، ١٥.٣٨ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٤٦ الخطوة (ب) لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي (٦.٤٠ جرام).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.21 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.3$, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.90 - 1.59 (m, 8H), 1.46 (s, 9H)

الخطوة (ج) :

tert-Butyl-{ cis-4-[1-(3-bromo-5-methylphenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



٥ تم تحضير المنتج من :

tert-butyl-{ cis-4-[(2-[(3-bromo-5-methylphenyl)amino]-5-fluoropyridin-3-yl)
carbonyl)amino]cyclohexyl} carbamate

(٦.٤ جرام، ١٢.٢٧ مل مول) و 1,1'-carbonyldiimidazole (٣.٩٨ جرام، ٢٤.٥٥ مل مول)

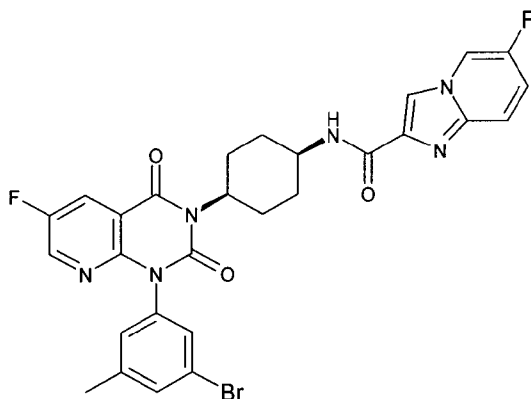
بواسطة طريقة مثال رقم ٢٤٦ الخطوة (ج)، مع التسخين إلى ٧٠ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة،

١٠ لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة صلبة بيضاء (٥.٠٠ جرام).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 7.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.73 (t, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)

الخطوة (د) :

3-(cis-4-Aminocyclohexyl)-1-(3-bromo-5-methylphenyl)-6-fluoropyrido[2,3-d]
pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



hydrogen chloride (٤ مولار في dioxane ، ١٠ مل) ٤٠.٠٠٠ مل مول) تمت إضافته إلى محلول
من:

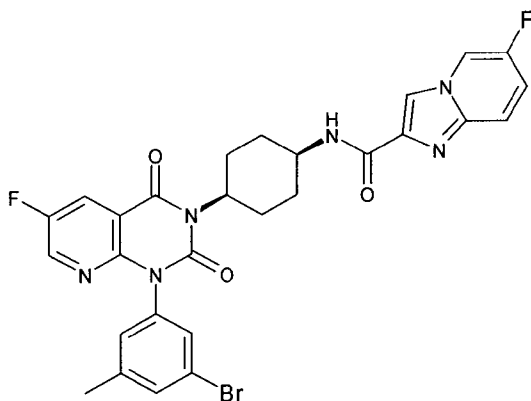
tert-butyl-{cis-4-[1-(3-bromo-5-methylphenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(١٠٠ جرام، ١.٠٨٣ مل مول) في dioxane (٤٠ مل) وتم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٢ ساعة. تم
تبخير المذيب وتجفيف المادة المترسبة لإنتاج المركب الوارد في العنوان الفرعي كملح
hydrochloride لمذيب dioxane (٠.٩٨٠ جرام).

. 1H NMR (300 MHz، DMSO) δ 8.61 (d، J = 2.9 Hz، 1H)، 8.29 (dd، J = 7.7، 3.1 Hz،
1H)، 7.97 (s، 3H)، 7.52 (s، 1H)، 7.46 (s، 1H)، 7.24 (s، 1H)، 4.77 (t، J = 16.1 Hz، 1H)،
3.42 - 3.36 (m، 1H)، 2.60 - 2.53 (m، 2H)، 2.36 (s، 3H)، 1.99 - 1.57 (m، 6H).

الخطوة (هـ) :

N-{cis-4-[1-(3-Bromo-5-methylphenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



٥ تم تحضير المنتج من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-(3-bromo-5-methylphenyl)-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

6-fluoro-imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٠.٩٨ جرام، ٢.٠٣ مل مول) و

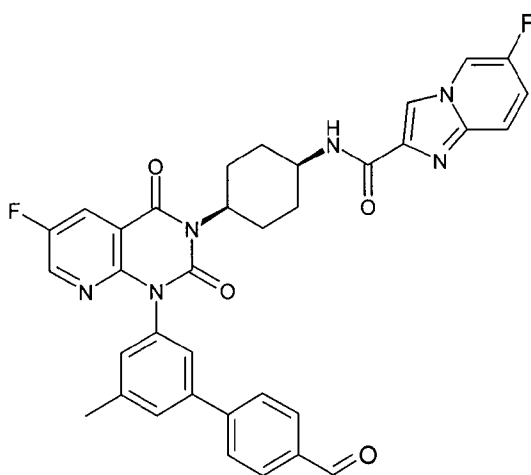
(٠.٤٣٨ جرام، ٢.٤٣ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٤٦ الخطوة (ب) لتوفير المركب الوارد

١٠ في العنوان الفرعي كمادة صلبة مائلة للبياض (٠.٩٧ جرام).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.80 (dd, $J = 3.8, 2.5$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 10.0, 5.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.3, 5$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.85 (t, $J = 17.9$ Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.78 & 1.59 (m, 4H)

الخطوة (و) :

6-Fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formyl-5-methylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تحضير المنتج من :

N-{cis-4-[1-(3-bromo-5-methylphenyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

٠.٨٩٧ جرام، ١.٤٧ مل مول) و 4-formylbenzeneboronic acid (٠.٣٣١ جرام، ٢.٢١ مل

١٠ مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٧١ الخطوة (ب) ولكن مع التسخين عند ٨٠ درجة مئوية على مدار

الليل لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة صلبة لونها بييج (١.٠ جرام).

1 H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 4.2, 2.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J 2.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 - 7.63 (m, 4H), 7.44 (dd, J = 18.3, 2.3 Hz, 1H),

7.29 (s, 1H), 4.95 - (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H),
2.07 - 1.94 (m, 2H), - 1.56 (m, 4H).

الخطوة (ز) :

6-Fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[5-methyl-4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-
dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-
2-carboxamide

6-Fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formyl-5-methylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-
dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-
carboxamide

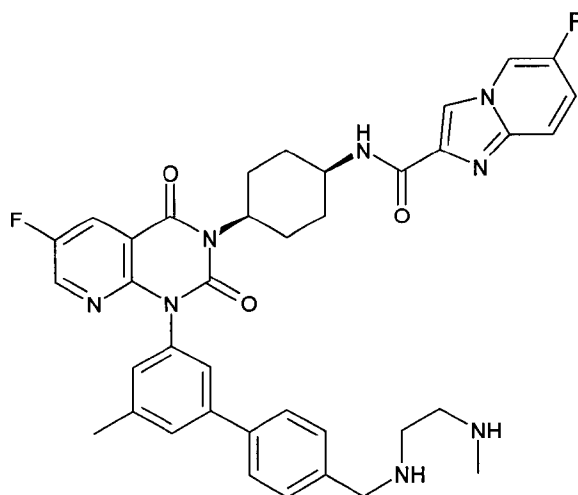
١٠ (٠.٥ جرام، ٠.٧٩ مل مول) و tert-butyl 1-piperazinecarboxylate (٠.١٧٦ جرام، ٠.٩٥ مل مول) تمت تقلبيهما معا في DCM (١٥ مل) و acetic acid (٠.٠٤٧ جرام، ٠.٧٩ مل مول) لمدة ساعة. إلى ذلك تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (٠.٢٥٠ جرام، ١.١٨ مل مول) ثم تم تقليب الخليط لمدة ١٦ ساعة ثم صب على ماء واستخلصه باستخدام DCM (٢ x ٢٠ مل). تم تجميع نواتج الاستخلاص وتم تبخيره إلى الجفاف. تمت تنقية المنتج الخام بكماتوجراف هلام silica، تدرج التصفية التتابعية ٣ إلى ٦٪ methanol في DCM. تمت إذابة هذا المنتج في dioxane (١٠ مل) و hydrogen chloride (٤ مولار في dioxane، ٥ مل) (٢٠.٠٠٠ مل مول) تمت إضافته. تم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعتين، تم تبخير المذيب وتمت تنقية المنتج الخام باستخدام HPLC التحضيري على عمود Sunfire باستخدام ٧٥-٥٠٪ تدرج من مكافئ ٠.١٪ trifluoroacetic acid في acetonitrile كمادة للتصفية التتابعية. الأجزاء المحتوية على المركب

المطلوب تم تبخيرها إلى الجفاف لتوفير المركب الوارد في العنوان كملح trifluoroacetic acid كمادة صلبة بيضاء (٨٠ مجم).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.80 (dd, J = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 4.94 - 4.81 (m, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.94 - 3.72 (m, 4H), 3.25 - 3.11 (m, 4H), 2.95 - 2.76 (m, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.59 (m, 4H). [M+H]⁺=705 (MultiMode+)

مثال رقم ٢٣١

6-Fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[5-methyl-4'-({[2-(methylamino)ethyl]amino}methyl) biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تحضير المنتج من :

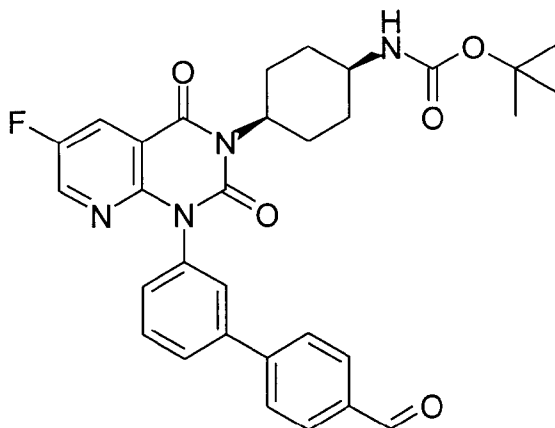
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formyl-5-methylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٥ جرام، ٠.٧٩ مل مول) و B درجة مئوية N-methylethylenediamine (٠.١٦٥ جرام، ٠.٩٥ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٣٠ الخطوة (ز) لتوفير المركب الوارد في العنوان كملح trifluoroacetic acid كمادة صلبة بيضاء (٠.٢٢٠ جرام).

H NMR (300 MHz, DMSO) 8 9.33 (s, 2H), 9.10 - 8.80 (m, 2H), 8.86 - 8.81 (m, 1H), 8.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 4H), 7.68 - 7.55 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 18.3, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.22 - 3.96 (m, 2H), 3.37 - 3.24 (m, 3H), 2.72 - 2.56 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.82 - 1.62 (m, 4H). [M+H]⁺=693 (MultiMode+)

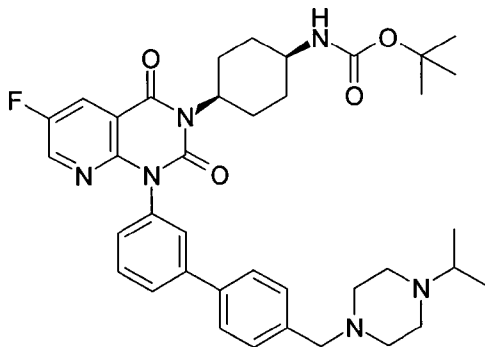
مثال رقم ٢٣٢

N-{cis-4-[6-Fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}acetamide



الخطوة (أ) :

tert-Butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تم تحضير المنتج من : ٥

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(١٠.٠٠٠ جرام، ١٧.٢٣ مل مول) و 4-formylbenzeneboronic acid (٣.٨٨ جرام، ٢٥.٨٤ مل

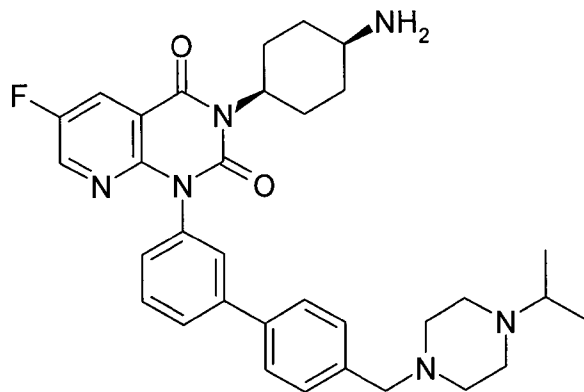
مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٧١ الخطوة (ب) لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة صلبة

١٠ صفراء شاحبة (٨.٤٤ جرام).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 4H), 7.67 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 6.53 - 6.49 (m, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 1.91 (br d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)

الخطوة (ب) :

tert-Butyl {cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2, 4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



٥ تم تحضير المنتج من :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

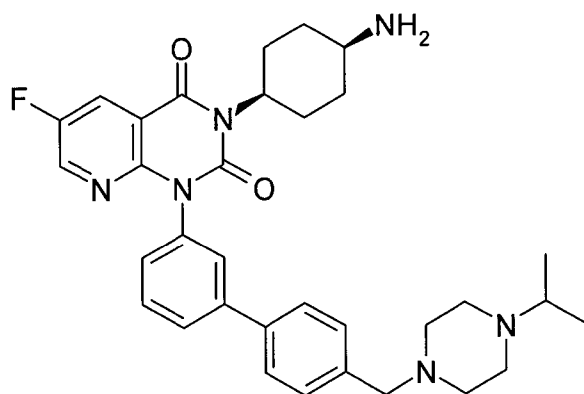
(٢.٦٠ جرام، ٤.٦٦ مل مول) و 1-isopropylpiperazine (١مل) ٦.٩٩ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٥١ لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كرسوة (٢.٥٥ جرام).

[M+H]⁺ = 671 (MultiMode⁺)

١٠

الخطوة (ج) :

3-(cis-4-Aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير المنتج من :

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

٥ (٢.٥٥ جرام، ٣.٨٠ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٣٠ الخطوة (د) لتوفير مركب العنوان الفرعي ملح trihydrochloride كمادة صلبة بيضاء (٢.٥ جرام).

[M+H]⁺=571 (MultiMode⁺)

الخطوة (د) :

N-{cis-4-[6-Fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} acetamide

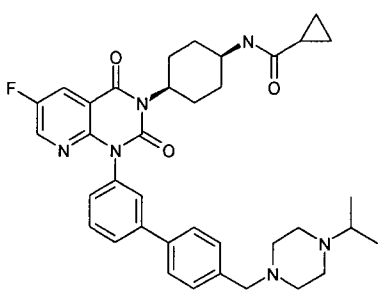
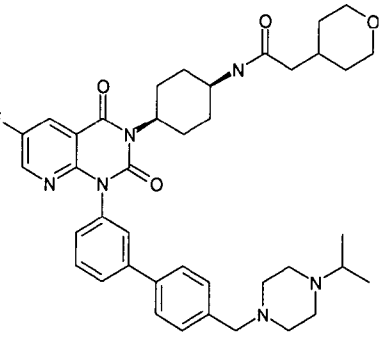
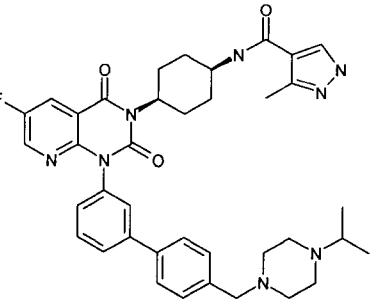
إلى محلول من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

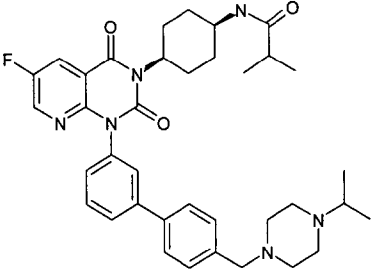
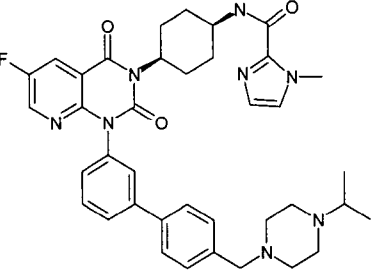
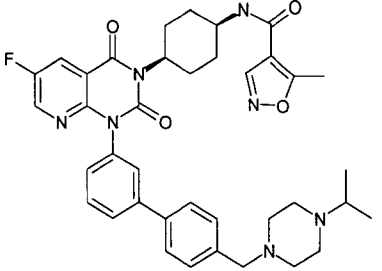
(٢٠٠ مجم، ٠.٢٩ مل مول) في acetonitrile (٥ مل) تمت إضافته acetic acid (٠.١٧ مل) (٠.٢٩ مل مول) و Triethylamine (٢٩٨ مجم، ٢.٩٤ مل مول). تم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق قبل propane phosphonic acid anhydride (١.٥٧ مولار في THF، ٠.٢ مل) (٠.٢٩ مل مول) تمت إضافته وتم تقليب الخليط في درجة حرارة الغرفة لمدة ساعتين. تم صب الخليط على sodium bicarbonate المشبعة وتم استخلاص المواد العضوية على ethyl acetate (٣x). تم تجميع مستخلصات ethyl acetate وتم التبخير لتوفير مواد متبقية تمت تنقيتها بواسطة الطور العكسي HPLC (مادة التصفية التتابعية TFA (مائي)/MeCN). تم تجميع الأجزاء المناسبة، وتم التبخير والسحق ب-ether لتوفير المركب الوارد في العنوان ملح trifluoroacetate كمادة صلبة بيضاء (١٣٢ مجم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.79 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 5H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 1.90 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 5H) δ 9.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H). [M+H]⁺=613 (MultiMode+)

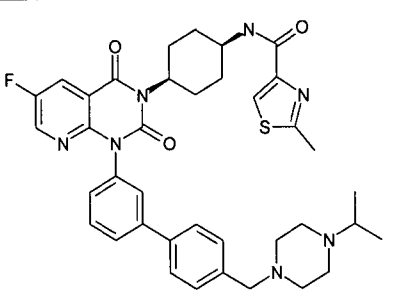
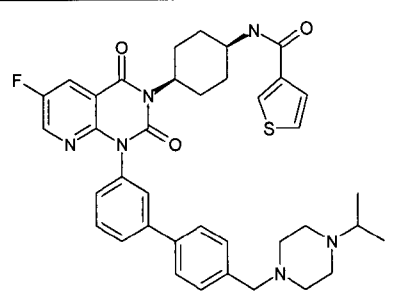
تم تحضير المركبات التالية (الجدول ٥) بنفس الطريقة الواردة للمواد الصلبة من حمض ال carboxylic المناسب باستخدام الطرق المذكورة أعلاه في المثال ٢٣٢ الخطوة (د)

639	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (td, J = 5.2, 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 3H), 7.60 (td, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 7.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 9H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 2H), 1.93 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.72 (dd, J = 5.3, 2.7 Hz, 1H), 1.61 - 1.51 (m, 4H), 1.25 (dd, J = 6.5, 2.4 Hz, 6H), 0.70 - 0.65 (m, 2H), 0.61 - 0.57 (m, 2H).	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-{4'-(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide		233
697	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 3H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 6H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.24 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93 - 1.86 (m, 4H), 1.56 - 1.49 (m, 7H), 1.26 - 1.13 (m, 11H).	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-{4'-(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-2-(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)acetamide		234
679	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.75 (m, 8H), 3.50 - 3.36 (m, 2H), 3.16 -	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-{4'-(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-3-methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide		235

	3.02 (m, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 6H).			
667	¹ H NMR (400 MHz, 90°C, MeOH) δ 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 1H), 4.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.44 (septet, J = 6.5 Hz, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 6H), 2.86 (s, 4H), 2.75 - 2.58 (m, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.78 - 1.54 (m, 9H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}cyclopentanecarboxamide		236
696	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (dtd, J = 7.9, 1.3, 0.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 3H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.33 (m, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 4H), 3.95 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 6H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 4H), 1.69 - 1.51 (m, 6H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}-2-piperidin-1-ylacetamide		237

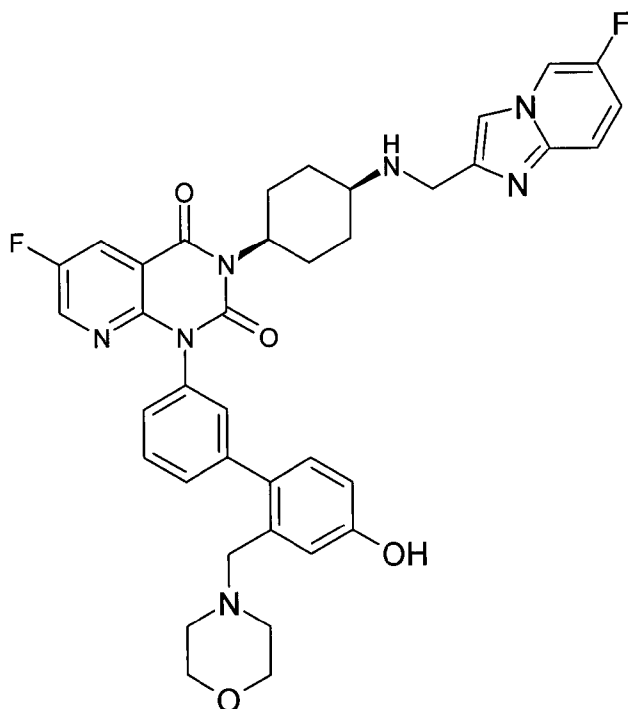
641	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (dtd, J = 7.7, 1.2, 0.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 1.92 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H). Remaining protons obscured by solvent.</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-2-methylpropanamide</p>		238
679	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 5H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.92 - 4.83 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.19 (s, 4H), 2.83 (s, 4H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 1.96 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H).</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1-methyl-1<i>H</i>-imidazole-2-carboxamide</p>		239
680	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 4.90 - 4.81 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.16 (s,</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3 (2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5-methylisoxazole-4-carboxamide</p>		240

	4H), 2.74 - 2.63 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.08 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H).			
684	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.51 - 7.47 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 8.3, 0.4 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 9H), 3.36 - 3.28 (m, 4H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.00 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 4H), 1.39 - 1.31 (m, 12H).	N ² ,N ² -diethyl-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl}biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl}cyclohexyl}glycin amide		241
690	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 5H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 9H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.08 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl}biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl}cyclohexyl]-6-methylpyridine-2-carboxamide		242
680	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 4H), 7.52 - 7.48 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.61 - 3.45 (m, 9H), 2.77 -	N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl}biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl}cyclohexyl]-5-methylisoxazole-3-carboxamide		243

	2.64 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 6H).			
696	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.69 - 7.65 (m, 3H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.61 - 3.45 (m, 9H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.09 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxamide		244
681	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 3H), 7.54 - 7.47 (m, 4H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71 - 3.45 (m, 9H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.02 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}thiophene-3-carboxamide		245

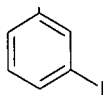
مثال رقم ٢٤٦

6-Fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



الخطوة (أ):

5-Fluoro-2-[(3-iodophenyl)amino]nicotinic acid



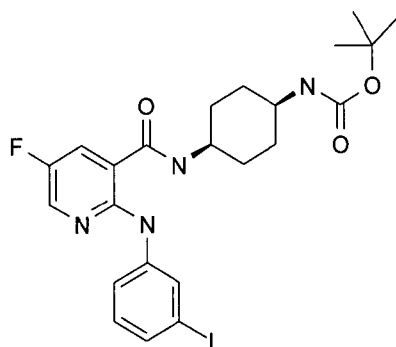
٥ إلى وعاء بسعة ٥ لتر تم فيه وضع 2-chloro-5-fluoronicotinic acid (١٣٠ جرام، ٧٤٠.٥٥ مل مول) و 3-iodoaniline (L٠٠٠٨٩ ، ٧٤٠.٥٥ مل مول) في toluene (٢.٥ لتر) لتوفير معلق بني. تم تسخين التفاعل إلى درجة الارتجاع برفق، حيث تم الحصول على المحلول. حمض Tosic (١١٣ جرام، ٥٩٢.٤٤ مل مول) تمت إضافته بعد ذلك على أجزاء على مدار ٦ ساعات. وتم بعد ذلك إيصال التفاعل إلى درجة حرارة الارتجاع لمدة ٥٤ ساعة. تم تبريد التفاعل إلى درجة حرارة الغرفة وكمية أخرى من حمض Tosic (٢١ جرام) وكمية أخرى من toluene (١ لتر) تمت إضافتها ١٠ وتم تسخين المنتج عند ١٠٥ درجة مئوية على مدار الليل. تم ترشيح المعلق الناتج. ماء (٧.٣ لتر) تمت إضافته وتم عمل ملاط منه لمدة ١٦ ساعة. وتم ترشيح ذلك وتم غسلها باستخدام ماء. تم بعد

ذلك تجفيف المادة الصلبة في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي (١٩٢) جرام).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.11 (q, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.11 (t, 2H)

٥ الخطوة (ب) :

tert-Butyl {cis-4-[(5-fluoro-2-[(3-iodophenyl)amino]pyridin-3-yl)carbonyl]amino} cyclohexyl} carbamate



5-Fluoro-2-[(3-iodophenyl)amino]nicotinic acid (١٨٧ جرام، ٥٢٢.١٩ مل مول)،

tert-butyl (cis-4-aminocyclohexyl)carbamate (١٤٠ جرام، ٦٥٢.٧٤ مل مول) ١٠

و Triethylamine (L٠.٥٢٤ ، ٣٧٥٩.٧٧ مل مول) تمت إذابته في DMF (١.٥ لتر) وتم تبريد

المحلول إلى ٥ درجة مئوية. Propane phosphonic acid anhydride ٥٠٪ في THF (L٠.٤١٦ ،

٦٥٢.٧٤ مل مول) تمت إضافته بالتقطيط، على مدار فترة زمنية تبلغ ساعة، في جو من

nitrogen. كمية أخرى من محلول Propane phosphonic acid anhydride ٥٠٪ في THF (٤٠

مل) تمت إضافته و Triethylamine (٣٠ مل). بعد ساعة أخرى عند ١٠ درجة مئوية، تم تقليب ١٥

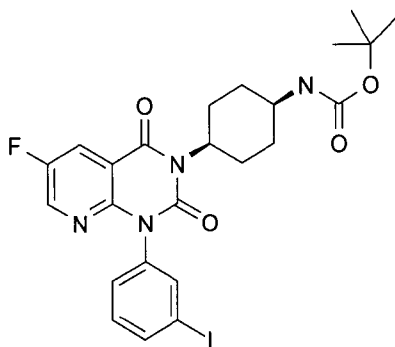
المحلول الناتج في درجة حرارة الغرفة لمدة ١٨ ساعة. تم صب المحلول على ٣٪ خليط

diethylether / ماء (٧.٥ لتر) مع التقليب على مدار الليل. تم ترشيح المادة المترسبة الناتجة وتم غسلها باستخدام ماء وتجفيفها في حيز من الفراغ. أدى ذلك إلى توفير العنوان الفرعي (٢٥٠) جرام).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.15 (q, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.30 (dt, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)

الخطوة (ج) :

tert-Butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



١٠

تم ملء وعاء سعته ١٠ لتر :

tert-butyl {cis-4-[(5-fluoro-2-[(3-iodophenyl)amino]pyridin-3-yl)carbonyl]amino]cyclohexyl} carbamate

(٢٥٠ جرام، ٤٥٠.٩٤ مل مول) في NMP (٢.٣ لتر) لتوفير محلول بني.

1,1'-carbonyldiimidazole (١٤٦ جرام، ٩٠١.٨٨ مل مول) تمت إضافته وتم تبريد المحلول إلى

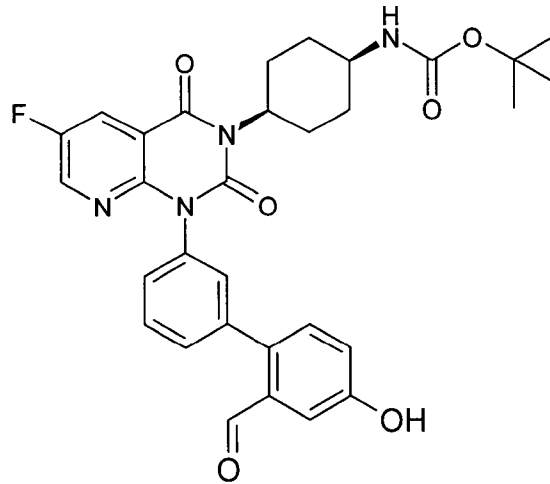
١٥

٥ درجة مئوية. sodium hydride (٣٦.١ جرام، ٩٠١.٨٨ مل مول) تمت إضافته على أجزاء على مدار ساعتين، للاحتفاظ بدرجة الحرارة الداخلية أقل من ١٠ درجة مئوية بالكامل. تم التقليب لمدة ساعة عند ١٥ درجة مئوية ثم تم صبه على ماء (٤ لتر). تم تقليب الخليط على مدار الليل في درجة حرارة الغرفة. تم بعد ذلك ترشيح المادة الصلبة وتم غسل عجينة الترشيح باستخدام ماء (٠.٥ لتر) و ٢ : ١ t-BME/iso-hexane (١ لتر). تم بعد ذلك تجفيف المنتج الصلب في حيز من الفراغ لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي (٢٥٤ جرام).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.73 (t, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.48 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)

١٠ الخطوة (د) :

tert-Butyl-*{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}* carbamate



tert-Butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

تم تحضيره من :

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(١٣.٩٠ جرام، ٢٣.٩٤ مل مول) و :

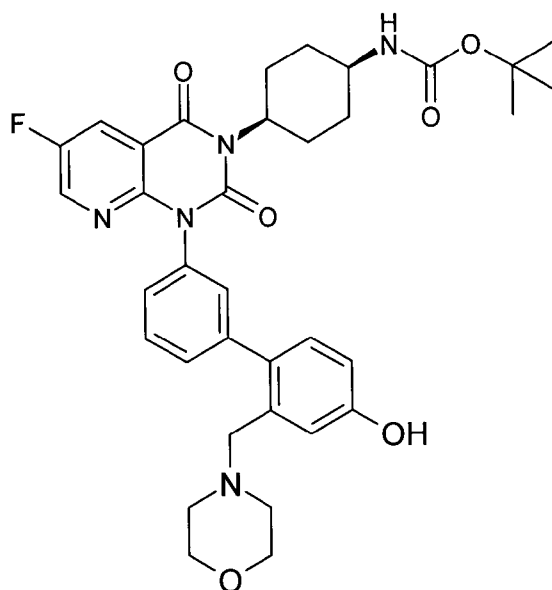
5-hydroxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyde

(٩ جرام، ٢٣.٩٤ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٢٩ الخطوة (أ)، لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي (٥ جرام).

[M-Boc]+=475 (MultiMode+)

الخطوة (هـ) :

tert-Butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



tert-Butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

(٨ جرام، ١٣.٩٢ مل مول) و morpholine (١.٤٥٧ مل) (١٦.٧١ مل مول) تمت إذابته في DCM

(١٠٠ مل) عند ٢٥ درجة مئوية وتم السماح بتقليب المحلول لمدة ساعة. ٥

sodium triacetoxyborohydride (٤.٤٣ جرام، ٢٠.٨٨ مل مول) تمت إضافته بعد ذلك على

مدار ١٠ دقائق في الهواء. تم تقليب المعلق الناتج لمدة ساعتين ثم تم إخماده بواسطة إضافة ماء

(٢٠٠ مل) وتم فصل الطبقة العضوية، تم التخفيف باستخدام كمية منخفضة من methanol (٢٠

مل)، وتم التجفيف (sodium sulphate) وتم التركيز لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة

١٠ صلبة بنية (٨.٦ جرام).

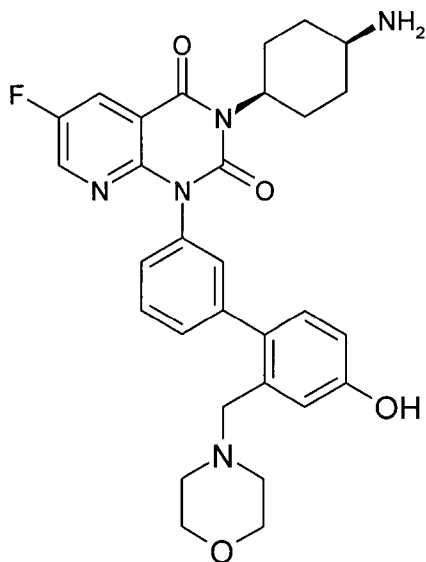
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz,

1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.18 (m,

2H), 7.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 5.52 - 5.34 (m, 1H),
5.06 - 4.91 (m, 2H), 3.93

الخطوة (و) :

tert-Butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-
dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



محلول من :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-
dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

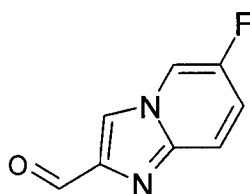
١٠ (١.٥ جرام، ٢.٣٢ مل مول) في حمض formic (٨.٣٣ مل) (٢١٧.٢٧ مل مول) تم تقليبه في درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات. تم تخفيف المحلول باستخدام methanol (٢٠ مل) وتم التبخير في حيز من الفراغ. تم أخذ المادة المتبقية في محلول sodium bicarbonate المائية المشبعة واستخلصه باستخدام ethyl acetate. تم تجميع المواد المستخلصة تجفيفها على

sodium sulphate، وتم الترشيح وتم التبخير لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كمادة رغوية لالون لها (٠.٨١ جرام).

[M+H]⁺=546 (Multimode+)

الخطوة (ز):

6-Fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde



Manganese(IV) oxide (١.٩٩٠ مل) (١٥.٠٣ مل مول) تمت إضافته على أجزاء :

(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) methanol (١.٧٩ جرام، ١٠.٧٧ مل مول) في DCM

(١٠٨ مل) عند ٢٥ درجة مئوية على مدار ٥ دقائق في جو من nitrogen. تم تقليب المعلق الناتج

عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. عامل الأكسدة الصلب تم ترشيحه وتم تركيز ناتج الترشيح ١٠

وتم سحقه ب-ether، وتم الفصل والغسل باستخدام diethyl ether بارد لتوفير المركب الوارد في

العنوان الفرعي كمادة صلبة شاحبة (٠.٦٠٥ جرام).

¹H NMR (400 MHz، DMSO) δ 10.03 (s، 1H)، 8.86 - 8.81 (m، 1H)، 8.62 (d، J = 0.5

Hz، 1H)، 7.77 (dd، J = 10.1، 5.3 Hz، 1H)، 7.51 (dddd، J = 0.1، 10.3، 8.2، 2.2 Hz، 1H)

الخطوة (ح) : ١٥

6-Fluoro-3-(cis-4-{{[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

3-(cis-4-Aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione °

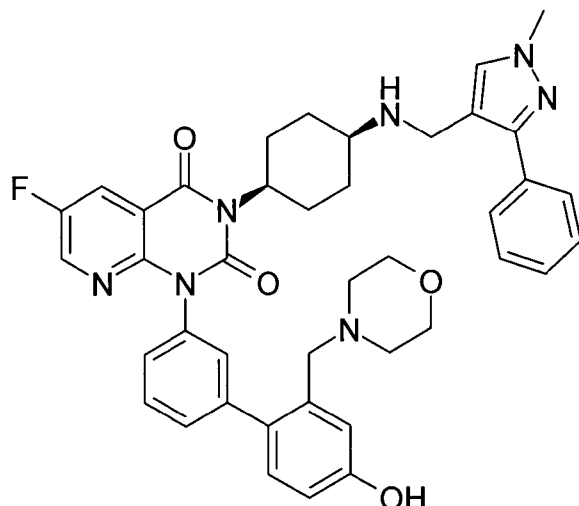
(١.٧٥ جرام، ٣.٢١ مل مول) و 6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde (٠.٦٨٤ جرام، ٤.١٧ مل مول) تم تقليبه في DCM (٢٠ مل) لمدة ٣٠ دقيقة و sodium triacetoxyborohydride (٠.٨٨٤ جرام، ٤.١٧ مل مول) تمت إضافته. تم تقليب الخليط لمدة ساعة ثم تم إخمادة باستخدام ماء. تم فصل الأطوار وتم استخلاص الطور المائي باستخدام DCM. تم تجميع الأطوار العضوية، وتم تجفيفها (Na₂SO₄) وتم التركيز. تمت تنقية المنتج الخام باستخدام HPLC التحضيري على عمود Terra-X Waters باستخدام ٩٥-٥٪ تدرج من aqueous ammonia ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة للتصفية التتابعية. الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب تم تبخيرها إلى الجفاف لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة سمراء تميل للإحمرار (١.٣ جرام).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (dd, J = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 25 1H), 3.27 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 2H),

2.26 (s, 4H), 1.89 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.56 - 1.35 (m, 4H). [M+H]⁺ = 694 (Multimode+)

مثال رقم ٢٤٧

6-Fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-3-(cis-4-[[1-methyl-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino]cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



3-(cis-4-Aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

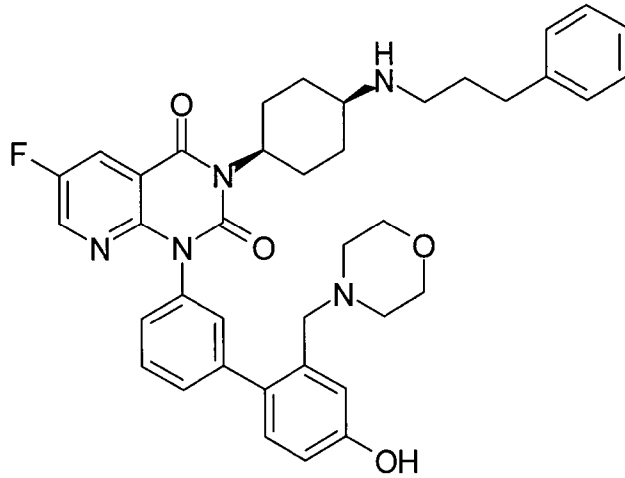
١٠ (٢٠٠مجم، ٠.٣٧ مل مول) و 1-methyl-3-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (١.٤مجم، ٠.٣٣ مل مول) تمت إذابته في 1,2-dichloroethane (٤ مل) عند ٢٥ درجة مئوية وتم السماح بتقليب المحلول لمدة ١٠ دقائق. NMP (١ مل) تمت إضافته إلى خليط التفاعل وتم تقليب المحلول لمدة ٤٠ دقيقة. sodium triacetoxyborohydride (١٧مجم، ٠.٥٥ مل مول) تمت إضافته بعد ذلك على مدار ١٠ دقائق في الهواء. تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥ درجة مئوية لمدة ١٦ ساعة.

جزء آخر من sodium triacetoxyborohydride (١٧ مجم، ٠.٥٥ مل مول) تمت إضافته بعد ذلك وتم تقليب المحلول لمدة ٤ ساعات أخرى، وقبل الذوبان في methanol (٣٠ مل) والوضع في عمود SCX1٠ g . تمت تصفية الشوائب باستخدام methanol (٥٠ مل) وتم عزل المنتج عن طريق الغسل باستخدام ٣.٥ عيار methanol مذاب في ammonia (٧٥ مل). تمت إزالة المذيبات في حيز من الفراغ وتمت تنقية المنتج الخام الناتج باستخدام HPLC التحضيرى على عمود Phenomenex Gemini باستخدام ٩٥-٥٪ تدرج من aqueous ammonia ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة للتصفية التتابعية. الأجزاء المحتوية على المركب المطلوب تم تبخيرها إلى الجفاف لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة لالون لها (٧٧ مجم).

¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8.951 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.50 (m, 5H), 7.45 - 7.08 (m, 5H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 - 3.48 (m, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.78 - 2.74 (m, 3H), 2.25 (s, 4H), 2.02 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.24 (m, 4H). [M+H]⁺=716 (Multimode+)

مثال رقم ٢٤٨

6-Fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-3-{cis-4-[(3-phenylpropyl)amino]cyclohexyl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير المنتج من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

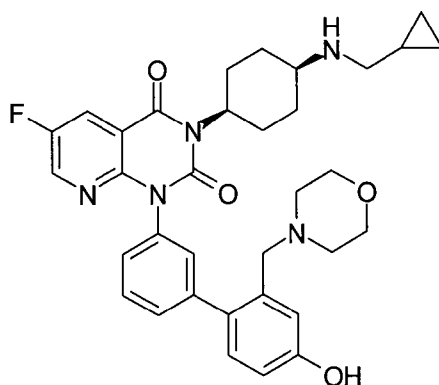
٥ (٢٠٠مجم، ٠.٣٧ مل مول) و 3-phenylpropionaldehyde (٠.٤٤مل، ٠.٣٣ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٤٧ ولكن مع التنقية باستخدام HPLC التحضير على عمود Terra-Waters X باستخدام ١٠-٩٥ % تدرج من ٠.١% trifluoroacetic acid المائي في acetonitrile كمادة للتصفية التتابعية لتوفير المركب الوارد في العنوان داي ملح trifluoroacetate كمادة صلبة لالون لها (١١٣ مجم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.07 - 9.95 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.36 - 8.22 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 4H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 15 3.62 - 3.39 (m, 8H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 2H),

2.65 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.10 - 1.90 (m, 2H), 1.79 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 11.0 Hz, 2H). [M+H]⁺=664 (MultiMode+)

مثال رقم ٢٤٩

3-{cis-4-[(Cyclopropylmethyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير المنتج من :

-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

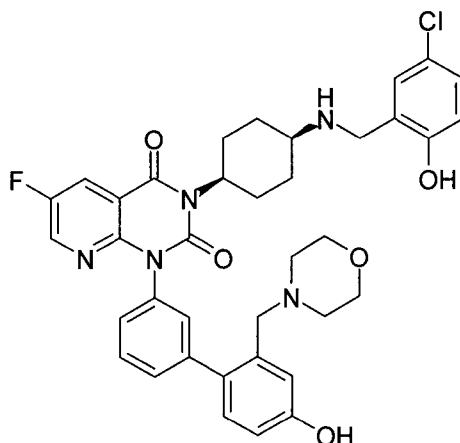
١٠ (٢٠٠مجم، ٠.٣٧ مل مول) و cyclopropanecarbaldehyde (٠.٢٧ مل، ٠.٣٧ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٤٨ لتوفير المركب الوارد في العنوان داي ملح trifluoroacetate كمادة صلبة لالون لها (٢٩ مجم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.60 - 3.39 (m,

8H), 2.89 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.65 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 1H), 0.65 - 0.55 (m, 2H), 0.40 - 0.34 (m, 2H).
[M+H]⁺=600 (MultiMode+)

مثال رقم ٢٥٠

3-{cis-4-[(5-Chloro-2-hydroxybenzyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير المنتج من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

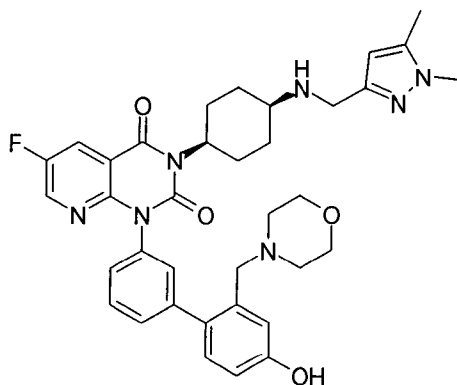
(٢٠٠مجم، ٠.٣٧ مل مول) و 5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde (٥٧.٤مجم، ٠.٣٧ مل مول)

بواسطة طريقة مثال رقم ٢٤٨ لتوفير المركب الوارد في العنوان داي ملح trifluoroacetate كمادة صلبة لالون لها (٠.٢٢٦ جرام).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 8.63 - 8.39 (m, 3H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.81 - 3.46 (m, 8H), 3.33 (s, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.14 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.80 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 10.8 Hz, 2H). [M+H]⁺=686 (MultiMode+)

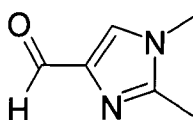
مثال رقم ٢٥١

3-(cis-4-{{(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



: الخطوة (أ)

1,2-Dimethyl-1H-imidazole-4-carbaldehyde



Manganese (IV) oxide (٣.٤٤٦ جرام، ٣٩.٦٤ مل مول) تمت إضافته على أجزاء إلى (1,2-dimethyl-1H-imidazol-4-yl) methanol (٣.٩٦ مل مول) في DCM (٣٩.٦٠٠ مل) عند ٢٥ درجة مئوية على مدار ٥ دقائق في جو من nitrogen. تم تقليب المعلق الناتج عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. عامل الأكسدة الصلب تم ترشيحه باستخدام وسادة من الألياف الزجاجية وتم تركيز ناتج الترشيح لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كزيت أصفر شاحب تجمد إلى إبر لالون لها عند تركه (٠.٤٨٠ جرام).

1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.9 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.89 (d, 3H), 3.89 (d, 3H), 3.2 (d, 2H), 3.2 (d, 2H), 0.5 Hz, J = 0, 3.2 (d, 2H), 0.5 Hz, J = 5, 3.2 (d, 2H).

الخطوة (ب) :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

تم تحضير المنتج من :

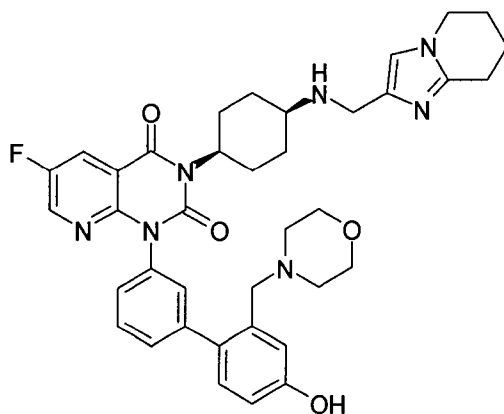
3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٢٠٠ مجم، ٠.٣٧ مل مول) و 1,2-dimethyl-1H-imidazole-4-carbaldehyde (٤٥.٥ مجم، ٠.٣٧ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٤٧ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة لالون لها (٠.١١٧ جرام).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.83 - 4.69 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.68 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.84 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.54 - 1.32 (m, 4H). [M+H]⁺=654 (MultiMode+)

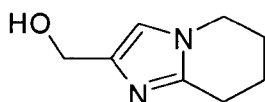
مثال رقم ٢٥٢

6-Fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-3-{cis-4-[(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)amino]cyclohexyl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



: الخطوة (أ)

5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethanol

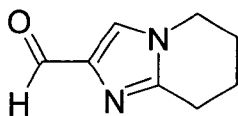


5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylic acid (٢٣٠مجم، ١.٣٨ مل مول) تم عمل معلق منه THF (٢.٢٨٧ مل) ومعد borane-tetrahydrofuran (٦.٩٢ مل) (٦.٩٢ مل) ٦.٩٢ مل (مول) تمت إضافته. تم تسخين الخليط إلى درجة الارتجاع لمدة ٣ ساعات ثم تم التبريد إلى درجة حرارة الغرفة على فترة يومين، ثم تم التسخين إلى درجة الارتجاع لمدة ١٦ ساعة أخرى. methanol (١٠ مل) تمت إضافته بعد ذلك بالتنقيط وتم تقليب التفاعل لمدة ساعة واحدة ثم تم التركيز في حيز من الفراغ. تمت إذابة المنتج الخام في methanol (٥ مل) وتم الإمرار عبر عمود SCX والغسل باستخدام methanol (١٠٠ مل) والتصفية التتابعية باستخدام ٣.٥ عيار من methanol مذاب في ammonia (٧٥ مل). تم تركيز الطبقة العضوية الأساسية لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كزيت أصفر (١٣٤ مجم).

1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.6 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 5.5 (s, 4H), 3.9 (t, 3H), 2.9 (t, 2H), 2.4 (t, 2H), 1.2 (m, 0.1), 0.1 (m, 0.1).
1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.6 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 5.5 (s, 4H), 3.9 (t, 3H), 2.9 (t, 2H), 2.4 (t, 2H), 1.2 (m, 0.1), 0.1 (m, 0.1).

الخطوة (ب) :

5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde



Manganese dioxide (٧٦٥مجم، ٨.٨٠ مل مول) تمت إضافته على أجزاء إلى methanol (٣٤مجم، ٠.٨٨ مل مول) في DCM (٥ مل) عند ٢٥ درجة مئوية على مدار ٥ دقائق في جو من nitrogen. تم تقليب المعلق الناتج عند ٤٠ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة. عامل الأكسدة الصلب تم ترشيحه باستخدام وسادة من

الألياف الزجاجية وتم تركيز ناتج الترشيح لتوفير المركب الوارد في العنوان الفرعي كزيت لالون له تبلر عند تركه (٧٥ مجم).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 9.83 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 4H).

٥ الخطوة (ج) :

6-Fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-3-{cis-4-[(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)amino]cyclohexyl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

تم تحضير المنتج من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

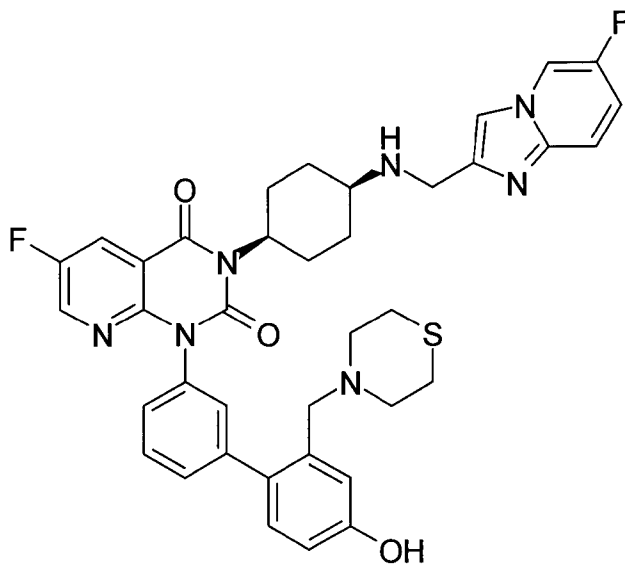
(٢١٥ مجم، ٠.٣٩ مل مول) و 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde (٥٣ مجم، ٠.٣ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٤٧ لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة لالون لها (٣٤ مجم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8 9.48 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 2H), 4.76 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.90 -

3.76 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 7H), 3.29 - 3.25 (m, 4H), 2.75 - 2.60 (m, 4H), 2.35 - 2.19 (m, 4H), 1.90 - 1.74 (m, 5H), 1.52 - 1.32 (m, 4H). [M+H]⁺=680 (MultiMode+)

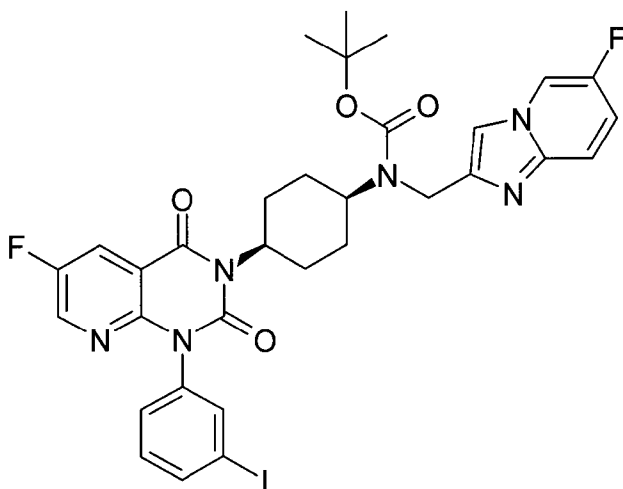
مثال رقم ٢٥٣

6-Fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-[4'-hydroxy-2'-(thiomorpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



: الخطوة (أ)

tert-Butyl [(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



معلق من 2-(chloromethyl)-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine (٢ جرام، ١٠.٨٣ مل مول)،

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]

pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

٥ (٥.٢٠ جرام، ١٠.٨٣ مل مول) و Hünig's Base (٧.٥٧ مل) (٤٣.٣٤ مل مول) في acetonitrile

(٢٠ مل) تم تسخينها إلى ٨٠ درجة مئوية لمدة ٤٨ ساعة. تم تبريد التفاعل، وترشيحه وتم التركيز

في حيز من الفراغ.

تمت إذابة المادة المتبقية في DCM (٥٠ مل) di-tert-butyl carbonate (٢.٥٢ مل) ١٠.٨٣ مل

مول) تمت إضافته. تم تقليب الخليط لمدة ٢٤ ساعة ثم تم التركيز في حيز من الفراغ وتمت التنقية

١٠ بكموماتوجراف هلام silica، تدرج التنقية التتابعية ٥٠% ethyl acetate في iso-hexane. تم

تبخير الأجزاء النقية إلى الجفاف لتوفير مركب العنوان الفرعي كمادة غروية سمراء مائلة للإحمرار

(٢.٦٢ جرام).

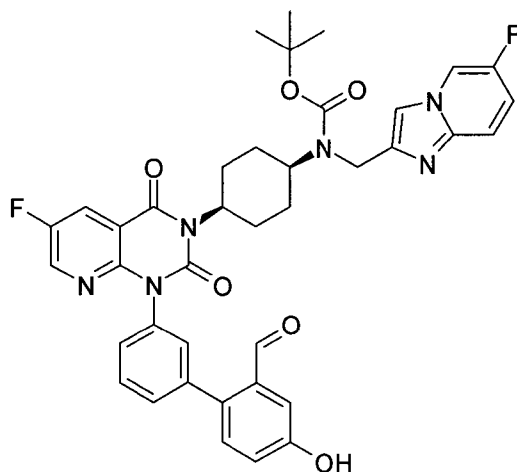
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.3, 3.1 Hz,

1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.84 (dt, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.47

(dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 5.09 - 4.96 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 2.69 - 2.48 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.79 - 1.62 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)

: الخطوة (ب)

tert-Butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]carbamate



تم تحضير المنتج من :

tert-butyl [(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

(٠.٧٥ جرام، ١.٠٣ مل مول) و:

5-hydroxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyde (٠.٢٥٥ جرام،
١.٠٣ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٢٩ الخطوة (أ) لتوفير مركب العنوان الفرعي كمادة
صلبة سمراء تميل للإحمرار (٠.٦٢٥ جرام).

[M+H]⁺=723

٥ الخطوة (ج) :

6-Fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-
[4'-hydroxy-2'-(thiomorpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,
4(1H,3H)-dione

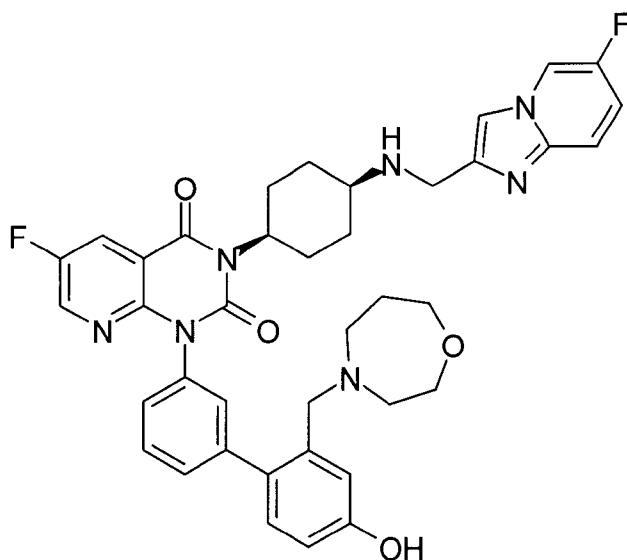
tert-Butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-
dihydro]pyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-
yl)methyl]carbamate

(١٥٠ مجم، ٠.٢١ مل مول) و thiomorpholine (٢٨ مجم، ٠.٢٧ مل مول) تم تقلبيه في DCM
(٢٠ مل) لمدة ٣٠ دقيقة ثم sodium triacetoxyborohydride (٥٧ مجم، ٠.٢٧ مل مول) تمت
إضافته. تم تقليب الخليط لمدة ساعة ثم trifluoroacetic acid (١ مل) تمت إضافته. تم تقليب
الخليط لمدة ساعتين و تم إضافة باستخدام ماء. تم فصل الأطوار وتم استخلاص الطور المائي ١٥
باستخدام DCM. تم تجميع الأطوار العضوية، وتم التجفيف (Na₂ SO₄) وتم التركيز. تمت تنقية
المنتج الخام باستخدام HPLC التحضيرى على Terra-Waters X باستخدام ٩٥-٥٪ تدرج من
aqueous ammonia ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة للتصفية المتابعة لتوفير المركب الوارد في
العنوان كمادة صلبة (٢٥ مجم).

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 18.2, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.55 - 2.39 (m, 4H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.55 - 1.39 (m, 5H).
[M+H]⁺=710 (MultiMode+)

مثال رقم ٢٥٤

6-Fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-[4'-hydroxy-2'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير هذا المنتج من :

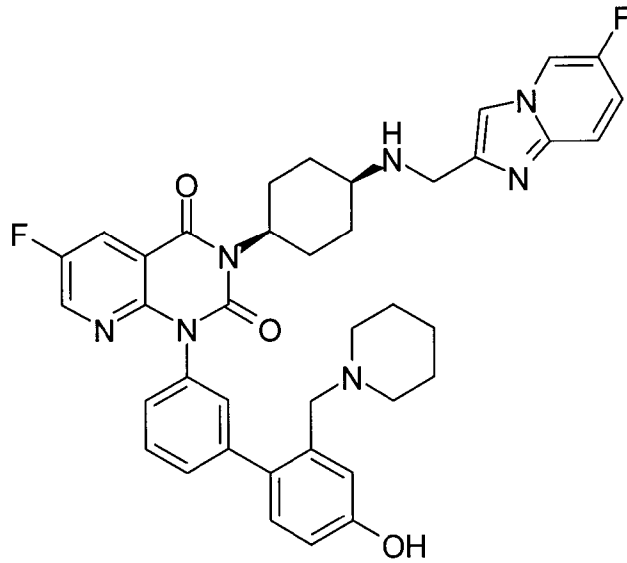
tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]carbamate

٥ (١٥٠مجم، ٠.٢١ مل مول) و (٢٩مجم، ٠.٢١ مل مول) homomorpholine hydrochloride بواسطة طريقة مثال رقم ٢٥٣ الخطوة (ج) لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة صفراء (١٨ مجم).

*H NMR (399.826 MHz, DMSO) 8 9.49 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 3.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.37 (m, 5H). [M+H]⁺=708 (Multimode+)

١٥ مثال رقم ٢٥٥

6-Fluoro-3-(cis-4-{[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)-1-[4'-hydroxy-2'-(piperidin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



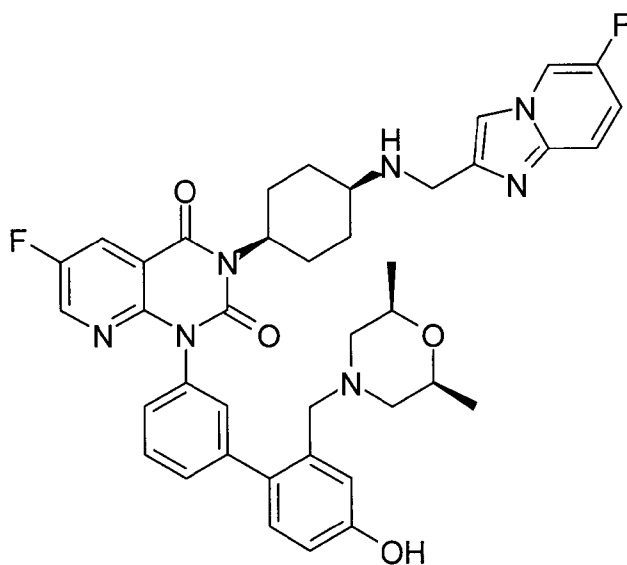
تم تحضير هذا المنتج من :

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]carbamate

(١٥٠ مجم، ٠.٢١ مل مول) و pyridine (٠.٢١ مل) (٠.٢١ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٥٣ الخطوة (ج) لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة صفراء (١٦ مجم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.85 - 4.69 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 5H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.55 - 1.37 (m, 3H), 1.36 - 1.20 (m, 5H). [M+H]⁺=692 (MultiMode+)

1-(2'-{[(2R,6S)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]methyl}-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-6-fluoro-3-(cis-4-{[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl) pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير المنتج من :

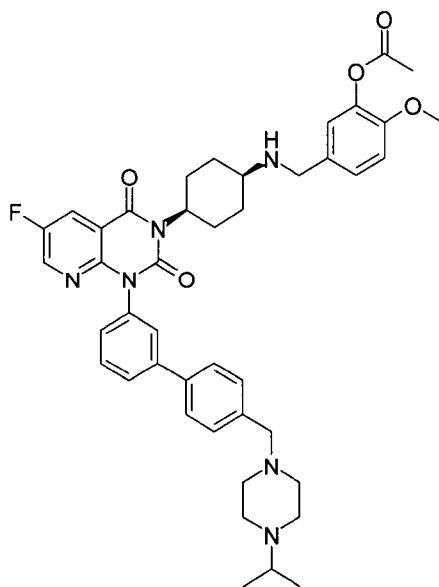
tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]carbamate

١٠ (١٥٠ مجم، ٠.٢١ مل مول) و cis-2,6-dimethylmorpholine (٢٣.٩٠ مجم، ٠.٢١ مل مول) بواسطة طريقة مثال رقم ٢٥٣ الخطوة (ج) لتوفير المركب الوارد في العنوان كمادة صلبة سمراء تميل للإحمرار (٣٨ مجم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.5, 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (ddd, J = 9.9, 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.43 - 3.18 (m, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.89 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.58 - 1.37 (m, 6H), 0.91 (d, J = 38.2 Hz, 6H). [M+H]⁺=722 (MultiMode⁺)

مثال رقم ٢٥٧

5-[(*cis*-4-[6-Fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl)amino)methyl]-2-methoxyphenyl acetate



3-(cis-4-Aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٢٠٠ مجم، ٠.٣٥ مل مول) في 1,2-dichloroethane (٢ مل) تمت إضافته إلى :

5-formyl-2-methoxyphenyl acetate (١٠٢ مجم، ٠.٥٣ مل مول) مع التقليب لمدة ١٥ دقيقة في

درجة حرارة الغرفة. sodium triacetoxymethylborohydride (٤٩ مجم، ٠.٧٠ مل مول) تمت إضافته

وتم ترك التفاعل في درجة حرارة الغرفة على مدار الليل. ماء (٢ مل)، محلول

sodium bicarbonate المشبع (٣ مل) و DCM (٢ مل) تمت إضافته وتم تقليب الخليط ١٥ دقيقة،

ثم تم فصله. تم تبخير المحلول العضوي وتمت تنقية الكمية المتبقية باستخدام الطور العكسي

HPLC (ACE 5C8، ٠.٢% TFA مائية - ٩٥% - ٥% MeCN تدريج). أدى تبخير المنتج المحتوي

على الأجزاء، والسحق ب-ether والتجفيف الكامل في حيز من الفراغ إلى توفير المركب الوارد في

العنون كداي ملح trifluoroacetate كمسحوق أبيض (٧٠ مجم).

¹H NMR (300 MHz، DMSO) δ 8.79 - 8.64 (m، 1H)، 8.60 (s، 1H)، 8.35 - 8.25 (m،

1H)، 7.82 - 7.56 (m، 4H)، 7.54 - 7.25 (m، 5H)، 7.23 - 7.12 (m، 1H)، 4.89 - 4.74 (m،

1H)، 4.48 - 3.83 (m، 11H)، 3.79 (s، 3H)، 3.54 - 2.94 (m، 8H)، 2.26 (s، 3H)، 2.15 -

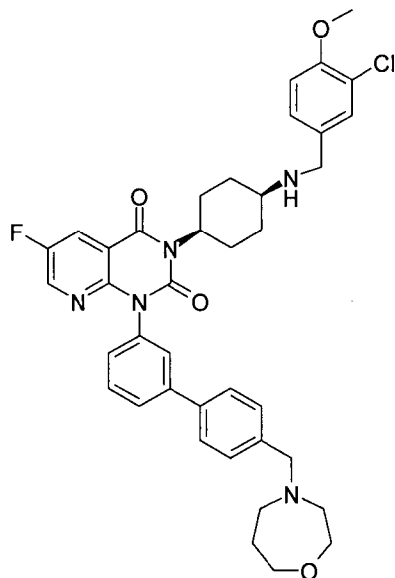
1.98 (m، 2H)، 1.88 - 1.55 (m، 4H)، 1.24 (d، J = 6.0 Hz، 6H). Remaining resonances

partially obscured by solvent peaks. [M+H]⁺=749 (MultiMode+)

مثال رقم ٢٥٨

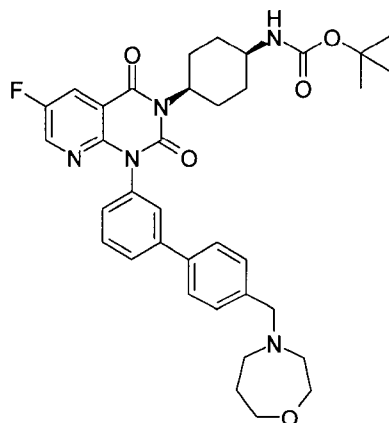
3-{cis-4-[(3-Chloro-4-methoxybenzyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-1-[4'-(1,4-oxazepan-

4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



الخطوة (أ) :

tert-Butyl { cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تمت معالجة :

tert-Butyl-{ cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

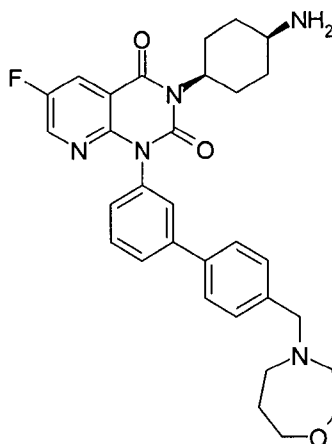
(٢.٢٣٤ جم، ٤ ملي مول) في 1,2-dichloroethane (٣٠ مل) بمركب 1,4-oxazepane hydrochloride (٠.٨٣٦ جم، ٦ ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة، ثم إضافة sodium triacetoxyborohydride (٣.٣٩ جم، ١٦ ملي مول) وتقليب التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم غسل خليط التفاعل بمحلول sodium bicarbonate مشبع وتجفيفه وتبخيره، ثم إعادة إذابة المادة المتبقية في DCM وغسلها بـ HCl مائي مخفف. تم الحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كزغوة بيضاء (٢.٣ جم) بتبخير محلول DCM.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDC13) δ 12.66- 12.55 (m, 1H), 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.81- 7.72 (m, 2H), 7.72- 7.64 (m, 3H), 7.55- 7.51 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 5.09- 4.91 (m, 2H), 4.40- 4.12 (m, 2H), 3.96- 3.72 (m, 3H), 3.61- 3.48 (m, 1H), 3.23^١ 2.77 (m, 2H), 2.66- 2.52 (m, 6H), 2.09- 1.87 (m, 2H), 1.74- 1.59 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

خطوة (ب) :

3-(cis-4-Aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]

pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تمت معالجة :

tert-Butyl {cis-4-[6-fluoro-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٢.٣٠٠ جم، ٣.٥٧ ملي مول) في DCM (٢٠ مل) بـ trifluoroacetic acid (٣ مل، ٣٨.٩٤ ملي مول) وتقليبه عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم تبخير جميع المواد المتطايرة في وسط مفرغ وإعادة إذابة المادة المتبقية في DCM وغسلها بمحلول sodium bicarbonate مائي مشبع بصورة كاملة. تم الحصول المركب المذكور في العنوان الفرعي كرسوة بيضاء (٢ جم) بالتجفيف باستخدام Na_2SO_4 والتبخير.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66- 7.57 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.63- 3.58 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.75- 2.57 (m, 6H), 1.85- 1.76 (m, 2H), 1.74- 1.65 (m, 2H), 1.65- 1.53 (m, 2H), 1.52- 1.43 (m, 2H) .

لم تظهر بيانات الرنين المتبقية بفعل قيم الذروة الخاصة بالمذيب.

خطوة (ج) : ١٥

3-{cis-4-[(3-Chloro-4-methoxybenzyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dio

تم تحضير المنتج من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]

pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٢٠٠ مجم، ٠.٣٧ ملي مول) و 3-chloro-4-methoxybenzaldehyde (٩٤ مجم، ٠.٥٥ ملي

مول) بالطريقة المذكورة في مثال (٢٥٧) للحصول على ملح di-trifluoroacetate المذكور في

العنوان كمسحوق أبيض (٦٩ مجم). ٥

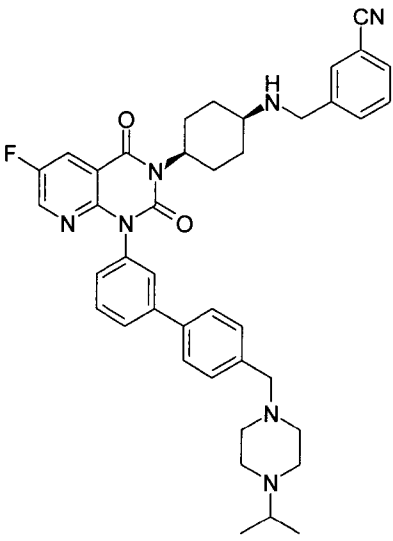
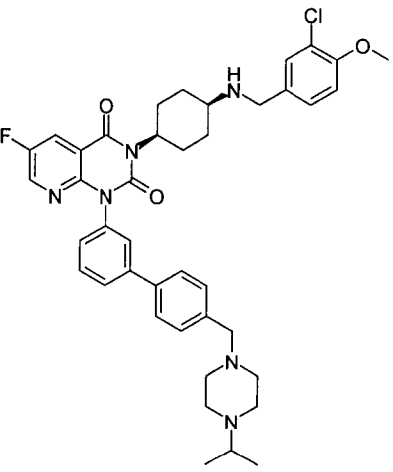
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.29- 10.15 (m, 1H), 8.82- 8.66 (m, 2H), 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.86- 7.81 (m, 1H), 7.80- 7.75 (m, 2H), 7.70- 7.67 (m, 1H), 7.67- 7.61 (m, 2H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.57- 3.16 (m, 5 2H), 2.68- 2.54 (m, 2H), 2.22- 1.98 (m, 4H), 1.86- 1.71 (m, 2H), 1.71- 1.59 (m, 2H). لم

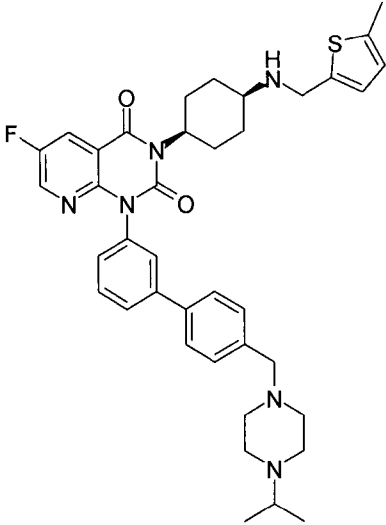
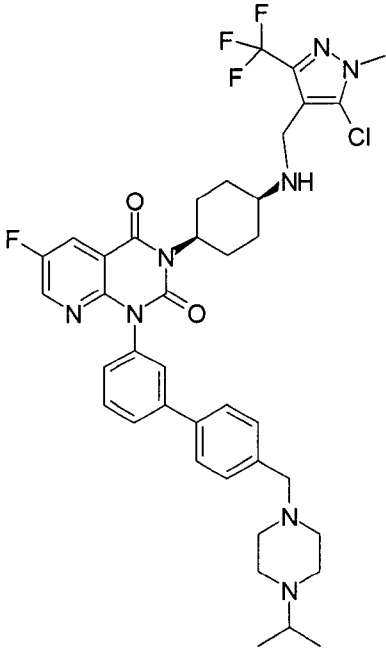
وقيم الذروة الخاصة بالماء. DMSO تظهر بيانات الرنين المتبقية بفعل

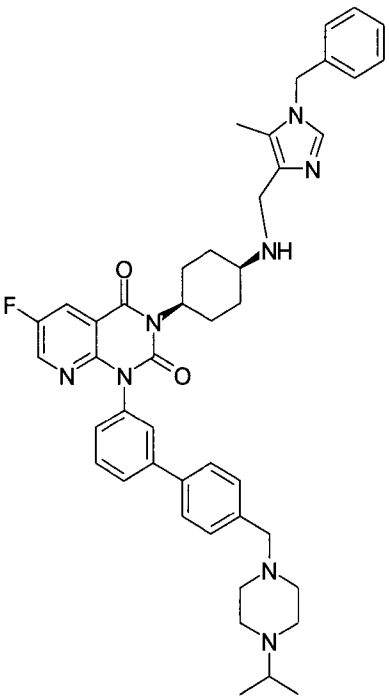
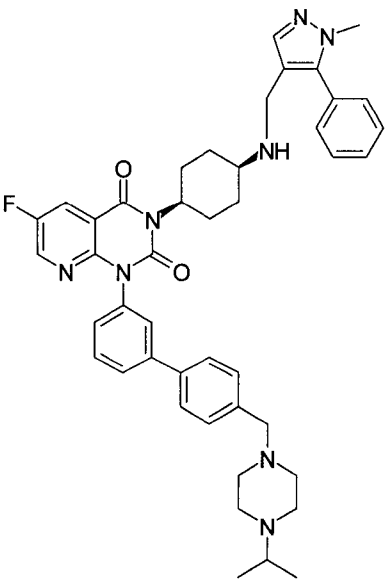
تم تحضير المركبات التالية (جدول ٦) بطريقة مماثلة كمادة صلبة من amine والألددهيد المناسبين

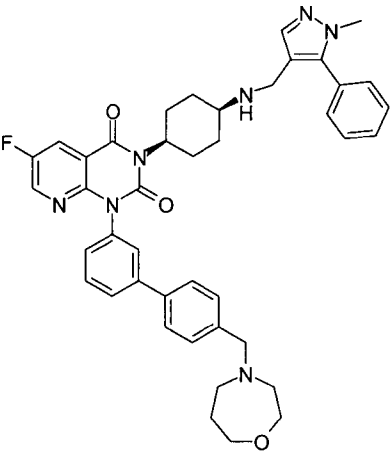
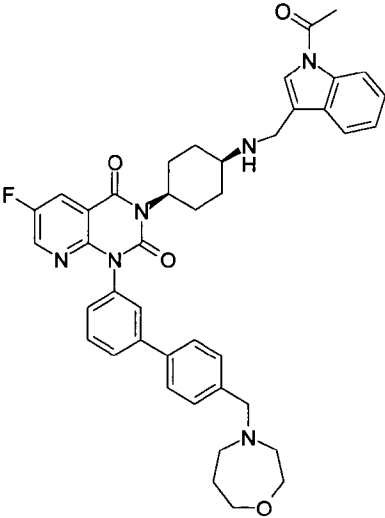
باستخدام الطريقة السابق ذكرها في مثال (٢٥٧).

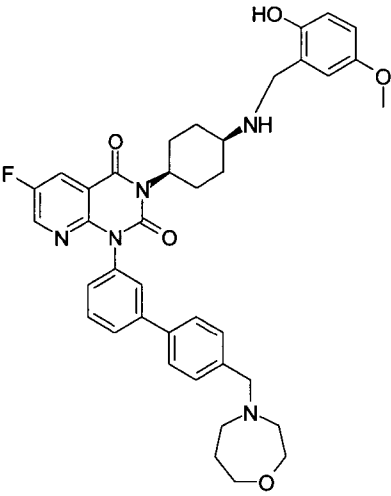
جدول رقم (٦)

<p>686</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 - 8.76 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 2.8, 7.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 5H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.89 - 4.77 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H). Other resonances obscured by DMSO and water peaks.</p>	<p>3-[(cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3 (2H)-yl]cyclohexyl}amino)methyl]benzonitrile</p>		<p>259</p>
<p>725</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.76 - 7.66 (m, 4H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.34 - 3.03 (m, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.09 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H). Other resonances obscured by DMSO and water peaks.</p>	<p>3-{cis-4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione</p>		<p>260</p>

<p>681</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (s, 2H), 8.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 2.6, 7.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 3.52 - 3.29 (m, 5H), 3.23 - 3.00 (m, 4H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H). Other resonances obscured by DMSO and water peaks.</p>	<p>6-fluoro-1-{{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}}-3- (cis-4-{{ (5-methyl-2-thienyl)methyl}amino}cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione</p>		<p>261</p>
<p>767</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 - 8.65 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.52 - 3.32 (m, 4H), 3.22 - 2.99 (m, 3H), 2.69 - 2.52 (m, 4H), 2.20 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H). Other resonances obscured by DMSO and water peaks.</p>	<p>3-[cis-4- ({{[5-chloro-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl}amino}cyclohexyl)-6-fluoro-1-{{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione</p>		<p>262</p>

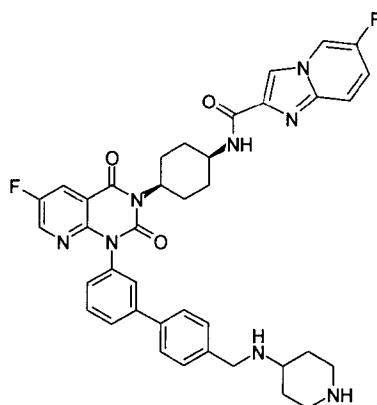
<p>755</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 3H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.32 (s, 4H), 4.92 - 4.78 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 4H), 3.52 - 3.39 (m, 3H), 3.24 - 3.01 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H). Some resonances obscured by DMSO and water.</p>	<p>3- (cis-4-[[(1-benzyl-5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]amino]cyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione</p>		<p>263</p>
<p>741</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 6H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 - 3.44 (m, 4H), 3.30 - 3.02 (m, 6H), 2.83 - 2.66 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H). Some resonances obscured by DMSO and water peaks.</p>	<p>6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-3- (cis-4-[[(1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino]cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione</p>		<p>264</p>

<p>714</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.29 - 10.08 (m, 1H), 8.75 - 8.62 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.4, 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 4H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.60 - 7.46 (m, 6H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.45 - 3.10 (m, 7H), 2.21 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.47 (m, 4H). Other resonances obscured by DMSO and water peaks.</p>	<p>6-fluoro-3-(cis-4-[(1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]amino)cyclohexyl)-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione</p>		<p>265</p>
<p>715</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 - 10.16 (m, 1H), 8.93 - 8.74 (m, 2H), 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 3H), 7.69 - 7.61 (m, 3H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 4.92 - 4.77 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 5H), 2.26 - 1.95 (m, 4H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 2H). Other resonances obscured by DMSO and water peaks.</p>	<p>3-(cis-4-[(1-acetyl-1H-indol-3-yl)methyl]amino)cyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione</p>		<p>266</p>

<p>680</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.16 - 10.04 (m, 1H), 9.91 - 9.82 (m, 1H), 8.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.51 - 8.42 (m, 2H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 3H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.83 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.92 - 3.70 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 4H), 1.79 (t, J = 14.1 Hz, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H). Some resonances partially obscured by DMSO and water.</p>	<p>6-fluoro-3-{cis-4-[(2-hydroxy-5-methoxybenzyl)amino]cyclohexyl}-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione</p>		<p>267</p>
------------	--	---	--	------------

مثال رقم ٢٦٨

6-Fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-{4'-[(piperidin-4-ylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تقليب محلول من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٨ جم، ١.٢٩ ملي مول) و tert-butyl 4-aminopiperidine-1-carboxylate (٠.٣١٠ جم،

٥ ١.٥٥ ملي مول) في DCM (٣٠ مل) لمدة ٣٠ دقيقة، ثم إضافة :

sodium triacetoxyborohydride (٠.٣٢٨ جم، ١.٥٥ ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ساعة. تمت إضافة TFA (١ مل) إلى التفاعل وتقليبه لمدة ساعتين ثم

إخماده بالماء و methanol (٠.٥ مل) وتركيزه في وسط مفرغ. تمت إضافة الماء ثم تقليب الخليط

لمدة ٥ ساعات وترشيحه للحصول على مادة صلبة بنية اللون. تمت تنقية المنتج الخام

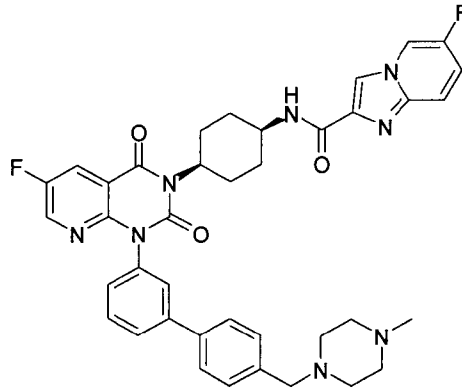
١٠ بكموتوجراف silica ومضي وتدرج فصل تتابعي من صفر٪ إلى ٤٪ من methanol في ethyl

acetate. تم تبخير الأجزاء النقية حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان

(٠.٢٣٠ جم).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39- 8.33 (m, 2H), 7.85- 7.72 (m, 5H), 7.70- 7.58 (m, 4H), 7.49- 7.40 (m, 2H), 4.95- 4.79 (m, 1H), 4.29- 4.21 (m, 2H), 4.21- 4.13 (m, 1H), 3.03- 2.85 (m, 2H), 2.65- 2.53 (m, 2H), 2.32- 2.20 (m, 4H), 2.08- 1.96 (m, 3H), 1.80- 1.61 (m, 6H)..

6-Fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



٥

تم تحضير المنتج من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٢٥٠ مجم، ٠.٤٠ ملي مول) و 1-methylpiperazine (٤٤.٧ ميكرو لتر، ٠.٤٠ ملي مول)

١٠ بالطريقة المذكورة في مثال (٥٦) للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة عديمة

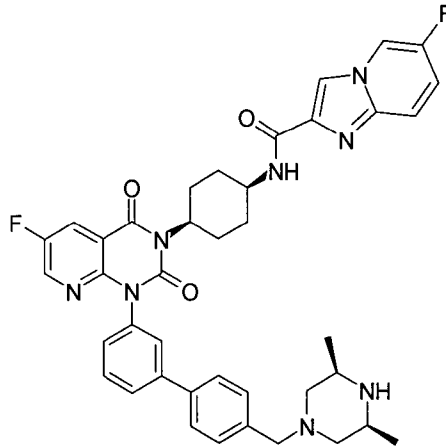
اللون (٠.١٩١ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (dd, $J = 4.0, 2.2$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H),
8.42 (s, 1H), 8.34 (dd, $J = 7.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.83- 7.70 (m, 6H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H),
7.55-7.45 (m, 4H), 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.02

(s, 1H), 3.49- 3.06 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.61 (dd, J = 35.5, 11.9 Hz, 6H), 2.02 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.78- 1.61 (m, 4H). [M+H]⁺=705 (MultiMode+).

مثال رقم ٢٧٠

N-{cis-4-[1-(4'-{[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تحضير المنتج من :

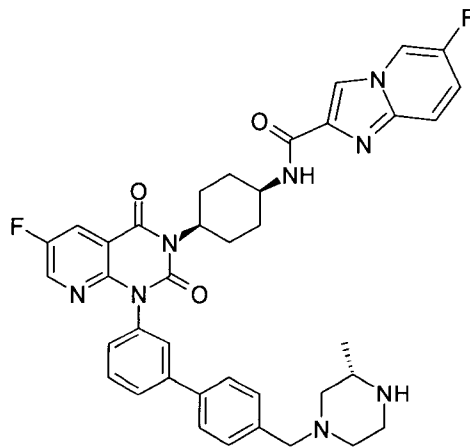
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٥ جم، ٠.٨١ ملي مول) و cis 2,6-dimethylpiperazine (٠.٠٩٢ جم، ٠.٨١ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال (٥٦) للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة عديمة اللون (٠.٣٧٩ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.33 (br s, 1H), 8.83 (dd, J = 4.1, 2.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 6H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 12.1, 8.2 Hz, 3H), 7.43- 7.38 (m, 1H), 4.88 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.26 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.72- 2.38 (m, 4H), 2.02 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.79- 1.59 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 6H). [M+H]⁺=719 (MultiMode+).

مثال رقم ٢٧١

6-Fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-{[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تحضير المنتج من :

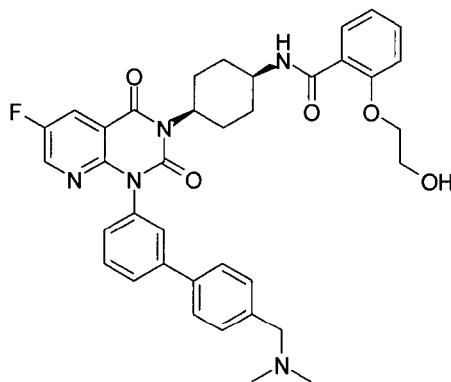
6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٥ جم، ٠.٨١ ملي مول) و tert-butyl (2S)-2-methylpiperazine-1-carboxylate (٠.١٦١ جم، ٠.٨١ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال (٥٦) للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة عديمة اللون (٠.٤٩٠ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (br s, 1H), 8.96- 8.76 (m, 2H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.84- 7.37 (m, 10H), 4.88 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 37.7 Hz, 3H), 3.51- 3.06 (m, 5H), 2.86- 2.55 (m, 4H), 2.02 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.78- 1.57 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H). [M+H] $^+$ =705 (MultiMode+)

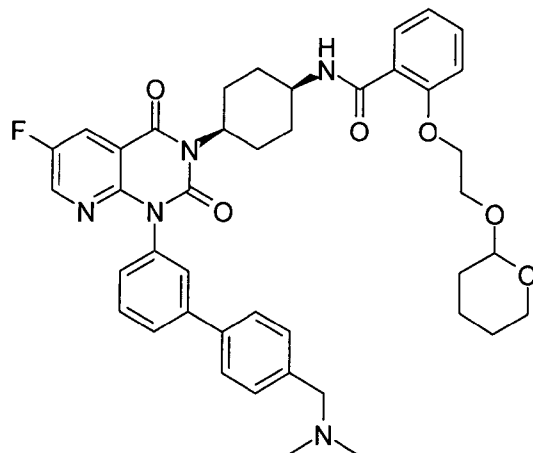
مثال رقم ٢٧٢

N-{cis-4-[1-{4'-[(Dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-2-(2-hydroxyethoxy)benzamide



خطوة (أ) :

N-{cis-4-[1-{4'-[(Dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethoxy]benzamide



تمت إضافة 2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]benzoic acid (٠.١١٤ جم، ٠.٤٣ ملي مول) وقاعدة Hünig (٠.١٨٧ مل، ١.٠٠٧ ملي مول) و HATU (٠.١٦٣ جم، ٠.٤٣ ملي مول) إلى محلول من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione dihydrochloride

(٠.٢ جم، ٠.٣٦ ملي مول) في DMF (٤ مل). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم تخفيف خليط التفاعل بـ ethyl acetate (٢٠ مل) وغسله بالماء (٢ × ٣٠ مل). تم استخلاص الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate (٣٠ مل) وغسل المواد العضوية المجمعة بمحلول ملحي مشبع (٣٠ مل) وتجفيفها فوق magnesium sulphate وترشيحها وتبخيرها للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كماة صلابة بلون أصفر باهت (٠.٢٩٦ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 7.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.98- 7.93 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 7.78- 7.75 (m, 3H), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.91- 4.79 (m, 1H), 4.60 (s, 1H),

4.42- 4.33 (m, 2H), 4.21- 4.11 (m, 2H), 3.96- 3.76 (m, 2H), 3.70- 3.61 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.65-2.60 (m, 6H), 1.73- 1.59 (m, 4H), 1.46- 1.33 (m, 4H).

خطوة (ب) :

N-{cis-4-[1-{4'-[(Dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-2-(2-hydroxyethoxy)benzamide

تمت إضافة acetic acid (٤.٥ مل، ٧٨.٦١ ملي مول) إلى خليط من :

N-{cis-4-[1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]benzamide

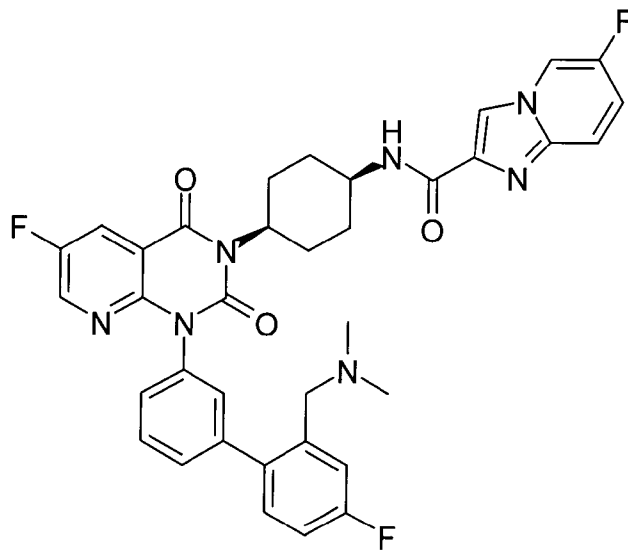
١٠ (٠.٢٩ جم، ٠.٣٩ ملي مول) في THF (٢ مل) وماء (١ مل)، وتم تسخين خليط التفاعل عند ٨٠°م لمدة ١٨ ساعة. تُرك التفاعل ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة وتم صبه على محلول sodium bicarbonate مشبع (٥٠ مل). تم استخلاص المنتج باستخدام DCM (١٥٠ مل). تم تبخير DCM وإذابة المادة المتبقية في Methanol. تمت إزالة المذيب بالتبخير في وسط مفرغ وتقليب المادة المتبقية في إيثر طول الليل. تمت تنقية المنتج الخام بـ HP1C تحضيري على عمود Waters X-Bridge باستخدام تدرج من ٤٥٪ إلى ٦٥٪ من aqueous ammonia بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة فصل تتابعي. تم تجفيف الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب بالتبريد للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٤٤ مجم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H),

7.60 (q, J = 7.9 Hz, 3H), 7.47 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.40- 7.34 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.91- 4.76 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.84- 3.77 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.73- 2.60 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.08- 1.99 (m, 2H), 1.71- 1.59 (m, 4H). [M+H]⁺=652 (MultiMode+).

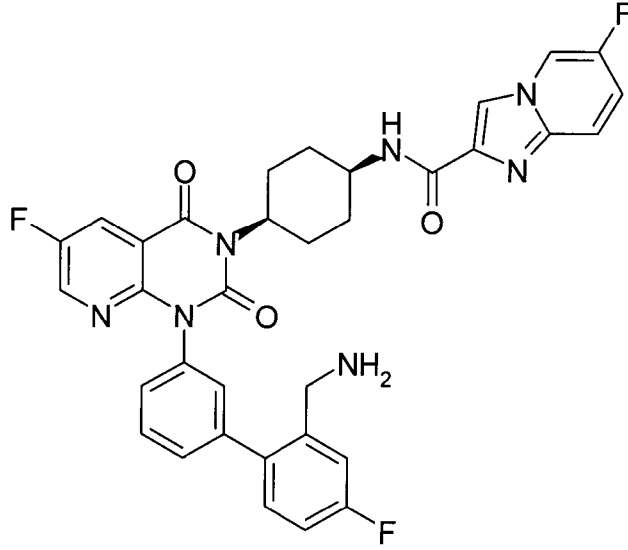
مثال رقم ٢٧٣ ٥

N-{cis-4-[1-{2'-[(Dimethylamino)methyl]-4'-fluorobiphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



خطوة (أ) ١٠ :

N-{cis-4-[1-[2'-(Aminomethyl)-4'-fluorobiphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تمت إضافة acetonitrile (٤ مل) إلى (٤٨.١٠٠ مجم، ٠.٠٥٥ ملي مول) palladium (II) acetate (٤ مل) و 2'-dicyclohexylphosphino-6'-dimethoxybiphenyl (٣٨.٠٠٠ جم، ٠.٠٠٩ ملي مول) وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة potassium carbonate (١٩٤.٠٠ جم، ١.٤٠ ملي مول) في ماء (٢ مل)، و :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(3-iodophenyl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٣ جم، ٠.٤٧ ملي مول)،

(2-[[tert-butoxycarbonyl]amino]methyl}-4-fluorophenyl)boronic acid

١٠ (١٢٦.٠٠ جم، ٠.٤٧ ملي مول) وتسخين خليط التفاعل عند ٨٠° م طول الليل. تم تحميل خليط التفاعل مباشرة على خرطوشة ChemE1ut وفصل المنتج تتابعياً باستخدام DCM. تم تبخير المذيب وإذابة المادة المتبقية في 1,4-dioxane (٥ مل). تمت إضافة hydrogen chloride في dioxane (٤ مل) (٥ مل، ٢٠.٠٠٠ ملي مول) وتقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات.

تمت إزالة المذيبات في وسط مفرغ وسحق المادة المتبقية في إيثر طول الليل. تمت إزالة المادة الصلبة بالترشيح للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كمادة صلبة بلون بيج (٠.٣٦٣ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.70 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.54- 8.47 (m, 3H), 8.33 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.90- 7.85 (m, 1H), 7.82- 7.78 (m, 1H), 7.68- 7.56 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.32 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.87 (t, J = 14.7 Hz, 1H), 4.17- 4.11 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 2H), 2.64- 2.59 (m, 2H), 2.03 (d, J = 29.8 Hz, 2H), 1.74- 1.61 (m, 4H).

خطوة (ب) :

N-{dis-4-[1-{2'-[(Dimethylamino)methyl]-4'-fluorobiphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

تم تقليب خليط من :

N-{cis-4-[1-[2'-(aminomethyl)-4'-fluorobiphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

(٠.٣٦٣ جم، ٠.٥٧ ملي مول) و formaldehyde (٣٧٪ بالوزن في ماء، ٠.٢ مل، ٢.٦٩ ملي مول) في 1,2-dichloroethane (١٠ مل) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (٠.٢٤١ جم، ١.١٤ ملي مول) وتقليب الخليط التفاعل عند درجة

حرارة الغرفة لمدة ساعة. تم تركيز خليط التفاعل في وسط مفرغ. تمت إذابة المادة المتبقية في methanol (٥ مل) وتحميلها على خرطوشة SCX (١٠ جم). تم غسل الشوائب بـ methanol (٧٠ مل) والتخلص منها. تم فصل المنتج تتابعياً باستخدام ١٠٠ مل من ammonia methanol (١ ع) وتبخيره في وسط مفرغ. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPIC تحضيرى على عمود Waters X-Bridge باستخدام تدرج ٥٥% إلى ٣٥% من aqueous ammonia بنسبة ٠.٢% في acetonitrile كمادة فصل تتابعى، ثم بـكروموتوجراف silica ومضى، مع إجراء فصل تتابعى بنسبة ٥% من methanol في DCM. تم تبخير الأجزاء النقية حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٦٠ مجم).

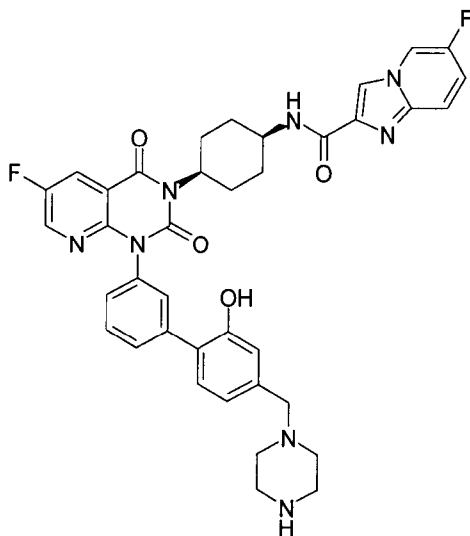
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (ddt, $J = 4.1, 2.6, 0.1$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 7.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 9.9, 5.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.49- 7.38 (m, 4H), 7.37- 7.28 (m, 2H), 7.18 (td, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 2.69- 2.55 (m, 2H), 2.08- 1.98 (m, 8H), 1.76- 1.61 (m, 4H).

لم تظهر بيانات الرنين المتبقية بفعل قيمة الذروة للماء.

[M+H]⁺=668 (MultiMode+)

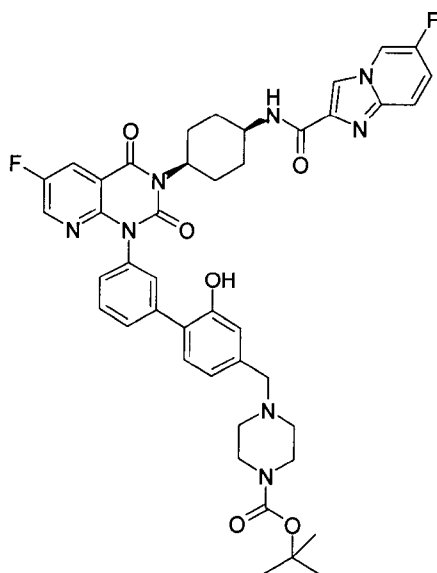
مثال رقم ٢٧٤

6-Fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[2'-hydroxy-4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



خطوة (أ) :

tert-Butyl 4-({3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl}amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]-2-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate



تمت إضافة tert-butyl 1-piperazinecarboxylate (٠.١١٠ جم، ٠.٥٩ ملي مول) و acetic acid

(٠.٠٤٥ مل، ٠.٧٩ ملي مول) إلى محلول من :

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

٥
١٠ دقائق قبل إضافة sodium triacetoxyborohydride (٠.١٢٥ جم، ٠.٥٩ ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل لمدة ١٠ دقائق قبل إضافة sodium triacetoxyborohydride (٠.١٢٥ جم، ٠.٥٩ ملي مول). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طول الليل ثم تركيزه في وسط مفرغ. تمت إذابة المادة المتبقية في methanol (٥ مل)، وتحميلها على خرطوشة SCX (١٠ جم). تم غسل الشوائب بـ methanol (٧٠ مل) والتخلص منها. تم فصل المنتج تتابعياً باستخدام ١٠٠ مل من ammonia methanol (١٠ ع) وتبخيره في وسط مفرغ. تُركت المادة المتبقية على تفريغ عالي طول الليل للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي (٠.١٥٦ جم). ١٠

[M+H]⁺=807

خطوة (ب) :

6-Fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[2'-hydroxy-4'-(piperazin-1-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide

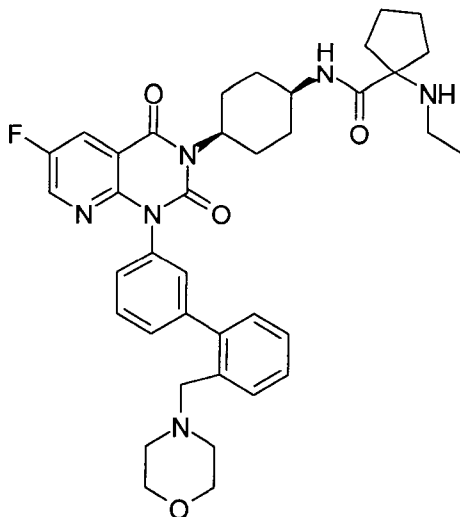
تمت إضافة hydrogen chloride في 1,4-dioxane (M٤) (١ مل، ٤ ملي مول) إلى محلول من tert-butyl-4-({3'-[6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)carbonyl}amino}cyclohexyl)-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]-2-hydroxybiphenyl-4-yl}methyl)piperazine-1-carboxylate

٥٠١٥ جم، ٠٠١٩ ملي مول) في 1,4-dioxane (١٠ مل) وتقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم تبخير المذيبات وتنقية المادة المتبقية بواسطة HP1C تحضير على عمود Sunfire باستخدام تدرج ٩٠٪ إلى ٧٠٪ من trifluoroacetic acid في acetonitrile بنسبة ٠.١٪ كمادة الفصل التتابعي. تم تجفيف الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب بالتبريد للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٢٧ مجم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 7.7$, 3.1 Hz, 1H), 7.86- 7.78 (m, 3H), 7.55- 7.49 (m, 3H), 7.49- 7.43 (m, 1H), 7.40- 7.36 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 4.86 (t, $J = 22.2$ Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.26- 3.16 (m, 4H), 2.90- 2.71 (m, 4H), 2.04- 1.90 (m, 4H), 1.75- 1.57 (m, 4H).
[M+H] $^+$ =707 (MultiMode+).

مثال رقم ٢٧٥

N-{cis-4-[6-Fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1-(propylamino)cyclopentanecarboxamide



تمت معالجة :

1-Amino-N-{cis-4-[6-fluoro-1-[2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}cyclopentanecarboxamide

(٠.٥٤ جم، ٠.٨٤ ملي مول) و propionic aldehyde (٠.٠٤٩ جم، ٠.٨٤ ملي مول) في

1,2-dichloroethane (٢٠ مل) باستخدام sodium triacetoxyborohydride (٠.٢١٤ جم، ١.٠١

ملي مول) وتقليب الخليط الناتج طول الليل. تم تبخير الخليط حتى الجفاف وتنقية المنتج الخام

بواسطة HP1C تحضير على عمود Waters X-Terra باستخدام تدرج ٩٥٪ إلى ٥٠٪ من

trifluoroacetic acid بنسبة ٠.١٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء

المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة

١٠ صلبة عديمة اللون (٠.٣٧٢ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H),

8.31 (dd, *J* = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58- 7.50 (m, 3H),

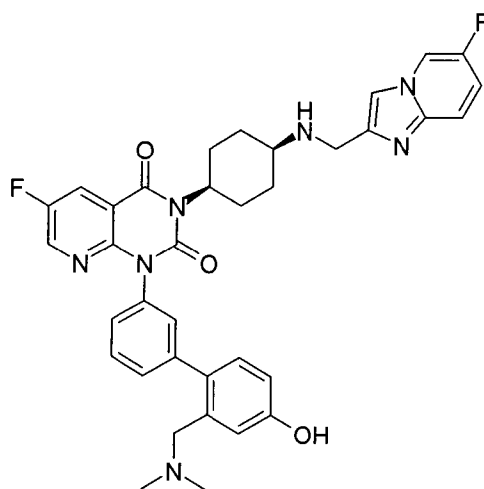
7.49- 7.44 (m, 1H), 7.44- 7.39 (m, 1H), 4.81 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s,

1H), 3.79- 3.53 (m, 4H), 3.27- 3.06 (m, 2H), 2.81- 2.55 (m, 6H), 2.37- 2.23 (m, 2H),

2.05- 1.91 (m, 4H), 1.85- 1.69 (m, 5H), 1.68- 1.51 (m, 7H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[M+H]⁺=683 (MultiMode⁺)

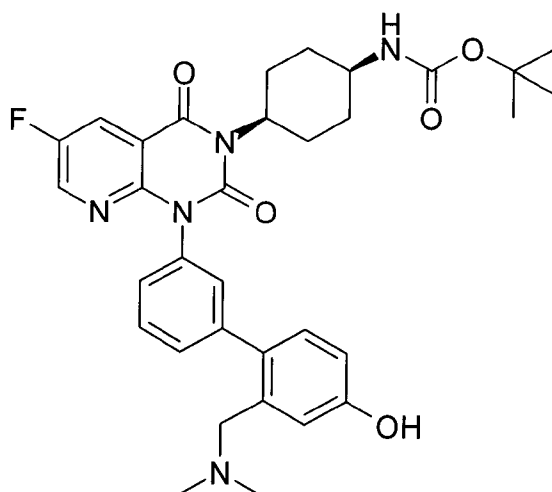
1-{2'-[(dimethylamino)methyl]-4'-hydroxybiphenyl-3-yl}-6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino)cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



o

خطوة (أ) :

tert-Butyl {cis-4-[1-{2'-[(dimethylamino)methyl]-4'-hydroxybiphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تم تحضير المنتج من :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

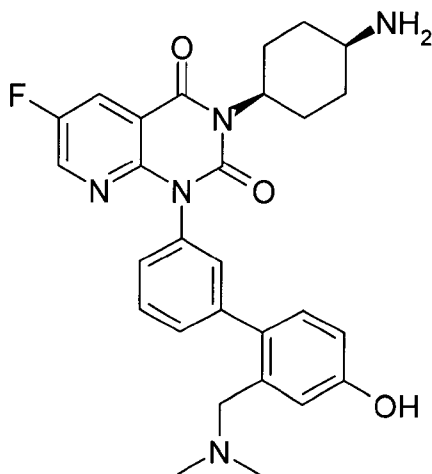
(٠.٥ جم، ٠.٨٧ ملي مول) و dimethylamine (١.٣٠٥ مل، ٢.٦١ ملي مول) بالطريقة المذكورة

٥ في مثال رقم ٢٧٤، خطوة (أ) للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي (٠.٥٠ جم).

[M+H]⁺=604

خطوة (ب) :

3-(cis-4-Aminocyclohexyl)-1-{2'-[(dimethylamino)methyl]-4'-hydroxybiphenyl-3-yl}-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



١٠

تم تحضير المنتج من :

tert-butyl {cis-4-[1-{2'-[(dimethylamino)methyl]-4'-hydroxybiphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٠.٥ جم، ٠.٨٣ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٢٣٠، خطوة (د) للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي (٠.٤١٠ جم).

[M+H]⁺=604

خطوة (ج) :

1-{*P*-[(dimethylamino)methyl]-4'-hydroxybiphenyl-3-yl}-6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

تمت إضافة :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-{2'-[(dimethylamino)methyl]-4'-hydroxybiphenyl-3-yl}-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

١٠

(٠.٢٦٣ جم، ٠.٥٢ ملي مول) و acetic acid (٠.٠٣٨ جم، ٠.٦٣ ملي مول) إلى محلول من خليط التفاعل عند ٢٥° م لمدة ١٠ دقائق. تمت إضافة :

sodium triacetoxyborohydride (٠.١١١ جم، ٠.٥٢ ملي مول) وتقليب التفاعل لمدة ١٤ ساعة.

تم إذابة المادة الخام في methanol (٥ مل)، وتحميلها على خرطوشة SCX (٢٠ جم). تم غسل

الشوائب بـ methanol (٢٥٠ مل) والتخلص منها. تم فصل المنتج تتابعياً باستخدام ٢٥٠ مل من

١٥

ammonia methanol (١ ع) وتبخيره. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HP1C تحضيرياً على

عمود Waters X-Terra باستخدام تدرج من ٩٥٪ إلى ٥٠٪ من trifluoroacetic acid في

acetonitrile كمادة الفصل التتابعي، ثم تنقيته بواسطة HP1C تحضيرياً على عمود

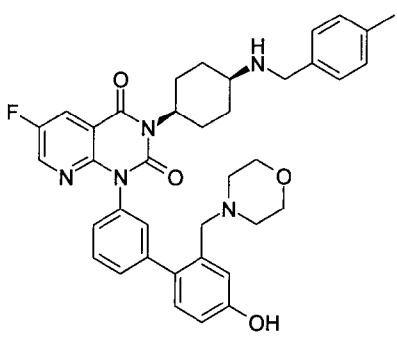
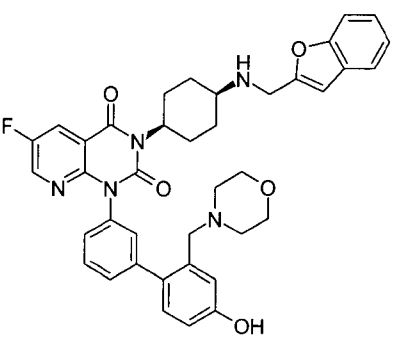
methanol باستخدام Waters X-Terra تدرج من ٩٥٪ إلى ٥٪ من ammonium acetate مائية في methanol بنسبة ٠.١٪ كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان (٠.١٠٤ جم).

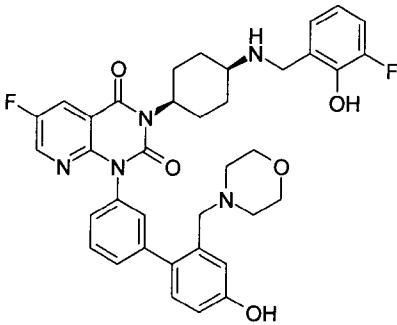
تم تحضير المركبات التالية (جدول ٧) كمواد صلبة من

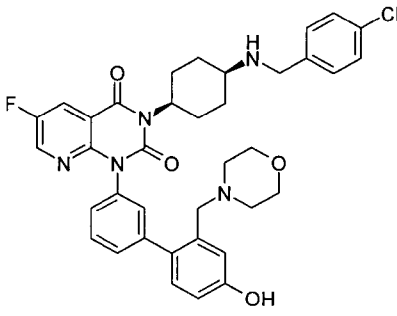
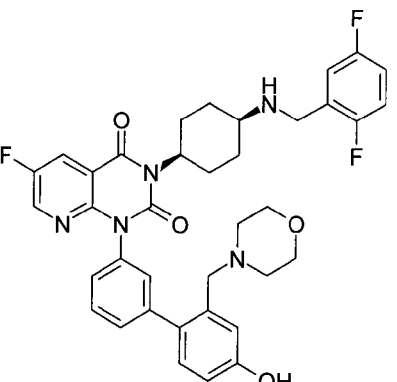
3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione and the appropriate aldehyde

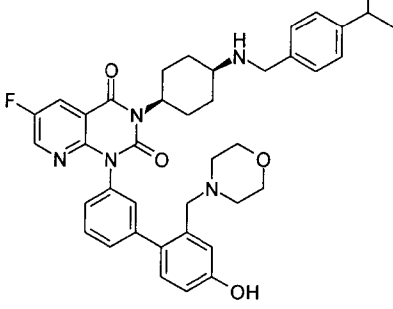
المناسب باستخدام الطريقة السابق ذكرها في مثال رقم ٢٤٧.

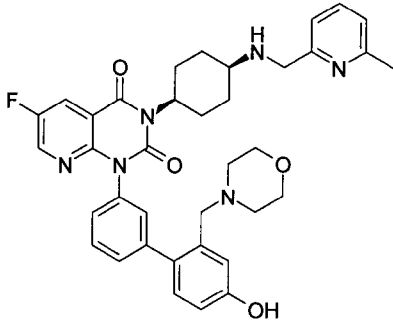
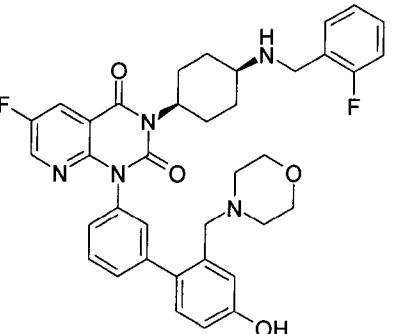
جدول رقم (٧)

M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
٦٥٠	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 11.1, 8.1 Hz, 3H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 2.79 - 2.64 (m, 4H), 2.27 (s, 4H), 1.85 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.50 - 1.35 (m, 4H).	6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-3-{ <i>cis</i> -4-(4-methylbenzyl)amino]cyclohexyl}pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine-2,4 (1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione		٢٧٨
٦٧٦	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.09 (m, 3H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 4.77 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 4.4 Hz,	3-{ <i>cis</i> -4-(1-benzofuran-2-ylmethyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine-2,4 (1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione		٢٧٩

M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
	2H), 3.43 (s, 4H), 3.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 - 2.65 (m, 3H), 2.27 (s, 4H), 1.98 - 1.83 m, 3H), 1.53 -) 1.37 (m,4H).			
٦٧٠	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 3.1Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.78 - 6.65 (m, 2H), 4.79 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.43 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.27 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 2H), 2.28 (s, 4H), 1.92 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.62 - 1.44 (m, 4H).	6-fluoro-3-{ <i>cis</i> -4-[(3-fluoro-2- hydroxybenzyl)ami no]cyclohexyl}-1- [4'-hydroxy-2'- (morpholin-4- ylmethyl)biphenyl- 3-yl]pyrido[2,3- d]pyrimidine-2,4 (1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione		٢٨٠

M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
٦٧٠	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 6H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.82 - 2.64 (m, 3H), 2.34 - 2.19 (m, 4H), 1.87 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.56- 1.38 (m, 4H).	3-{ <i>cis</i> -4-[(4-chlorobenzyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine-2,4 (1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione		٢٨١
٦٧٢	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.2,	3-{ <i>cis</i> -4-[(2,5-difluorobenzyl)amino]cyclohexyl}-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine-2,4 (1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione		٢٨٢

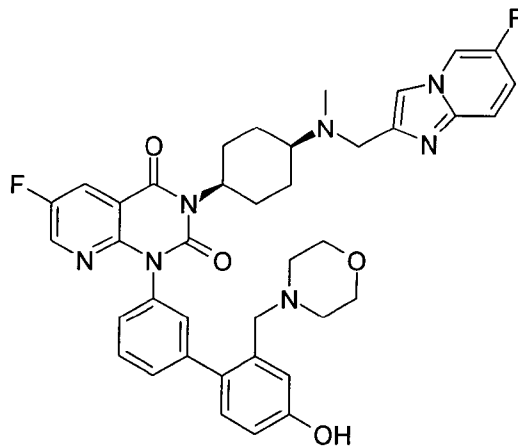
M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
	2.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 m, 1H), 3.73 (s,) 2H), 3.45 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 3.29 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.27 (s, 4H), 1.85 (s, 2H), 1.43 (s, 4H).			
٦٧٨	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz,) 1H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.43 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.90 - 2.66 (m, 4H), 2.27 (s, 4H), 1.87 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-3-{cis-4-[(4-isopropylbenzyl)amino]cyclohexyl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione		283

M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
٦٥١	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 20.1, 7.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 4H), 1.99 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.54-1.36 (m, 4H).	6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-3- (cis-4-[(6-methylpyridin-2-yl)methyl]amino)cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione		٢٨٤
٦٥٤	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 - 9.41 (m, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H).	6-fluoro-3-{cis-4-[(2-fluorobenzyl)amino]cyclohexyl}-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione		٢٨٥

M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
	1H), 6.75 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.74 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.73 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 2.27 (s, 4H), 1.86 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.54- 1.35 (m,4H).			

مثال رقم ٢٨٦

6-fluoro-3-{ cis-4-[[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl](methyl)amino]
cyclohexyl}-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]
pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تمت إذابة :

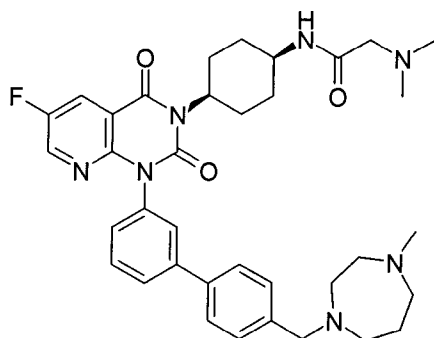
3-(cis-4-Aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

٥٥.٤) 6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde و (٠.٣٤ ملي مول) (١٨٤ مجم) و (٠.٣٤ ملي مول) في 1,2-dichloroethane (٤ مل) و N-methyl-2-pyrrolidinone (١ مل) عند ٢٥° م و تقليب المحلول لمدة ساعة. تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (١١٧ مجم، ٠.٥٥ ملي مول) خلال ١٠ دقائق في وجود هواء. تم تقليب المعلق الناتج عند ٢٥° م لمدة ١٦ ساعة ثم إضافة formaldehyde (٤١ مجم، ٠.٥١ ملي مول) تمت إضافة وتقليب المعلق لمدة ١٦ ساعة. تم تحميل المعلق الخام على عمود SCX (١٠ جم) وغسله بـ methanol (١٠٠ مل) وفصله تتابعياً باستخدام ٧٥ مل من methanol نشادري (٣.٥ ع). تم الحصول على المركب الخام بعد التركيز في وسط مفرغ وتنقيته بواسطة HPIC تحضيرياً على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٧٥٪ إلى ٥٪ من aqueous ammonia في acetonitrile بنسبة ٠.٢٪ كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة عديمة اللون (٠.١٣٤ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.66- 8.56 (m, 2H), 8.34 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61- 7.50 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35- 7.29 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.91- 4.81 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.43 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.29 (s, 2H), 2.80 (dd, J = 24.9, 11.5 Hz, 2H), 2.42- 2.35 (m, 1H), 2.31- 2.15 (m, 9H), 1.42 (s, 4H).

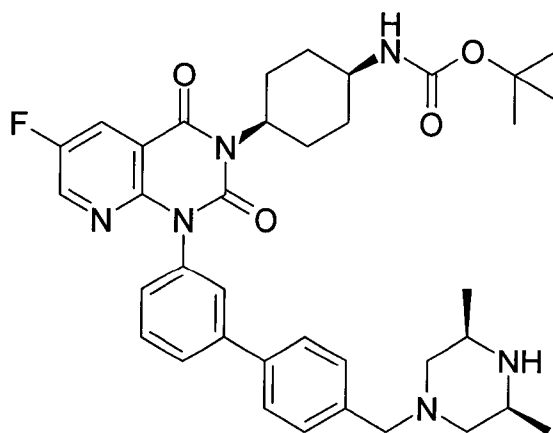
[M+H]⁺=708 (Multimode+)

N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-N2,N2-dimethylglycinamide



خطوة (أ):

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تمت إضافة 1-methyl-1,4-diazepane (٠.٧ مل، ٥.٦٣ ملي مول) إلى محلول من :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٢.٠٠٩ جم، ٣.٦٠ ملي مول) في DCM (٤٠ مل). تمت إضافة anhydrous sodium sulphate (٥٠ جم تقريباً). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥٠ دقيقة قبل إضافة sodium triacetoxyborohydride (١.١٤٣ جم، ٥.٣٩ ملي مول) وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم تخفيف الخليط التفاعل باستخدام DCM، وغسله بـ sodium bicarbonate مشبعة وماء ومطول ملحي وتجفيفه فوق sodium sulfate وترشيحه وتركيزه. تمت إذابة المادة الخام في methanol وتحميلها على خرطوشة SCX مغسولة مسبقاً. تمت إزالة الشوائب المتعادلة بالغسل بـ methanol ثم فصل المنتج تتابعياً باستخدام ما يتراوح من ١٠٪ إلى ٢٠٪ من ammonia (٧ع) في methanol للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كرسوة صفراء باهتة (١.٦٦ جم).

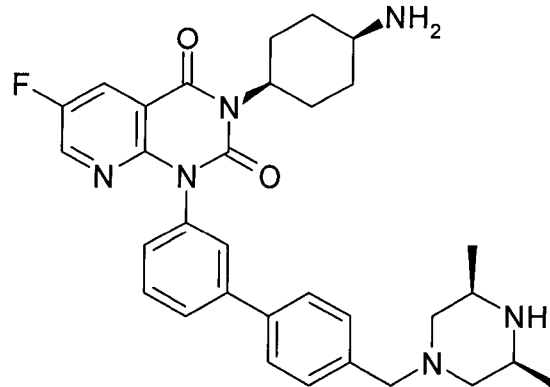
[M+H]⁺ = 657

١٠

خطوة (ب) :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]

biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تمت إذابة :

tert-butyl {cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,
4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(١.٦٦١ جم، ٢.٥٣ ملي مول) في 1,4-dioxane (١٠ مل) وتبريده في ثلج. تمت إضافة
hydrogen chloride (٤ مولار تقريباً في 1,4-dioxane) (١٢.٦٤ مل، ٥٠.٥٨ ملي مول) وتقليب
خليط التفاعل عند ٥° م تقريباً لمدة ساعة، ثم تقلبيه عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٤ ساعات قبل
تركيزه في وسط مفرغ للحصول على ملح trihydrochloride المذكور في العنوان الفرعي كمادة
صلبة بيضاء (١.٩٨٥ جم).

[M+H]⁺=557 (Multimode+)

١٠

خطوة (ج) :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-
1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-N2,N2-dimethylglycinamide

تم تقليب محلول من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]
biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٠.٢٤٣ جم، ٠.٣٦ ملي مول)، و N,N-dimethylglycine (٠.٠٤٠ جم، ٠.٣٨ ملي مول)
و Triethylamine (٠.٥٥ مل، ٣.٩٦ ملي مول) في acetonitrile (١٠ مل) لمدة ٣٠ دقيقة ثم

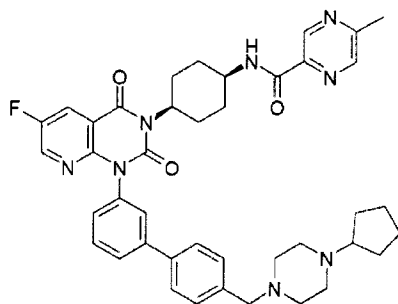
إضافة 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride (T3P، ١.٥٧ مولار في THF) (٠.٢٥ مل، ٠.٣٩ ملي مول) بالتنقيط. تم تقليب خليط التفاعل طول الليل ثم صبه فوق sodium bicarbonate مشبعة (١٠ مل) واستخلصه باستخدام ethyl acetate (٣ مرات). تم غسل نواتج الاستخلاص العضوية بماء وتركيزها وتنقيتها بواسطة HP1C تحضيرى على عمود Waters X-Bridge باستخدام تدرج من ٩٥٪ إلى ٥٪ من trifluoroacetic acid مائي في acetonitrile بنسبة ٠.٢٪ كمادة الفصل التتابعى. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على di-trifluoroacetate المذكور في العنوان كرسوة بيضاء (٠.٢١٢ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (br s, 1H), 8.59 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 7.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.83- 7.74 (m, 4H), 7.66- 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.34- 4.28 (m, 1H), 3.96- 3.90 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 2.67- 2.58 (m, 2H), 2.14- 2.07 (m, 2H), 1.90 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.67- 1.55 (m, 4H).

لم تظهر البروتونات المتبقية بفعل قيم الذروة للمذيب.

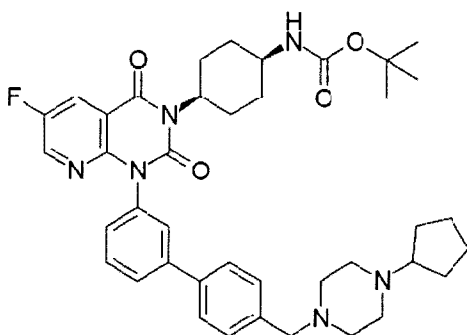
مثال رقم ٢٨٨

N- $\{di\}$ -4-[1-{4'-[(4-cyclopentyl)piperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5-methylpyrazine-2-carboxamide



خطوة (أ) :

tert-butyl {cis-4-[1-{4'-[(4-cyclopentyl)piperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تم تحضير المنتج من :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٢٠٠٧٤ جم، ٣.٧١ ملي مول) و 1-cyclopentylpiperazine (٠.٨٥٩ جم، ٥.٥٧ ملي مول)

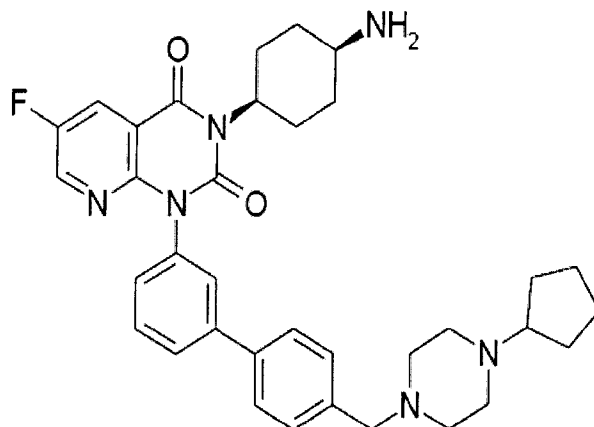
١٠ بالطريقة المذكورة في مثال (٢٨٧)، خطوة (أ) للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي

كرغوة صفراء باهتة (٢.٣٩٣ جم).

[M+H]⁺=697

خطوة (ب) :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-{4'-[(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-
6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



٥ تم تحضير المنتج من :

tert-butyl {cis-4-[1-{4'-[(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٢.٣٩٣ جم، ٣.٤٣ ملي مول بالطريقة المذكورة في مثال (٢٨٧)، خطوة (ب) للحصول على ملح
trihydrochloride المذكور في العنوان الفرعي كمادة صلبة صفراء باهتة (٢.٩٩٨ جم).

[M+H]⁺=597

١٠

خطوة (ج) :

N-{cis-4-[1-{4'-[(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-2,4-
dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-5-methylpyrazine-2-
carboxamide

تم تحضير المنتج من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-{4'-[(4-cyclopentylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-
6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٠.٢٩٦ جم، ٠.٤٢ ملي مول) و 5-methylpyrazine-2-carboxylic acid (٠.٠٦٩ جم، ٠.٥٠

ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال (٢٨٧)، خطوة (ج) للحصول على ملح ^٥
di-trifluoroacetate المذكور في العنوان كرسوة بيضاء (٩٥ مجم).

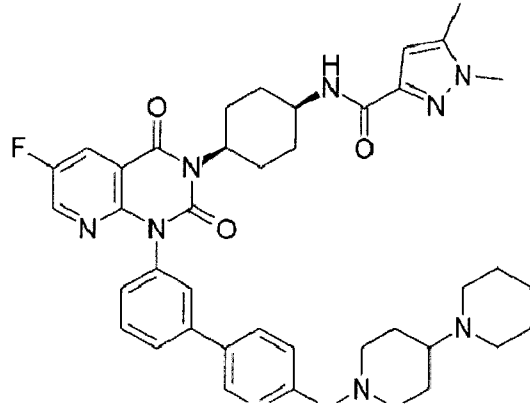
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 8.64- 8.59 (m, 2H), 8.33 (dd, J = 7.7, 3.1
Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82- 7.72 (m, 3H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J
= 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.21- 4.17 (m, 1H),
3.56- 3.49 (m, 2H), 3.30- 3.08 (m, 4H), 2.67- 2.54 (m, 5H), 2.04- 1.97 (m, 4H), 1.77-
1.54 (m, 10H).

لم تظهر البروتونات المتبقية بفعل قيم الذروة للمذيب.

[M+H]⁺=717 (Multimode+)

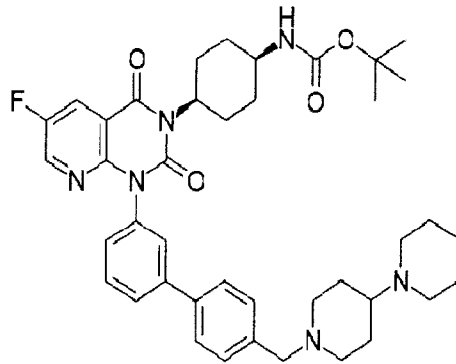
مثال رقم ٢٨٩

N-{di[3-4-[1-[4'-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)methyl]biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-
dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-
carboxamide



: خطوة (أ)

tert-butyl {cis-4-[1-[4'-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تم تحضير المنتج من :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-formylbiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

(١.٥٠٠ جم، ٢.٦٩ ملي مول) و 1,4'-bipiperidine (٠.٥٦٥ جم، ٣.٣٦ ملي مول) بالطريقة

المذكورة في مثال رقم ٢٨٧، خطوة (أ) للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كرسوة

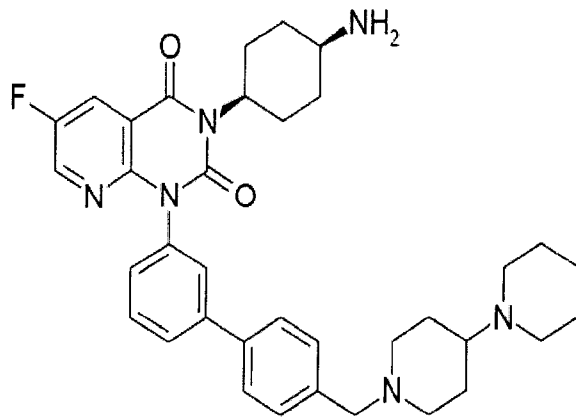
صفراء باهتة (١.٥٨٥ جم).

[M+H]⁺=711

خطوة (ب) :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-[4'-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-6-

fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير المنتج من :

tert-butyl {cis-4-[1-[4'-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(١.٥٨٥ جم، ٢.٢٣ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٢٨٧، خطوة (ب) للحصول على ملح trihydrochloride المذكور في العنوان الفرعي كمادة صلبة ذات لون كريمي (١.٩٤٤ جم).

[M+H]⁺=611

٥

خطوة (ج) :

N-{cis-4-[1-[4'-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxamide

١٠ تم تحضير المنتج من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-[4'-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٠.٢٢١ جم، ٠.٣١ ملي مول) و 1,5-dimethyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (٠.٠٥٢ جم،

٠.٣٧ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٢٨٧، خطوة (ج) للحصول على ملح

١٥ di-trifluoroacetate المذكور في العنوان الفرعي كرسوة بيضاء (٠.١٦٤ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.88- 4.81 (m, 1H), 4.37- 4.32 (m, 2H), 4.10-

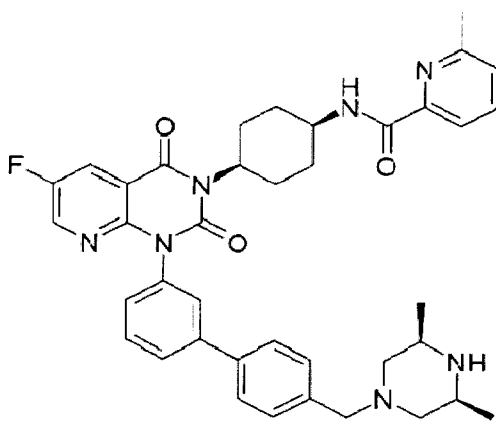
4.07 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.02- 2.88 (m, 4H), 2.57- 2.51 (m, 2H), 2.25- 2.21 (m, 5H),
1.98- 1.83 (m, 6H), 1.72- 1.60 (m, 6H), 1.44- 1.27 (m, 2H).

لم تظهر البروتونات المتبقية بفعل قيم الذروة للمذيب.

[M+H]⁺=733 (Multimode+)

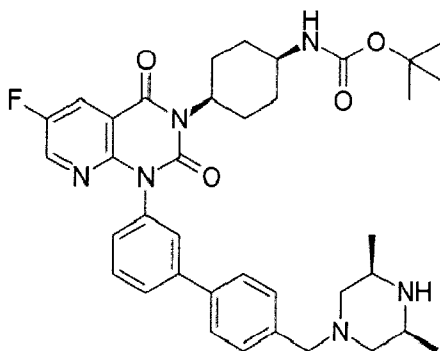
٥ مثال رقم ٢٩٠

N-{cis-4-[1-(4'-{[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-
2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-methylpyridine-2-
carboxamide



١٠ خطوة (أ) :

tert-butyl {cis-4-[1-(4'-{[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-6-
fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تم تحضير المنتج من :

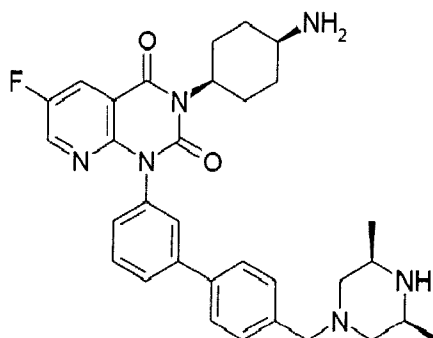
tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(4'-(3,5-dimethylpiperazin-1-yl)methyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

٥ (٢.٠٠٠ جم، ٣.٥٨ ملي مول) و cis-2,6-dimethylpiperazine (٠.٤٠٩ جم، ٣.٥٨ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال (٢٨٧)، خطوة (أ) للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كرقوة (١.٩٢ جم).

[M+H]⁺=657 (Multimode+)

خطوة (ب) :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-(4'-{[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير المنتج من :

tert-butyl {cis-4-[1-(4'-{[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(١.٨٨ جم، ٢.٨٦ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال (٢٨٧)، خطوة (ب) للحصول على ملح

trihydrochloride المذكور في العنوان الفرعي كمادة صلبة بيضاء (٢.٠٥ جم). ٥

خطوة (ج) :

N-{cis-4-[1-(4'-{[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-6-methylpyridine-2-carboxamide

١٠ تم تحضير المنتج :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-(4'-{[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

(٠.٢٠٠ جم، ٠.٣٤ ملي مول) و 6-methylpicolinic acid (٤٦ مجم، ٠.٣٤ ملي مول) بالطريقة

المذكورة في مثال (٢٨٧)، خطوة (ج) للحصول على ملح di-trifluoroacetate المذكور في العنوان

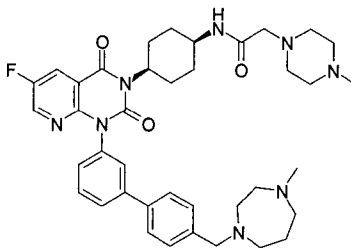
كمادة صلبة بيضاء (٩٨ مجم). ١٥

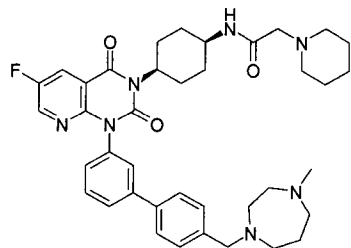
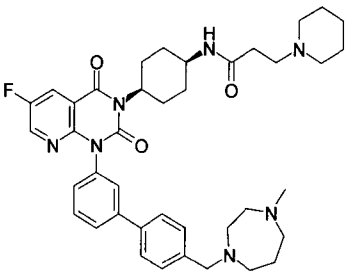
¹H NMR (400 MHz, CDC₁₃) δ 8.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75- 7.63 (m, 5H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (ddt, J = 7.8, 0.2, 1.3 Hz, 1H), 7.26- 7.22 (m,

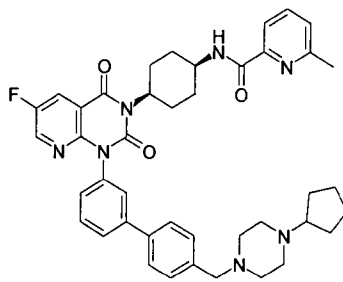
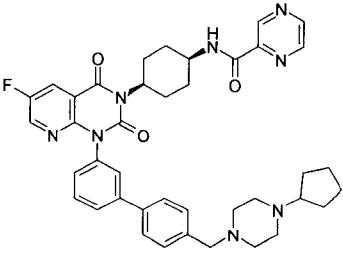
1H), 5.13- 5.03 (m, 1H), 4.43- 4.39 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.71- 3.65 (m, 2H), 3.24 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.84- 2.74 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.07 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.82- 1.71 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H). [M+H]⁺=676 (Multimode+).

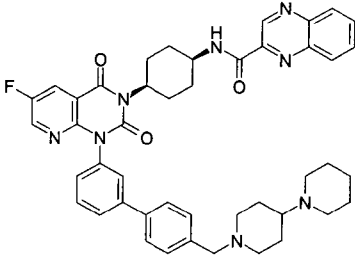
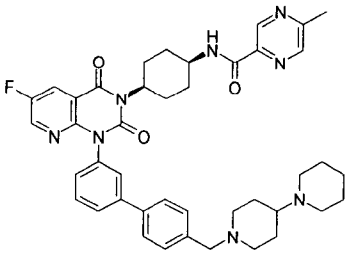
تم تحضير المركبات التالية (جدول ٨) بطريقة مماثلة كمواد صلبة من amine والحمض المناسبين باستخدام الطريقة المذكورة في مثال رقم ٢٨٧ خطوة (ج).

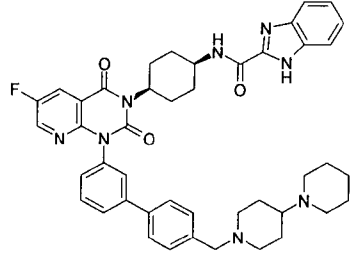
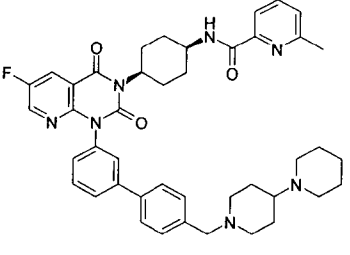
جدول رقم (٨)

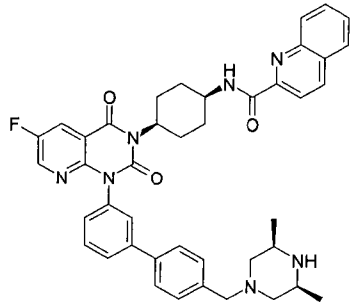
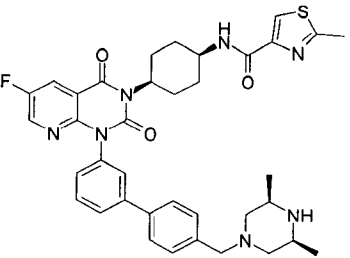
M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
٦٩٧	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 5H), 7.67 - 7.60 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.37 - 2.98 (m, 8H), 2.84 (s, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.86 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 4H). Remaining protons obscured by solvent peaks.	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3(2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamide		٢٩١

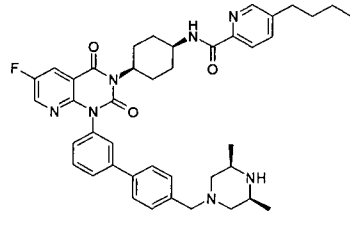
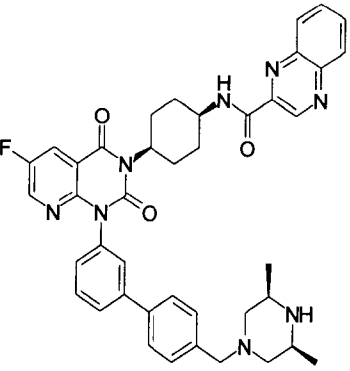
M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
٦٨٢	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 4H), 7.66 - 7.59 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 4H), 3.30 - 2.92 (m, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 1.90 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.34 (m, 10H). Remaining protons obscured by solvent peaks.	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3(2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-2-piperidin-1-ylacetamide		٢٩٢
٦٩٦	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.78 - 7.75 (m, 3H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 5H), 2.67 - 2.58 (m, 4H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 1.92 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.65-1.51 (m, 8H).	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3(2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-3-piperidin-1-ylpropanamide		٢٩٣

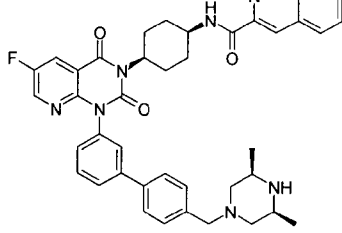
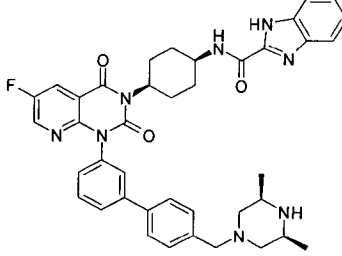
M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
	Remaining protons obscured by solvent peaks.			
٧١٦	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 - 8.59 m, 2H), 8.32 (dd, J =) 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.70 (m, 6H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 4H), 4.93 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 3.95 - 3.89 m, 2H), 3.19 - 3.04) (m, 4H), 2.68 - 2.58 m, 2H), 2.43 (s, 3H),) 2.00 - 1.90 (m, 4H), 1.76 - 1.53 (m, 10H). Remaining protons obscured by solvent peaks.	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[1-{4'-[(4- cyclopentylpiperazi n-1- yl)methyl]biphenyl -3-yl}-6-fluoro-2,4- dioxo-1,4- dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)- yl]cyclohexyl}-6- methylpyridine-2- carboxamide		٢٩٤
٧٠٣	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.77 - 8.76 (m, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.45 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.19 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 4H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 4H), 1.78 - 1.52 (m, 10H). Remaining	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[1-{4'-[(4- cyclopentylpiperazi n-1- yl)methyl]biphenyl -3-yl}-6-fluoro-2,4- dioxo-1,4- dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)- yl]cyclohexyl}pyra zine-2-carboxamide		٢٩٥

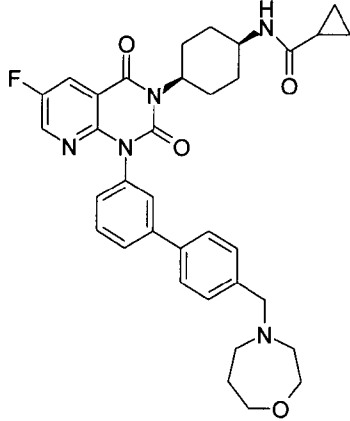
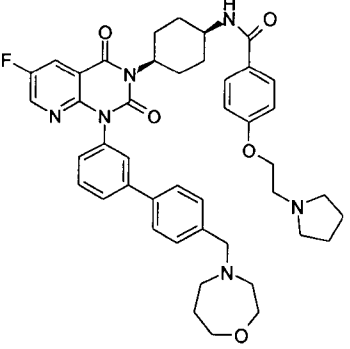
M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
	protons obscured by solvent peaks.			
٧٦٧	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 3.1Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 7.7, 3.1Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.81 (m, 7H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 4H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.03 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.64 (m, 12H), 1.45 - 1.24 (m, 2H).</p> <p>Remaining protons obscured by solvent peaks.</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-[4'-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3(2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}quin oxaline-2-carboxamide</p>		٢٩٦
٧٣١	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.93 - 4.83 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 3.02 - 2.86 (m,</p>	<p><i>N</i>-{<i>cis</i>-4-[1-[4'-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-3(2<i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-5-methylpyrazine-2-carboxamide</p>		٢٩٧

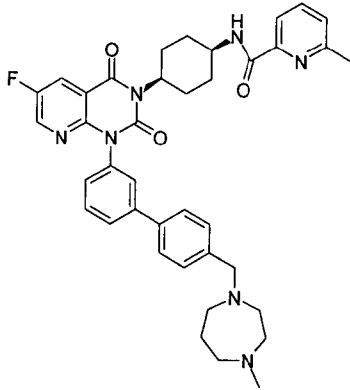
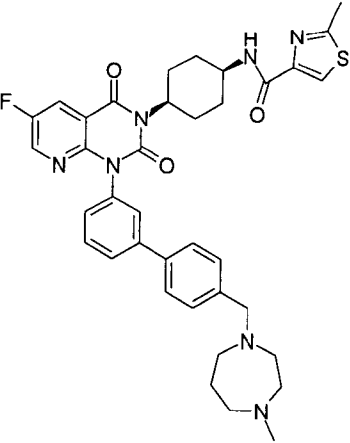
M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
	4H), 2.67 - 2.55 (m, 5H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.64 (m, 12H), 1.48 - 1.24 (m, 2H). Remaining protons obscured by solvent peaks.			
٧٥٥	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 4H), 7.68 - 7.58 (m, 5H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 4.92 - 4.86 m, 1H), 4.38 - 4.32) (m, 2H), 4.22 - 4.18 m, 1H), 3.01 - 2.87) (m, 4H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.07 (d, J= 10.4Hz, 2H), 1.90-1.60 (m, 12H), 1.46-1.35 (m, 2H). Remam;ngproton. obscured bysolventpeah.	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[1-[4'-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3(2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-1 <i>H</i> -benzimidazole-2-carboxamide		٢٩٨
٧٣٠	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) (i 8.62 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J=3.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.72- 7.71 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.44 (d, J= 8.2Hz- 1H), 7.38 (d, J= 8.2 Hz, 3H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.503.46	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[1-[4'-(1,4'-bipiperidin-1'-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3(2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-6-methylpyridine-2-carboxamide		٢٩٩

M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
	(m,2H),2.90-2.83 (m,2H),2.672.58 (m,4H),2.44-2.40 (m,3H),L941.88 (m,4H), 1.77 -1.66 (m, 6H), 1.52-1.35 (m, 6H). Remaming protons obscured bysolventpeah.			
٧١٢	¹ H NMR (400 MHz, CDC1 ₃) δ 8.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.30 8.24 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 7.55 (m, 6H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 4.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.22 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J= 11.9 Hz, 2H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.12 (d, J= 12.1 Hz, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[1-(4'-{[(<i>3R,5S</i>)-3,5- dimethylpiperazin- 1- yl]methyl} biphenyl -3-yl)-6-fluoro-2,4- dioxo-1,4- dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)- yl]cyclohexyl} quin oline-2- carboxamide		٣٠٠
٦٨٢	¹ H NMR (400 MHz, CDC1 ₃) δ 8.37 (d, J = Hz, 1H), 8.23 3.1 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 3H), 7.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 d, J = 8.2 Hz, 2H),) 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), (s, 2H), 3.71 - 4.02	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[1-(4'-{[(<i>3R,5S</i>)-3,5- dimethylpiperazin- 1- yl]methyl} biphenyl -3-yl)-6-fluoro-2,4- dioxo-1,4- dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)- yl]cyclohexyl}-2- methyl-1,3- thiazole-4- carboxamide		٣٠١

M ⁺ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
	3.62 (m, 2H), 3.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.09 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 6H)			
٧١٨	¹ H NMR (400 MHz, CDCJJ) 58.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 807 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 4H), 7.53 (~J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.683.60 (m, 2H), 3.21 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.86-UO (m, 4H), 1.61 (quintel, J = 7.6 Hz, 2H), L40-1.29 (m, 8H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	5-butyl-N-{ <i>cis</i> -4-[1-(4'-{[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3(2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}pyridine-2-carboxamide		٣٠٢
٧١٣	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) δ 9.65 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 - 7.65 (m, 6H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 12.8	N-{ <i>cis</i> -4-[1-(4'-{[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3(2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}quinoline-2-carboxamide		٣٠٣

M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
	Hz, 1H), 4.53 - 4.49 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.22 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.13 (d, J= 13.1 Hz, 2H), 1.89- 1.76 (m,4H), 1.31 d, J= 6.7 Hz, 6H.)			
٧١٢	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) δ 9.19 (s, 1H), 8.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 d, J = 7.9 Hz, 1H),) 7.78 - 7.65 (m, 5H), 7.54 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74- 3.65 em, 2H), 3.26 (<i>i J = 110 Hz, 2H), 3.08 (l, J = 120 Hz, 2H), 2.81 (dd, J =23,1,12.6Hz,2H),2.16 (d,J=13.6Hz, 2H), 1.90- 1.73 (m,4H), 1.31 (d,J=6.4 Hz,6H)	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[1- (4'-{[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5- dimethylpiperazin- 1- yl]methyl} biphenyl -3-yl)-6-fluoro-2,4- dioxo-1,4- dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3 (2 <i>H</i>)- yl]cyclohexyl} isoq uinoline-3- carboxamide		٣٠٤
٧٠١	IHNM:R (400 MHz, CDC1J) li 8.37 (d, J= 2.8 Hz, 1H),8.24 (dd,J=7.2,3.1 Hz, 1H), n6-7.73 (m, 1H), nO- 7.64 (m, 5H), 7.55- 7.52 (m,3H), 7.38-7.33 (m,4H), 5.08 - 4.99 (m, 1H), 4.33 (s, 1H),	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[1- (4'-{[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5- dimethylpiperazin- 1- yl]methyl} biphenyl -3-yl)-6-fluoro-2,4- dioxo-1,4- dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3		٣٠٥

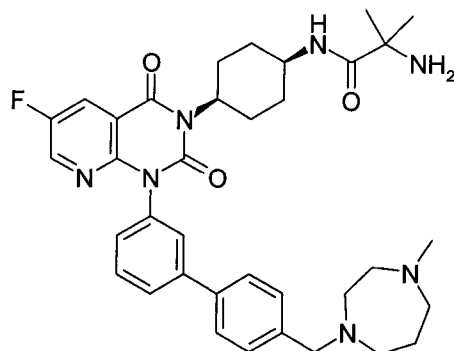
M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
	4.21 (s, 2H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.41-3.19 (m, 4H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.20 (d, J= 13.6 Hz, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.36 (d, J= 6.4 Hz, 6H).	(2H)-yl]cyclohexyl}-1H-benzimidazole-2-carboxamide		
٦١٢	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.39 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), (d, J = 7.9 Hz, 7.75 1H), 7.71 - 7.66 (m, 3H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.63 (m, 6H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 1.93 (d, J = 17.3 Hz, 2H), - 1.61 (m, 4H), 1.76 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.01 - 0.94 (m, 2H), 0.79 - 0.70 (m, 2H).	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}cyclopropanecarboxamide		٣٠٦
٧٦١	¹ H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 3H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H),	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)benzamide		٣٠٧

M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
	5.19- 5.04 (m, 1H), 4.51 - 4.06 (m, 11H), 4.00 - 3.77 (m, 6H), 3.63 - 3.49 (m, 3H), 3.08 - 2.95 (m, 3H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.22 - 1.98 (m, 6H), 1.83 - 1.69 (m, 4H).			
٦٧٦	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 5H), 7.57 - 7.52 (m, 3H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.00 - 3.31 (m, 8H), 2.90 (s, 3H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.50 (s, 5H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 4H).	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3(2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-2-methylpyridine-2-carboxamide		٣٠٠
٦٨٢	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.71 - 7.65 (m, 3H), 7.56 - 7.52 (m, 3H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 5.04 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.97 - 3.33 (m, 8H), 2.89 (s, 3H), 2.80 - 2.65 (m,	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3(2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-2-methyl-1,3-thiazole-4-carboxamide		

M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
	6H), 2.52 - 2.45 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.85- 1.67 (m,4H).			
٧١٩	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.06 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 5H), 7.56 - 7.49 (m, 4H), 7.34 (dq, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 3H), 3.91 - 3.37 (m, 6H), 2.97 - 2.82 (m, 8H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 4H), 1.83 - 1.68 (m, 4H).	<i>N</i> -{ <i>cis</i> -4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-3(2 <i>H</i>)-yl]cyclohexyl}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-2-carboxamide		

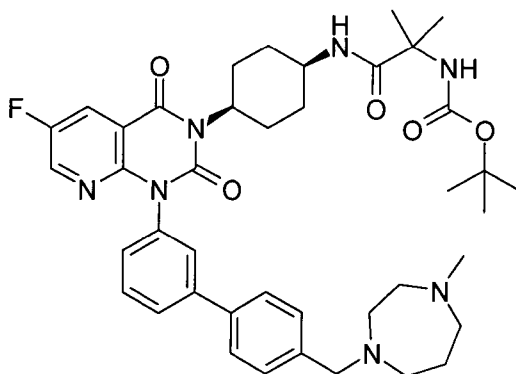
مثال رقم ٣١١

N-{*cis*-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl}-2-methylalaninamide



خطوة (أ) :

tert-butyl [2-({ cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} amino)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl]carbamate



تم تحضير المنتج من :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

2-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropanoic acid و (٠.٣٧ ملي مول) (٠.٢٤٥ جم)

١٠ (٠.٠٧٨ جم، ٠.٣٩ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٢٨٧، خطوة (ج) دون التنقية

بواسطة HP1C للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كرسوة بيضاء (٠.٢٢٦ جم).

[M+H]⁺=742

خطوة (ب) :

N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-2-methylalaninamide

تمت إضافة :

Hydrogen chloride (٤ مولار في 1,4-dioxane) (١.٥ مل، ٦.٠٠ ملي مول) بالتقريب إلى محلول

من ٥

tert-butyl [2-({cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}amino)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl]carbamate

١٠ (٠.٢٢٦ جم، ٠.٣٠ ملي مول) في 1,4-dioxane (٣ مل). تم تقليب الخليط الناتج عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٦ ساعات ثم تركيزه تحت ضغط منخفض. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HP1C تحضيره على عمود Waters X-Bridge باستخدام تدرج من ٨٥٪ إلى ١٥٪ من trifluoroacetic acid في acetonitrile بنسبة ٠.٢٪ كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على ملح di-trifluoroacetate المذكور في العنوان كرسوة بيضاء (٦٠ مجم).

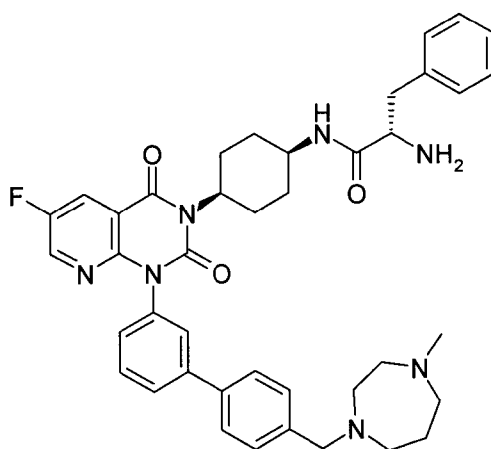
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.14-8.09 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78- 7.75 (m, 3H), 7.69- 7.58 (m, 5H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.36- 4.30 (m, 1H), 3.83- 3.79 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.70- 2.62 (m, 2H), 2.14- 2.01 (m, 4H), 1.64- 1.53 (m, 10H) .

لم تظهر البروتونات المتبقية بفعل قيم الذروة للمذيب.

. [M+H]⁺=642 (Multimode+)

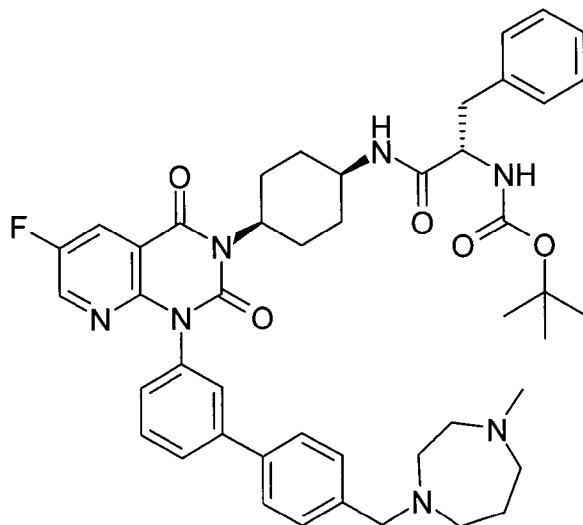
مثال رقم ٣١٢

N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-L-phenylalaninamide



خطوة (أ) :

tert-butyl [(1S)-1-benzyl-2-({cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}amino)-2-oxoethyl]carbamate



تم تحضير المنتج من :

3-(*cis*-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

٥ (S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanoic acid و (٠.٣٧ ملي مول) و (٠.٢٤٤ جم) و (٠.٠٩٧ جم، ٠.٣٧ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال (٣١١)، خطوة (أ) للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كزجاج عديم اللون (٠.٢٤٩ جم).

[M-Boc]₊=704

١٠ خطوة (ب) :

N-{*cis*-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl}-L-phenylalaninamide

تم تحضير المنتج من :

tert-butyl [(1*S*)-1-benzyl-2-({*cis*-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl}amino)-2-oxoethyl]carbamate

٥ (٠.٢٤٩ جم، ٠.٣١ ملي مول) باستخدام الطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١١، خطوة (ب) للحصول على ملح di-trifluoroacetate المذكور في العنوان كرسوة بيضاء (٠.١٩٢ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 8.21-8.11 (m, 4H), 7.83- 7.73 (m, 4H), 7.66- 7.54 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31- 7.20 (m, 5H), 4.79- 4.70 (m, 1H), 4.36- 4.13 (m, 2H), 3.87- 3.82 (m, 1H), 3.07- 2.97 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.67- 2.61 (m, 2H), 2.14- 2.05 (m, 2H), 1.87 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.70- 1.44 (m, 4H).

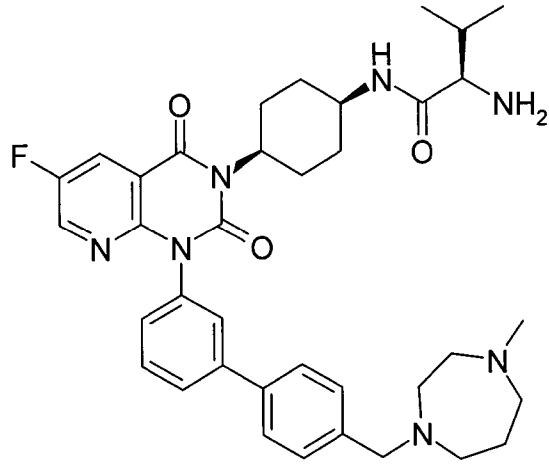
لم تظهر البروتونات المتبقية بفعل قيم الذروة للمذيب.

[M+H]⁺=704 (Multimode+)

١٥

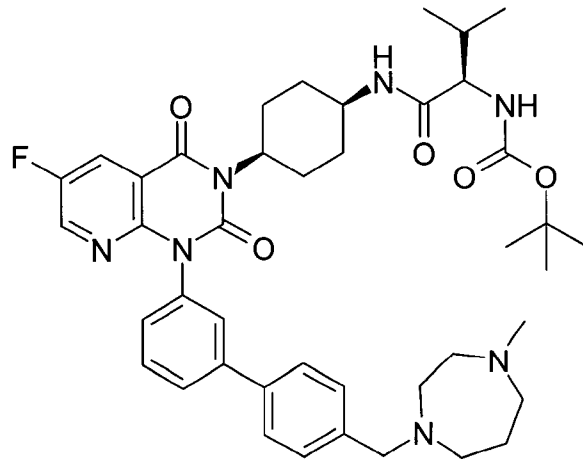
مثال رقم ٣١٣

N-{*cis*-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl}-D-valinamide



خطوة (أ) :

tert-butyl {(1R)-1-[(*cis*-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]
biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}
amino)carbonyl]-2-methylpropyl} carbamate



تم تحضير المنتج من :

from 3-(*cis*-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]
biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

(R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid و (٠.٢٤٢ جم، ٠.٣٦ ملي مول) و (٠.٠٨٣ جم، ٠.٣٨ ملي مول) باستخدام الطريقة في مثال رقم ٣١١، خطوة (أ) للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كزيت عديم اللون (٠.٢٤٠ جم).

[M+H]⁺=756

خطوة (ب) : ٥

N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-D-valinamide

تم تحضير المنتج من

tert-butyl {(1R)-1-[(cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}amino)carbonyl]-2-methylpropyl}carbamate

(٠.٢٧٥ جم، ٠.٣١ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١١، خطوة (ب) للحصول على ملح di-trifluoroacetate المذكور في العنوان كزغوة بيضاء (٠.١٥٩ جم).

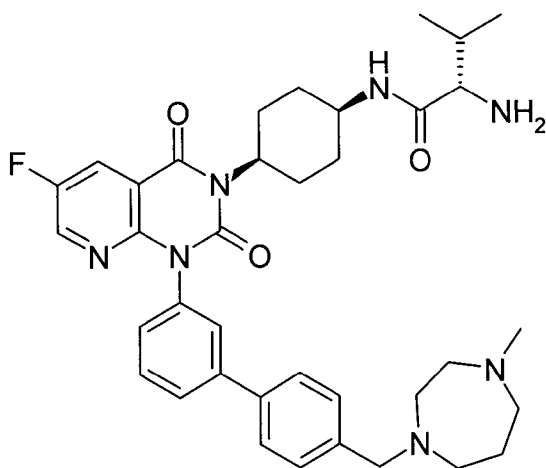
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 2H), 8.10 - 8.04 (m, 3H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

م تظهر البروتونات المتبقية بفعل قيم الذروة للمذيب.

[M+H]⁺=656 (Multimode⁺)

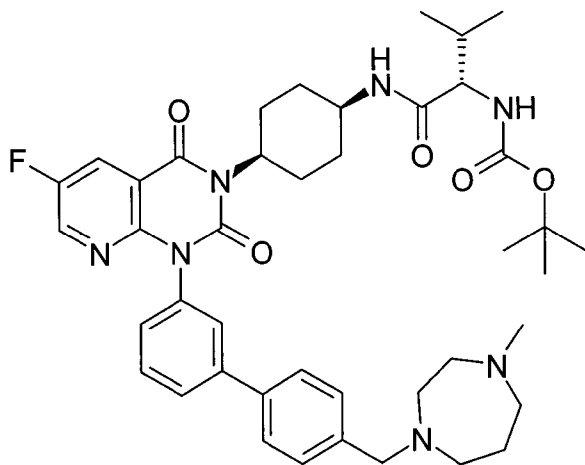
مثال رقم ٣١٤

N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-L-valinamide



خطوة (أ) :

tert-butyl {(1S)-1-[(cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}amino)carbonyl]-2-methylpropyl}carbamate



تم تحضير المنتج من :

3-(*cis*-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl] iphenyl-3-yl}pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

٥ (S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid و (٠.٣٧ ملي مول) و (٠.٢٤٨ جم) على المركب المذكور في العنوان الفرعي كزيت عديم اللون (٠.٢٤٧ جم).
(٠.٠٨٥ جم، ٠.٣٩ ملي مول) باستخدام الطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١١، خطوة (أ) للحصول

[M+H]⁺=756

خطوة (ب) :

N-{*dis*-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl}-L-valinamide

تم تحضير المنتج من :

tert-butyl {(1*S*)-1-[(*cis*-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl)amino)carbonyl]-2-methylpropyl} carbamate

(٠.٢٨١ جم، ٠.٣٧ ملي مول) باستخدام الطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١١ خطوة (ب) للحصول

على ملح di-trifluoroacetate المذكور في العنوان كرسوة بيضاء (٠.١٨١ جم).

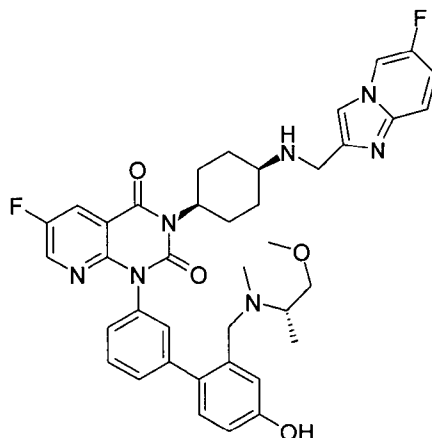
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 2H), 8.09 - 8.04 (m, 3H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 4H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

م تظهر البروتونات المتبقية بفعل قيم الذروة للمذيب.

M+H]⁺=656 (Multimode+)

مثال رقم ٣١٥

6-fluoro-3-(*cis*-4-[(6-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)methyl]amino)cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'-[[[(1*S*)-2-methoxy-1-methylethyl](methyl)amino]methyl]biphenyl-3-yl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione



تم تقليب خليط من (S)-1-methoxypropan-2-amine (١٤٠ مجم، ١.٥٧ ملي مول)،

tert-butyl- $\{cis$ -4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl} carbamate

٥ (٦٠٠ مجم، ١.٠٠٤ ملي مول) و sodium triacetoxyborohydride (٣٣٢ مجم، ١.٥٧ ملي مول)

في DCE (٢٠ مل) طول الليل. تمت إضافة formaldehyde (٠.٢٨٨ مل، ٤.١٨ ملي مول) إلى هذا المحلول، ثم مقدار آخر من sodium triacetoxyborohydride (٣٣٢ مجم، ١.٥٧ ملي مول).

تُرك الخليط بعد ذلك لتقليبه لمدة ساعتين. تم غسل خليط التفاعل باستخدام ١٠٪ من محلول sodium bicarbonate (٣٠ مل) وتجفيفه فوق sodium sulphate. تم ترشيح المواد العضوية

١٠ المجمعة وتبخيرها حتى الجفاف وإذابة المادة المتبقية في ٥٠:٥٠ من

DCM: trifluoroacetic acid (١٠ مل) وتركها لتستقر لمدة ساعتين. تم تبخير الخليط حتى الجفاف

واستخلاصه في DCM وغسله بنسبة ١٠٪ من محلول sodium bicarbonate (٣٠ مل) وتجفيفه

فوق sodium sulphate، تم ترشيح المواد العضوية وتبخيرها حتى الجفاف. تمت إذابة المادة

المتبقية في DCM (٢٠ مل) وإضافة 6-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carbaldehyde (٢٠٦

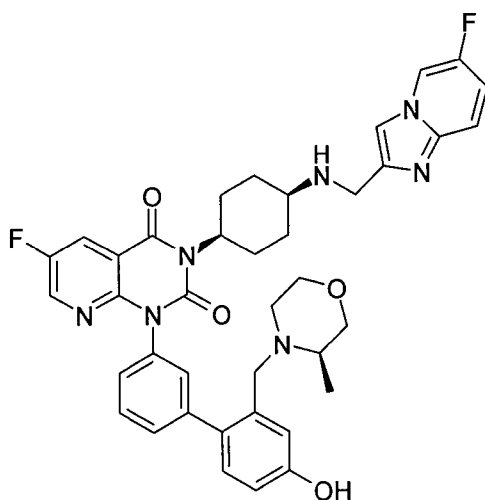
١٥ مجم، ١.٢٥ ملي مول) إلى هذا المحلول وتُرك الخليط لتقليبه لمدة ساعة، ثم تمت إضافة sodium

triacetoxymethylborohydride (٣٣٢ مجم، ١.٥٧ ملي مول) وتقليب الخليط الناتج طول الليل. تم غسل المواد العضوية بنسبة ١٠٪ من محلول sodium bicarbonate (٣٠ مل) وتجفيفها فوق sodium sulphate. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة تحضيري على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٧٥٪ إلى ٥٪ من aqueous ammonia في acetonitrile بنسبة ٠.٢٪ كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة عديمة اللون (٠.١٧٦ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 15.2, 1.9 Hz, 3H), 7.39 (td, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 37.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 4H), 2.88 - 2.64 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.89 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.46 (dd, J = 29.3, 13.7 Hz, 4H), 0.77 (d, J = 6.7 Hz, 3H). [M+H]⁺=710 (Multimode+)

١٥ مثال رقم ٣١٦

6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'-{{(3R)-3-methylmorpholin-4-yl)methyl}biphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تمت إضافة Triethylamine (٠.٢٧٦ مل، ١.٩٨ ملي مول) إلى خليط من :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

٥ (٥٦٨ مجم، ٠.٩٩ ملي مول) و (R)-3-methylmorpholine hydrochloride (٢٠٠ مجم، ١.٩٨

ملي مول) في DCE (١٠ مل) وتقليب الخليط لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة

sodium triacetoxyborohydride (٤١٩ مجم، ١.٩٨ ملي مول) إلى هذا الخليط وتقليبه طول

الليل. تم غسل الخليط باستخدام محلول sodium bicarbonate مشبع وتجفيفه فوق

sodium sulphate. تم تبخير المواد العضوية حتى الجفاف وإذابة المادة المتبقية في DCM (٢٠

١٠ مل). تمت إضافة TFA (١٠ مل) إلى هذا المحلول وترك الخليط ليستقر عند درجة حرارة الغرفة قبل

تبخيره حتى الجفاف. تمت إذابة المادة المتبقية في ماء (٣٠ مل)، ومعادلتها باستخدام ٠.٨٨ من

ammonium hydroxide. تم ترشيح المادة الصلبة وتجفيفها. تم تقليب خليط من المركب الخام

المذكور و 6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde (١٣٨ مجم، ٠.٨٤ ملي مول)، و

sodium triacetoxyborohydride (١٧٨ مجم، ٠.٨٤ ملي مول) في مذيب DCE (٢٠ مل) طول

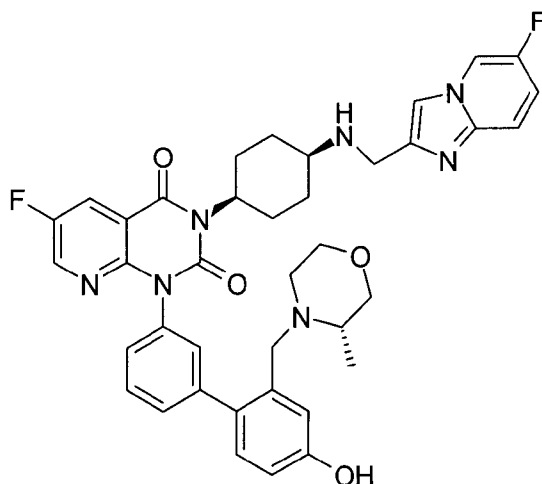
١٥ الليل. تم غسل الخليط التفاعل باستخدام ١٠٪ من محلول sodium bicarbonate وفصل الطبقة

العضوية وتجفيفها فوق sodium sulphate. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرى على عمود Waters X-Terra باستخدام تدرج ٩٥٪ إلى ٥٠٪ من trifluoroacetic acid مائى فى acetone nitrile بنسبة ٠.١٪ كمادة الفصل التتابعى. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على ملح di-trifluoroacetate المذكور فى العنوان كمادة عديمة اللون (٠.٢٤٧ جم).

$^1\text{H NMR}$ (299.947 MHz, DMSO) d 8.78 (ddd, J = 4.6, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 5H), 3.77 - 3.26 (m, 5H), 2.86 - 2.52 (m, 5H), 2.15 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.87 - 1.58 (m, 4H), 1.03 (d, J = 5.6 Hz, 3H) [M+H]⁺=708 (Multimode+)

مثال رقم ٣١٧

6-fluoro-3-(cis-4-{[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'-{[(3S)-3-methylmorpholin-4-yl]methyl}biphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير المنتج من :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٠.٤٥٠ جم، ٠.٧٨ ملي مول) و (S)-3-methylmorpholine hydrochloride (١٥٨ مجم، ١.٥٧

ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١٦، مع تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC

بطور منعكس على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٩٥٪ إلى ٥٪ من

aqueous ammonia في acetonitrile بنسبة ٠.٢٪ كمادة الفصل التتابعي.

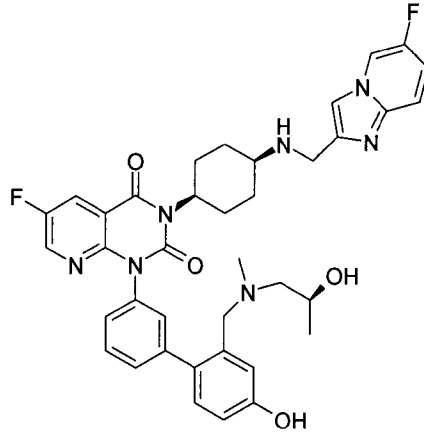
تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في

العنوان كمادة صلبة عديمة اللون (٠.١٤٣ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 29.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.41 - 3.27 (m, 1H), 3.07 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.74 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.89 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 4H), 0.80 (s, 3H). [M+H]⁺=708 (Multimode+)

مثال رقم ٣١٨

6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'-{{[[[(2S)-2-hydroxypropyl](methyl)amino]methyl]biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



٥

تم تحضير المنتج من (S)-1-aminopropan-2-ol (٧٨ مجم، ١.٠٠٤ ملي مول) و :

tert-butyl-{{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٦٠٠ مجم، ١.٠٠٤ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١٥، مع تنقية المنتج الخام بواسطة

HPLC تحضيرى على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٩٥٪ إلى ٥٪ من ١٠

trifluoroacetic acid مائى بنسبة ٠.١٪ فى acetonitrile كمادة الفصل التتابعى. تم تبخير الأجزاء

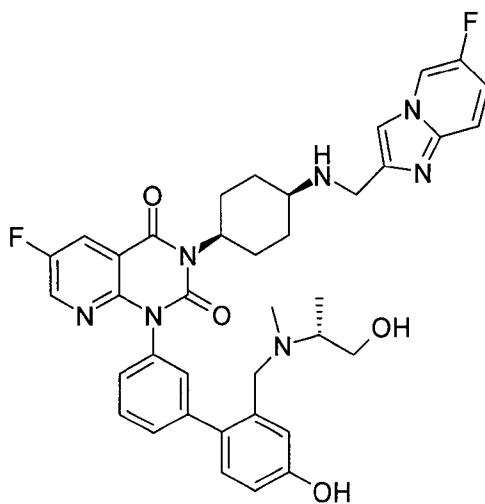
المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على ملح trifluoroacetate المذكور فى

العنوان (٠.١٣٠ جم).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.2 (s, 1H), 8.91 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 3H), 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 20.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 9H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.81 - 1.56 (m, 4H), 1.10 - 0.85 (m, 3H). [M+H]⁺=696 (Multimode+)

مثال رقم ٣١٩

6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'-{{[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl](methyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



١٠

تم تحضير المنتج من (R)-2-aminopropan-1-ol (٧٨ مجم، ١.٠٤ ملي مول) و :

tert-butyl-{{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

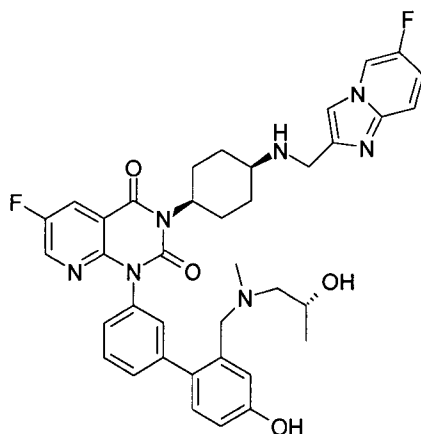
(٦٠٠ مجم، ١.٠٠٤ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١٥، مع تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٩٥٪ إلى ٥٪ من trifluoroacetic acid مائي بنسبة ٠.١٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على ملح di-trifluoroacetate المذكور في العنوان كمادة صلبة عديمة اللون (٠.١٦٣ جم).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.90 (dd, $J = 4.5, 2.4$ Hz, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (dd, $J = 7.7, 2.9$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.97 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.41 - 4.18 (m, 4H), 3.41 (d, $J = 26.3$ Hz, 3H), 2.65 - 2.26 (m, 8H), 2.13 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.83 - 1.56 (m, 5H), 1.10 - 0.98 (d, 1H), 0.69 (d, 2H).

[M+H]⁺=696 (Multimode+)

مثال رقم ٣٢٠

6-fluoro-3-(cis-4-[[[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino]cyclohexyl]-1-(4'-hydroxy-2'-[[[(2R)-2-hydroxypropyl](methyl)amino]methyl]biphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير المنتج من (R)-1-aminopropan-2-ol (٧٨ مجم، ١.٠٠٤ ملي مول) و :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

(٦٠٠ مجم، ١.٠٠٤ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١٥، مع تنقية المنتج الخام بواسطة

HPLC تحضير على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٩٥٪ إلى ٥٪ من

trifluoroacetic acid مائي بنسبة ٠.١٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء

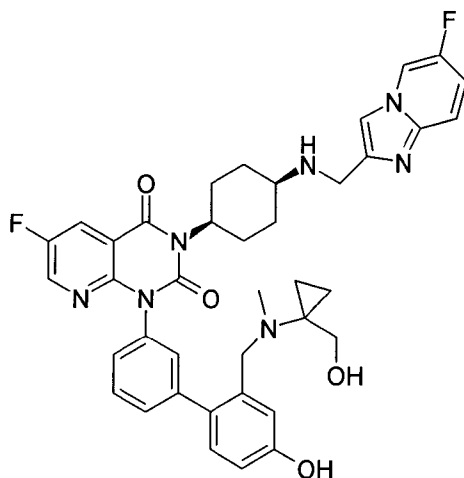
المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على ملح di-trifluoroacetate المذكور في

العنوان كمادة صلبة عديمة اللون (٠.١١٤ جم).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.2 (s, 1H), 8.91 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 3H), 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.6, 3.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 20.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 9H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.81 - 1.56 (m, 4H), 1.10 - 0.85 (m, 3H). [M+H]⁺=696 (MultiMode+)

مثال رقم ٣٢١

6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'-{[[1-(hydroxymethyl)cyclopropyl](methyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



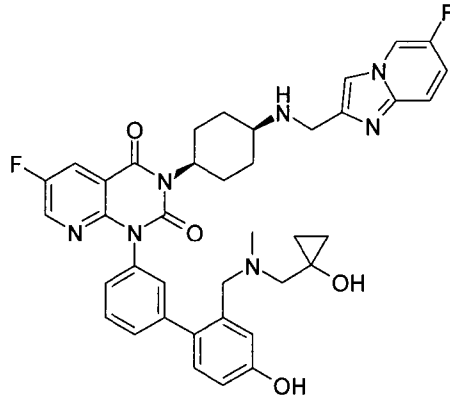
تم تحضير المنتج من (1-aminocyclopropyl)methanol (٩١ مجم، ١.٠٤ ملي مول) و :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

٥ (٦٠٠ مجم، ١.٠٤ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١٥، مع تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرى على عمود Gemini Phenomenex باستخدام تدرج من ٩٥٪ إلى ٥٪ من ammonium acetate بنسبة ٠.١٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعى. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة عديمة اللون (٤١ مجم).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.35 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 27.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.90 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 23.5 Hz, 4H), 0.43 (d, J = 26.0 Hz, 4H). [M+H]⁺=708 (Multimode+).

6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'-{[[[(1-hydroxycyclopropyl)methyl](methyl)amino]methyl}biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير المنتج من 1-(aminomethyl)cyclopropanol (٠.١٣٦ جم، ١.٥٧ ملي مول) و :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

(٦٠٠ مجم، ١.٠٠٤ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١٥، مع تنقية المنتج الخام بواسطة

HPLC تحضيري على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٩٠٪ إلى ٤٠٪ من TFA ١٠

مائي بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على

المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على ملح di-trifluoroacetate المذكور في العنوان (٢٠)

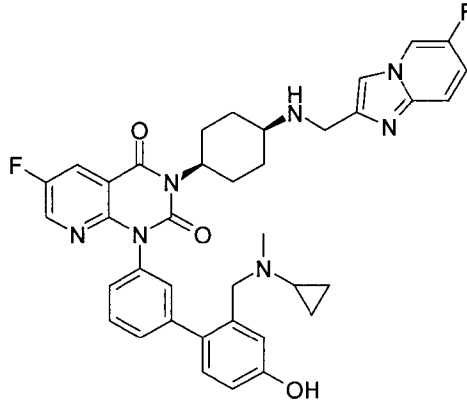
مجم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.00 - 8.86 (m, 2H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.45 -

7.33 (m, 4H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 3H), 3.07 (d, J = 27.1 Hz, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.13 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 4H), 1.25 (s, 1H), 0.78 - 0.56 (m, 4H). [M+H]⁺=708 (Multimode+)

٥ مثال رقم ٣٢٣

1-(2'-{[cyclopropyl(methyl)amino]methyl}-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-6-fluoro-3-(cis-4-
{[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)pyrido[2,3-d]
pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



١٠ تم تحضير المنتج من cyclopropanamine (٠.٠٨٩ جم، ١.٥٧ ملي مول) و :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-
dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

(٦٠٠ مجم، ١.٠٤ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١٥. تمت تنقية المنتج الخام

بواسطة HPLC تحضيرى على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٩٠٪ إلى ٤٠٪

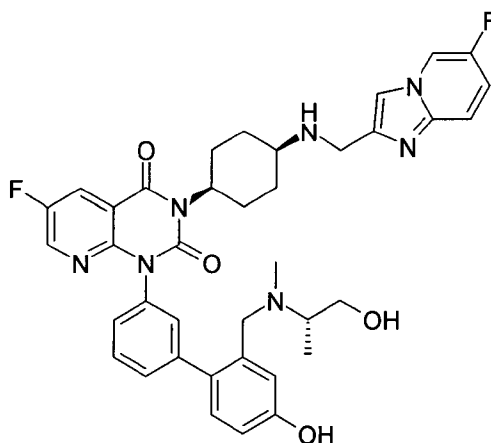
١٥ من TFA مائي بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعى. تم تبخير الأجزاء المحتوية

على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على ملح di-trifluoroacetate (٢٥مجم) المذكور في العنوان.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 - 8.92 (m, 2H), 8.66 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 13.9 Hz, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 5H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.19 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 0.92 - 0.48 (m, 5H). $[\text{M}+\text{H}]^+=678$ (Multimode+)

مثال رقم ٣٢٤

6-fluoro-3-(cis-4-[[[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino]cyclohexyl]-1-(4'-hydroxy-2'-[[[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl](methyl)amino]methyl]biphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير المنتج من (S)-2-aminopropan-1-ol (٠.١١٨ جم، ١.٥٧ ملي مول) و :

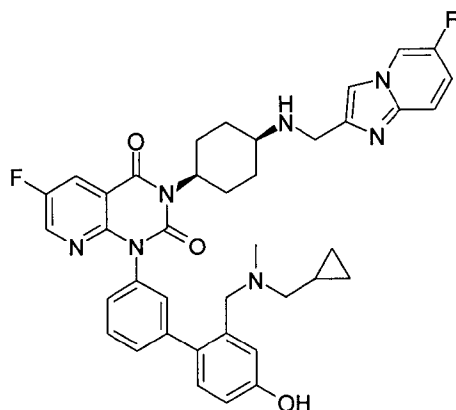
tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

(٦٠٠ مجم، ١.٠٠٤ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١٥. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٩٠٪ إلى ٤٠٪ من TFA مائي بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على ملح di-trifluoroacetate (٠.١٣٢ جم) المذكور في العنوان.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 4.4, 2.3 Hz, 2H), 8.63 - 8.53 (m, 1H), 8.31 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 7.35^l (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 16.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 3H), 3.52 - 3.30 (m, 4H), 3.04 (s, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.54 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.09 1.01 (m, 1H), 0.73 - 0.67 (m, 2H). [M+H]⁺=696 (Multimode+)

مثال رقم ٣٢٥

1-(2^l-{[(cyclopropylmethyl)(methyl)amino]methyl}-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-6-fluoro-3-(cis-4-{{(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تحضير المنتج من :

cyclopropylmethanamine (٠.١١١ جم، ١.٥٧ ملي مول) و :

tert-butyl-{cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}carbamate

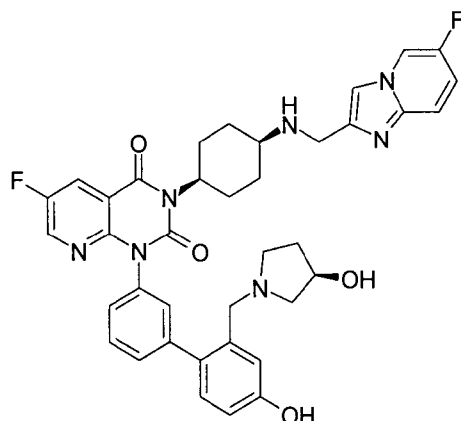
(٦٠٠ مجم، ١.٠٤ ملي مول) بالطريقة المذكورة في مثال رقم ٣١٥. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٩٠٪ إلى ٤٠٪ من TFA مائي بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على ملح di-trifluoroacetate (٠.١٣٠ جم) المذكور في العنوان. ١٠

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.942 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.4, 2.6 Hz, 5H), 1.89 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 13.8 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 0.65 - 0.58 (m, 1H), 0.1H), 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 11.7 Hz, 1H),

4.07 - 3.90 (m, 4H), 3.14 (s, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 2.6 (s, 2H), 0.10 (s, 2H). [M+H]⁺=692 (Multimode+)

مثال رقم ٣٢٦

6-fluoro-3-(cis-4-[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'-[[3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]methyl}biphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تقليب :

tert-Butyl-*-(cis*-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl}carbamate

(٣٠٠ مجم، ٠.٥٢ ملي مول) و (R)-pyrrolidin-3-ol (٥٠٠.٠ مجم، ٠.٥٧ ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة في DCM (٢٠ مل) لمدة ١٥ دقيقة ثم تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (١٣٣ مجم، ٠.٦٣ ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٠ ساعة ثم إضافة TFA (٢ مل، ٢٥.٩٦ ملي مول). تم تقليب الخليط لمدة ٣ ساعات وتركيزه في وسط مفرغ. تمت

إضافة sodium bicarbonate مشبعة واستخلاص الخليط بواسطة ethyl acetate، وتجفيفه بـ sodium sulphate وتركيزه للحصول على مادة صلبة (١٠٠ مجم). تم تقليب المادة الصلبة مع 6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde (٣٠ مجم، ٠.١٨ ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة في DCM (٢٠ مل) لمدة ١٥ دقيقة ثم إضافة sodium triacetoxyborohydride (٤٧ مجم، ٠.٢٢ ملي مول). تم تقليب الخليط لمدة ٣ ساعات وتركيزه في وسط مفرغ. تمت إضافة ماء واستخلاص الخليط باستخدام ethyl acetate، ثم تجفيفه باستخدام sodium sulphate وتركيزه في وسط مفرغ. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Waters X-Terra باستخدام تدرج من ٧٥٪ إلى ٥٪ من aqueous ammonia بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي.

١٠ تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة (٥٦ مجم).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.70 (dd, $J = 4.7, 2.4$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.86 - 4.70 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.33 - 2.19 (m, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.55 - 1.35 (m, 4H). $[\text{M}+\text{H}]^+=694$ (Multimode+)

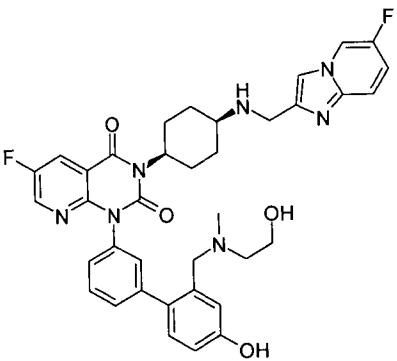
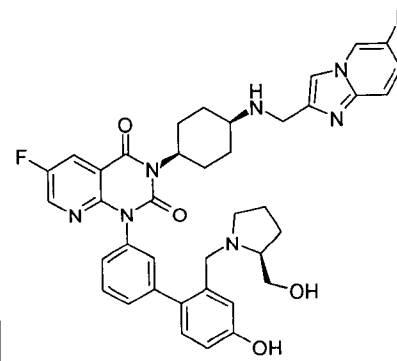
تم تحضير المركبات التالية (جدول ٩) بطريقة مماثلة كمواد صلبة من :

tert-butyl- $\{$ cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-4'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl $\}$ carbamate, 6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde

amine و المناسب باستخدام الطريقة المذكورة في مثال رقم ٣٢٦.

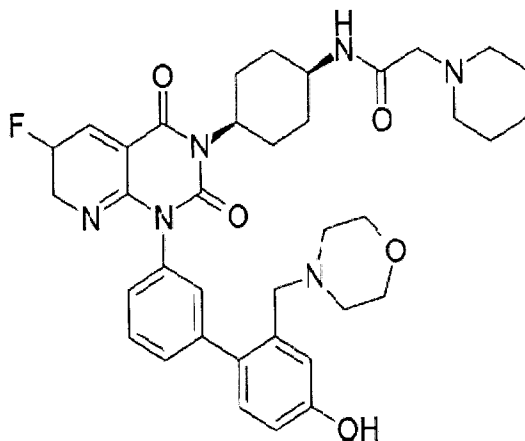
جدول رقم (٩) ٥

M+ H	NMR	الاسم	الصيغة	مثال رقم
696	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.70 (dd, J = 4.3, 2.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.35 - 3.22 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.56 - 1.37 (m, 4H).	6-fluoro-3- (cis-4- $\{$ [(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino $\}$ cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'- $\{$ [(2-methoxyethyl) (methyl)amino] methyl $\}$ biphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione		327
735	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.71 (dd, J = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 3.80 (d, J = 5.0	1- $\{$ 2'-[(4-acetylpiperazin-1-yl)methyl]-4'-hydroxybiphenyl-3-yl $\}$ -6-fluoro-3- (cis-4- $\{$ [(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino $\}$ cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione		328

	Hz, 2H), 3.41 - 3.16 (m, 6H), 2.85 (s, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.32 - 2.15 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.87 (s, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.56 - 1.36 (m, 4H).			
682	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 - 9.45 (m, 1H), 9.07 - 8.93 (m, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.73 (m, 1H), 2.66 - 2.49 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H).	6-fluoro-3- (<i>cis</i> -4-{{ (6-fluoroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'-{{ (2-hydroxyethyl) (methyl)amino} methyl} biphenyl-3-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine-2,4 (1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione		329
708	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 - 9.34 (m, 1H), 9.14 - 9.00 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 18.2, 2.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.52 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.22 - 2.09	6-fluoro-3- (<i>cis</i> -4-{{ (6-fluoroimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'-{{ (2 <i>S</i>)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl}methyl} biphenyl-3-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidine-2,4 (1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione		330

	(m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.59 (m, 7H).			
694	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 - 8.86 (m, 2H), 8.90 (dd, J = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 21.0, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.61 - 3.29 (m, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.93 - 2.71 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 6H).	6-fluoro-3- (cis-4- { [(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino } cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'- { [(3S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]methyl } biphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione		331
708	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.47 - 9.34 (m, 1H), 9.14 - 9.00 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 18.2, 2.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.52 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.59 (m, 7H)	6-fluoro-3- (cis-4- { [(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino } cyclohexyl)-1-(4'-hydroxy-2'- { [(2R)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]methyl } biphenyl-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione		332

N-{cis-4-[6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}-2-piperidin-1-ylacetamide



٥ تمت إضافة *N*-ethyl-diisopropylamine (٠.١٩٠ مل، ١.١٠ ملي مول) ثم HATU (٠.١٦٧ جم، ٠.٤٤ ملي مول) إلى محلول من 2-(piperidin-1-yl)acetic acid (٠.٠٥٢ جم، ٠.٣٧ ملي مول) في NMP (٤ مل) وتقليب التفاعل لمدة ٥ دقيقة. ثم تمت إضافة :

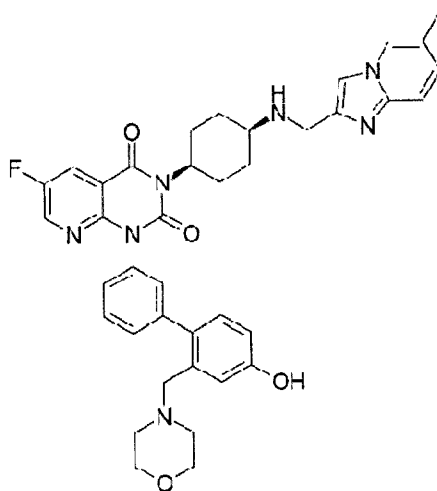
3-(cis-4-Aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

١٠ (٠.٢ جم، ٠.٣٧ ملي مول) وتقليب التفاعل لمدة ٣ ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تم إضافة ماء (٢٠ مل) وتقليب التفاعل لمدة ٥ دقائق. تم فصل الراسب الناتج بالترشيح. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٩٥٪ إلى ٥٪ من aqueous ammonia في acetonitrile بنسبة ٠.٢٪ كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة (٧٠ مجم). ١٥

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.57 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.02 - 4.00 (m, 1H), 3.45 - 3.43 (m, 4H), 3.28 (s, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 4H), 2.28 (s, 4H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 5H), 1.48 (s, 4H), 1.24 (s, 2H). [M+H]⁺=671 (Multimode+)

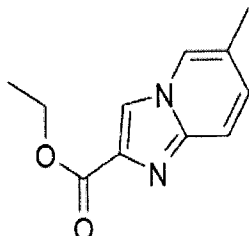
مثال رقم ٣٣٤

6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-3-(cis-4-[[6-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



خطوة (أ) :

Ethyl 6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate



تمت إضافة ethyl bromopyruvate (١٠.٠٤ جم، ٥٥.٤٨ ملي مول) ببط إلى :

٥
تمت إضافة 5-methylpyridin-2-amine (٤ جم، ٣٦.٩٩ ملي مول) في ethanol (٦٠ مل) عند درجة الحرارة المحيطة. تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الارتجاع لمدة ١٩ ساعة. تمت إضافة ethyl bromopyruvate (٢.٣٢١ مل، ١٨.٤٩ ملي مول) وإرجاع خليط التفاعل ١٩ ساعة. تم تبخير المذيب وإضافة ١٠٠ مل من HCl (١ ع) إلى المادة المتبقية. تم غسل الطبقة المائية باستخدام ethyl acetate وتحويلها إلى طبقة قاعدية بواسطة محلول sodium bicarbonate المشبع واستخلاص المنتج في ethyl acetate تم غسل الطور العضوي المجمع باستخدام محلول ملحي وتجفيفه فوق anhydrous sodium sulphate وترشيحه وتبخيره. تمت تنقية المادة المتبقية الخام بواسطة كروماتوجراف silica وميضي، وتدرج فصل تنابعي بنسبة ٤٠٪ من ethyl acetate في DCM. تم تبخير الأجزاء النقية حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كمادة صلبة صفراء (١.١ جم).

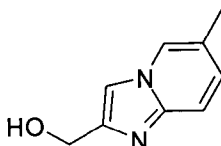
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.09

(dd, 1H), 4.45 (q, 2H), 2.33 (d, 3H), 1.44 (t, 3H).

[M+H] $^+$ =205

خطوة (ب) :

6-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) methanol



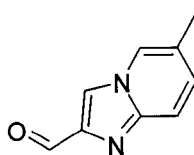
تمت إضافة محلول من ethyl 6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate (١.١١ جم، ٥.٤٤ ملي مول) في ١٠ tetrahydrofuran (٢٠ مل) بالتقطيط إلى lithium aluminium hydride (١ مولار في THF) (٥.٤٤ مل، ٥.٤٤ ملي مول) عند ٥٥ م لمدة ساعة. تم إخماد التفاعل بإضافة ethyl acetate بالتقطيط. تمت تجزئة الخليط بين DCM وماء بعد تركه ليتخذ إلى درجة حرارة الغرفة. تم تجفيف الطبقة العضوية فوق magnesium sulphate لامائية وترشيحها وتركيزها للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كمادة صلبة ذات لون بني باهت (٠.٨٤ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.87 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 9.1, 1.2$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.31 (s, 3H).

$[\text{M}+\text{H}]^+=163$

خطوة (ج) :

6-Methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde



١٥

تمت إضافة manganese dioxide (٠.٤٥٠ جم، ٥.١٨ ملي مول) إلى محلول من DCM (6-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methanol (٠.٨٤ جم، ٥.١٨ ملي مول) في DCM (١٥ مل) وتقليب خليط التفاعل في جو من nitrogen عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ١.٥ ساعة وتترك ليستقر لمدة ١٨ ساعة أخرى. تم تسخين خليط التفاعل إلى درجة حرارة الارتجاع لمدة ٣ ساعات قبل إضافة manganese dioxide (٢.٥ جم، ٢٨.٧٦ ملي مول) و DCM (١٥.٠٠ مل).
تم تقليب خليط التفاعل عند درجة حرارة الارتجاع لمدة ٣ ساعات وتترك ليستقر عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٦٧ ساعة. تم ترشيح الخليط بواسطة حشوة من celite وغسله بواسطة DCM. تم تركيز ناتج الترشيح وسحقه ether وترشيحه للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كمادة صلبة بيج (٠.٢٨٣).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 9.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}] = 161$

خطوة (د) :

6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-3-(cis-4-[[6-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

تمت إضافة DCE (٢٠ مل) و NMP (١ مل) إلى :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

تمت إضافة : (٠.٢٥ جم، ٠.٤٦ ملي مول) وتقليب المعلق بقوة لمدة ١.٥ ساعة. تمت إضافة :

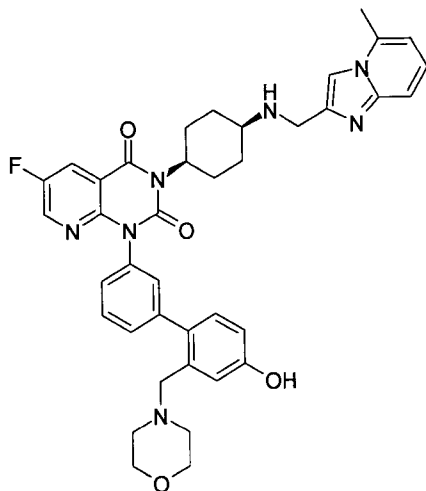
6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde (٠.٠٦٦ جم، ٠.٤١ ملي مول) وتقليب خليط التفاعل عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ساعة. تمت إضافة أربع قطرات من acetic acid وتقليب خليط التفاعل عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ١٧ ساعة. تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (٠.١٩٤ جم، ٠.٩٢ ملي مول) وتقليب خليط التفاعل ٣ ساعات وتركه ليستقر عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ١٩ ساعة. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام DCM وغسل المواد العضوية باستخدام sodium bicarbonate مائية مشبعة ومحلول ملحي وتجفيفها فوق magnesium sulfate وترشيحها وتبخير المذيب. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرياً على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٧٥٪ إلى ٥٪ من aqueous ammonia بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي.

تم تجفيف الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب بالتبريد للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٠.١٦٠ جم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 4.78 (t, 1H), 3.77 (d, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.25 (s, 7H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 4H). [M+H]⁺=690 (MultiMode+)

مثال رقم ٣٣٥

6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-3-(cis-4-{{(5-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تمت إضافة 5-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde (٠.٠٦٦ جم، ٠.٤١ ملي مول) وأربع قطرات من acetic acid إلى :

3-(*cis*-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl]-3-ylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

٠.٢٥ جم، ٠.٤٦ ملي مول) في DCE (٢٠ مل). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ١٧ ساعة. تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (٠.١٩٤ جم، ٠.٩٢ ملي مول) وتقليب خليط التفاعل عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ٦.٥ ساعة. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام DCM وغسل المواد العضوية بـ sodium bicarbonate مشبعة ومطول ملحي وتجفيفها فوق magnesium sulphate المذيّب. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرى على عمود Phenomenex Gemini باستخدام تدرج من ٧٥٪ إلى ٥٪ من aqueous ammonia بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعى.

تم تجفيف الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب بالتبريد للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٠.١٦١ جم).

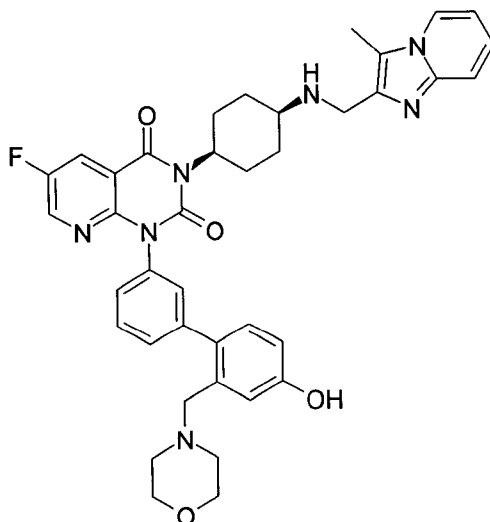
- ٥٨٢ -

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.80 (t, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.42 (t, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (s, 4H), 1.90 (d, 2H), 1.77 (d, 1H), 1.54^o- 1.38 (m, 4H).

$[\text{M}+\text{H}]^+=690$ (Multimode+)

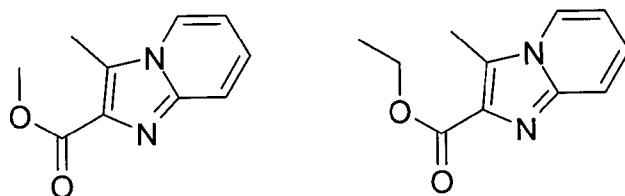
مثال رقم ٣٣٦

6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-3-(cis-4-[(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino)cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



خطوة (أ) :

Methyl and ethyl 3-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate



تمت إضافة pyridin-2-amine (٢.٥٠٦ جم، ٢٦.٦٢ ملي مول) إلى محلول من :

٥ methyl 3-bromo-2-oxobutanoate (٦.٢٣ جم، ٣١.٩٥ ملي مول) في ethanol (٥٠ مل)

وتسخين الخليط عند درجة حرارة الارتجاع لمدة ٦ ساعات ثم تقلبيه عند درجة الحرارة المحيطة لمدة يومين. تم تسخين المعلق عند درجة حرارة الارتجاع لمدة ٦ ساعات، ثم تقلبيه عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ١٧ ساعة. تم تبخير المذيبات وتنقية المنتج الخام بكروماتوجراف silica وميضي، وفصله تتابعياً بنسبة ٣٪ (١٠٪ ammonia methanol في ٩٠٪ Methanol) في ٩٧٪ من DCM.

١٠ تم تبخير الأجزاء النقية حتى الجفاف للحصول على المركبات المذكورة في العنوان الفرعي كزيت برتقالي اللون كخليط من methyl و ethyl esters (٢.٤٨ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (dd, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H),

6.90 (tdd, 1H), 4.47 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.46 (t, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+=191$ مناظر

ethyl ester ؛ $[\text{M}+\text{H}]^+=204$ مناظر ethyl ester.

خطوة (ب) :

(3-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methanol

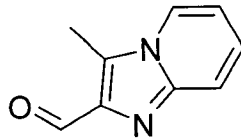
تمت إضافة محلول من methyl و ethyl 3-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate lithium aluminium hydride (١ مولار في THF) (١٢.١٤ مل، ١٢.١٤ ملي مول) في tetrahydrofuran (٤٠ مل) بالتقطيط إلى lithium aluminium hydride (٢.٤٨ جم، ١٢.١٤ ملي مول) عند ٥٠ م وتقليب خليط التفاعل عند ٥٠ م لمدة ساعة. تمت إضافة محلول مائي مشبع من ملح Roche11e بالتقطيط إلى خليط التفاعل وترشيح الخليط. تم تجفيف ناتج الترشيح فوق magnesium sulfate وترشيحه وتبخير المذيبات للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي (١.٥٩٠ جم).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.83 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.15 (ddd, 1H), 6.82 (td, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).

[M+H]⁺=163

خطوة (ج) :

3-Methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde



تم إضافة manganese dioxide (٨.٥٢ جم، ٩٨.٠٣ ملي مول) بالتقطيط خلال ٥ دقائق إلى محلول من (3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) methanol (١.٥٩ جم، ٩.٨٠ ملي مول) في DCM (١٠٠ مل) تحت جو من nitrogen. تم تسخين خليط التفاعل إلى درجة حرارة الارتجاع لمدة

٣ ساعات. تم ترشيح الخليط بواسطة حشوة من celite، ثم ترشيح ناتج الترشيح بواسطة ثلاثة مرشحات ألياف زجاجية وغسله بواسطة DCM. تم تركيز ناتج الترشيح للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كمادة صلبة صفراء (١.٢٠ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.26 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 4H), 6.94 (dd, 1H), 2.80 (s, 3H).

$[\text{M}+\text{H}]^+=161$

خطوة (د) :

6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]-3-(cis-4-{{(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl}amino}cyclohexyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

تمت إضافة 3-methylimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde (٠.٠٦٦ جم، ٠.٤١ ملي مول) و ٤ قطرات من acetic acid إلى :

(cis-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

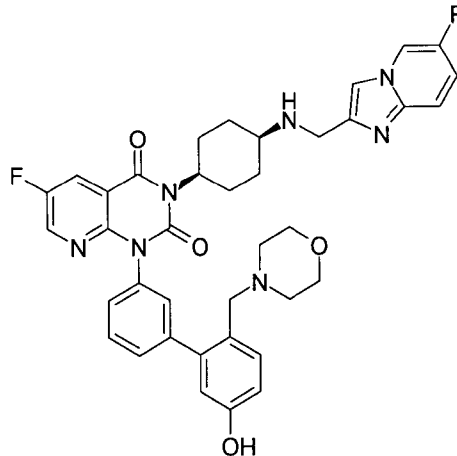
١٥ (٠.٢٥ جم، ٠.٤٦ ملي مول) في DCE (٢٠ مل). تم تقليب خليط التفاعل عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ١٩ ساعة. تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (٠.١٩٤ جم، ٠.٩٢ ملي مول) وتقليب خليط التفاعل عند درجة الحرارة المحيطة لمدة ٥ ساعات. تم تخفيف خليط التفاعل بواسطة DCM وغسل المواد العضوية بـ sodium bicarbonate مائية مشبعة ومحلول ملحي

وتجفيفها فوق magnesium sulphate وتبخير المذيب. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Gemini Phenomenex باستخدام تدرج من ٧٥٪ إلى ٥٪ من aqueous ammonia بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي. تم تجفيف الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب بالتبريد للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء مائلة إلى الصفرة (٠.١٢٠ جم).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 4.77 (t, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (t, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 4H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 4H). $[\text{M}+\text{H}]^+=690$ (Multimode+)

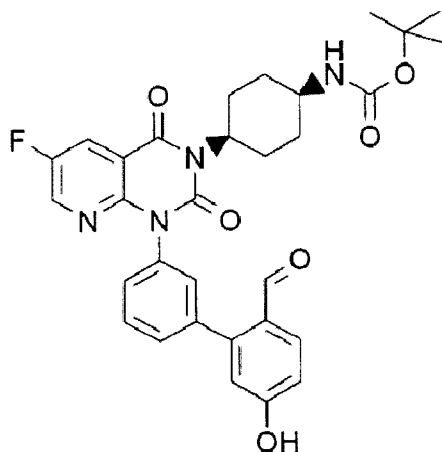
مثال رقم ٣٣٧

6-fluoro-3-(cis-4-[[[6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino]cyclohexyl)-1-[5'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



خطوة (أ) :

tert-butyl { cis-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-5'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate



تم تقليب خليط من palladium diacetate (١٩ مجم، ٠.٠٠٩ ملي مول) و :

dicyclohexyl(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphine (٧١ مجم، ٠.١٧ ملي مول) لمدة ١٠ دقيقة في مذيب من acetonitrile جاف (١٦ مل). تم بالترتيب إضافة محلول من potassium carbonate (٠.٣٥٧ جم، ٢.٥٨ ملي مول) في ماء (٥ مل)، و :

2-chloro-4-hydroxybenzaldehyde (٠.١٣٥ جم، ٠.٨٦ ملي مول) و :

tert-butyl { cis-4-[6-fluoro-2,4-dioxo-1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl} carbamate

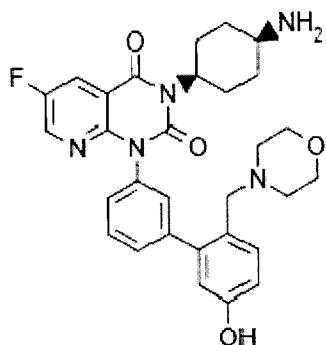
(٠.٥ جم، ٠.٨٦ ملي مول) إلى الخليط. تم تقليب الخليط الناتج وتسخينه عند ٧٠ °م لمدة ٤ ساعات. تُرك الخليط ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة وتم تركيزه في وسط مفرغ. تمت إضافة المنتج الخام على عمود جل silica وفصله تتابعياً بخليط يتراوح من ٣٠٪ إلى ٥٠٪ من

ethyl acetate : isoohexane. تم تجميع الأجزاء النقية وتبخيرها حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان الفرعي كماة صلبة بلون أصفر باهت (٠.٢٥٥ جم).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.13 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 4.99 - 4.80 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.59 - 2.40 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.46 (m, 4H), 1.35 (s, 9H).
[M+H]⁺=646

خطوة (ب) :

3-(*cis*-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[5'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تم تقليب محلول :

tert-butyl {*cis*-4-[6-fluoro-1-(2'-formyl-5'-hydroxybiphenyl-3-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl} carbamate

(٢٥٠ مجم، ٠.٤٤ ملي مول) و morpholine (٠.٤٨ مل، ٠.٤٨ ملي مول) لمدة ١٥ دقيقة وإضافة و sodium triacetoxyborohydride (١٠١ مجم، ٠.٤٨ ملي مول). تم تقليب الخليط لمدة ساعتين. تمت إضافة morpholine (٢٠ مجم) ثم إضافة sodium triacetoxyborohydride (٥٠ مجم) بعد ١٥ دقيقة. تم تقليب خليط التفاعل لمدة ساعة. تمت إضافة trifluoroacetic acid (١ مل، ١٢.٩٨ ملي مول) وتقليب الخليط لمدة ساعتين ثم تركيزه في وسط مفرغ للحصول على مادة صلبة (٠.٢٨٠ جم).

[M+H]⁺=546

خطوة (ج) :

6-fluoro-3-(cis-4-{[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)-1-
[5'-hydroxy-2'-(morpholin-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,
4(1H,3H)-dione

تم تقليب محلول من :

3'-((1s,4s)-4-aminocyclohexyl)-6-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]
pyrimidin-1(2H)-yl)-5-hydroxybiphenyl-2-carbaldehyde

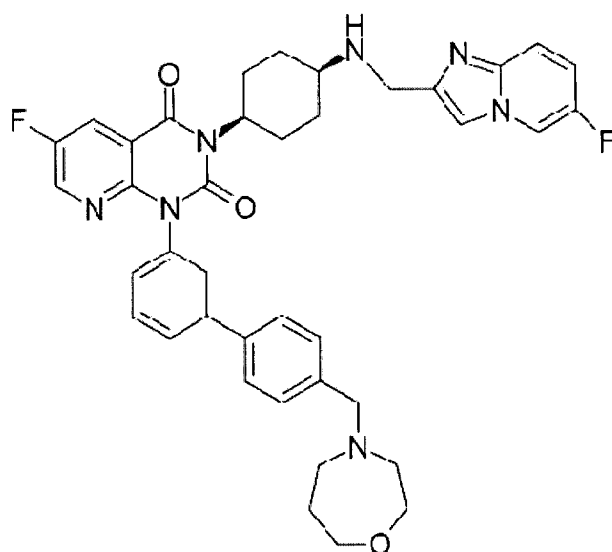
(٢٥٠ مجم، ٠.٥٣ ملي مول) و 6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carbaldehyde (١٠٤ مجم، ٠.٦٣ ملي مول) في dichloromethane (٢٠ مل) لمدة ١٥ دقيقة وإضافة sodium triacetoxyborohydride (١٣٤ مجم، ٠.٦٣ ملي مول) وتقليبه لمدة ساعتين. تمت إضافة methanol (١ مل) وتقليب الخليط لمدة ساعتين وتركيزه في وسط مفرغ للحصول على مادة صلبة. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرياً على عمود Phenomenex Gemini

باستخدام تدرج بنسبة ٨٣٪ من trifluoroacetic acid مائي بنسبة ٠.١٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٧٩ مجم).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 10.19 - 10.00 (m, 1H), 9.01 - 8.82 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.40 (m, 5H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 3.65 - 3.49 (m, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 4H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.85 - 1.59 (m, 4H). $[\text{M}+\text{H}]^+=694$ (Multimode+)

مثال رقم ٣٣٨

6-fluoro-3-(cis-4-{[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تمت معالجة :

3-(*cis*-4-Aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]
pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

(٢٠٠ مجم، ٠.٣٧ ملي مول) في DCE (٢ مل) باستخدام :

6-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carbaldehyde (٧٥ مجم، ٠.٤٦ ملي مول) وتقليبه لمدة ١٥

دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (١٥٦ مجم، ٠.٧٤

ملي مول) وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تم تخفيف التفاعل باستخدام DCM

(٣ مل)، وماء (٢ مل) وتمت إضافة محلول sodium bicarbonate مائي مشبع (٣ مل) وتقليب

الخليط بقوة لمدة ١٥ دقيقة. تم فصل الطور العضوي وتبخيره. تمت إذابة المادة المتبقية في القليل

من acetonitrile، وترشيحها وتنقيتها بواسطة HPLC تحضير على عمود ACE 5C8 باستخدام

تدرج من ٩٥٪ إلى ٢٥٪ من trifluoroacetic acid مائي بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة

الفصل التتابعي. تم تجميع الأجزاء المحتوية على المنتج وتبخيرها للحصول على ملح di-

trifluoroacetate المذكور في العنوان كمسحوق كريمي خفيف (٧٨ مجم).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18

(dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 3H), 7.59 (t, J =

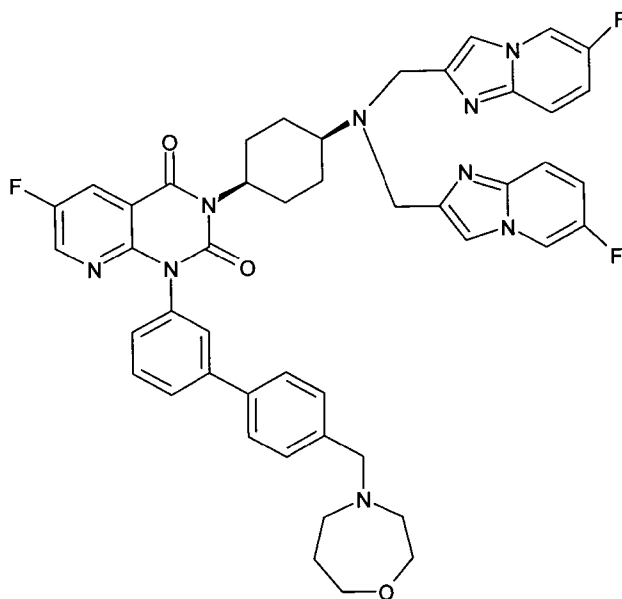
7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 4H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 5.13 - 4.98 (m, 1H), 4.55 (s,

2H), 4.29 (s, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 2.78

، لم تظهر البروتونات المتبقية بفعل 2.62 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 1.92 - 1.76 (m, 4H).

[M+H]⁺ = 692 (Multimode+) قيم الذروة للمذيب.

3-(cis-4-{bis[(6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)methyl]amino}cyclohexyl)-6-fluoro-1-[4'-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)biphenyl-3-yl]pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione

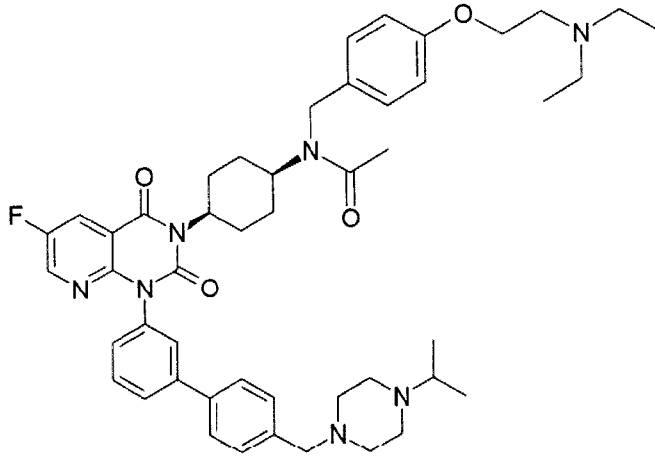


تم كذلك فصل ملح di-trifluoroacetate المذكور في العنوان من التفاعل لتحضير مثال رقم ٣٣٨ كمسحوق أبيض (١٩ مجم).

MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 2H), 8.40 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 6.9, 3.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 3H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (dt, J = 2.1, 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.26 - 5.14 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.96 - 3.89 (m, 2H), 3.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 2.32 (d, J = 14.6 Hz, 3H), 1.79 - 1.58 (m, 5H). [M+H]⁺=840 (Multimode+)

مثال رقم ٣٤٠

N-{4-[2-(diethylamino)ethoxy]benzyl}-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}]-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}acetamide



تمت معالجة :

3-(*cis*-4-Aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

١٠ (٢٠٠ مجم، ٠.٣٥ ملي مول) في DCE (٢ مل) باستخدام :

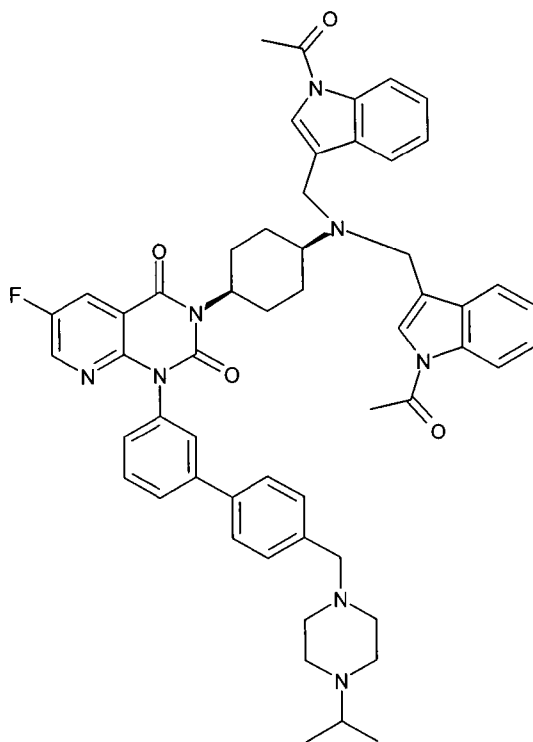
4-(2-(diethylamino)ethoxy)benzaldehyde (٩٧ مجم، ٠.٤٤ ملي مول) عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة، ثم إضافة sodium triacetoxyborohydride (١٤٩ مجم، ٠.٧٠ ملي مول) وتقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٣ أيام. تم تخفيف التفاعل باستخدام DCM (٣ مل) وماء (٢ مل)، وإضافة محلول sodium bicarbonate مائي مشبع (٣ مل) وتقليب الخليط بقوة لمدة ١٥

دقيقة. تم فصل الطور العضوي وتبخيره وإذابة المادة المتبقية في acetonitrile (٣ مل) ومعالجتها باستخدام acetyl chloride (٠.٠٣١ مل، ٠.٤٤ ملي مول) و Triethylamine (٠.٠٧٣ مل، ٠.٥٣ ملي مول). تم تقليب الخليط عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٢٤ ثم تخفيفه باستخدام DCM وتقليبه جيداً مع ماء ومحلول sodium bicarbonate مائي مشبع. تم فصل الطور العضوي وتبخيره. تمت تنقية المادة الخام بواسطة HPLC تحضيرياً على عمود ACE 5C8 باستخدام تدرج من ٩٥٪ إلى ٥٪ من aqueous ammonia بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي، ثم بواسطة HPLC تحضيرياً على عمود ACE 5C8 باستخدام تدرج من ٩٥٪ إلى ٢٥٪ من trifluoroacetic acid مائي بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب للحصول على ملح di-trifluoroacetate المذكور في العنوان كمادة صلبة بيضاء (٣٦ مجم). ١٠

MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 4H), 7.55 - 7.48 (m, 4H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.91 - 6.73 (m, 3H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.79 - 3.41 (m, 12H), 3.40 - 3.17 (m, 4H), 2.64 - 2.45 (m, 2H), 2.15 - 1.93 (m, 4H), 1.82-1.60 (m, 4H), 1.42 - 1.30 (m, 12H). [M+H]⁺=818 (Multimode+)

مثال رقم ٣٤١

3-(cis-4-{bis[(1-acetyl-1H-indol-3-yl)methyl]amino}cyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



تمت إضافة :

-(*cis*-4-Aminocyclohexyl)-6-fluoro-1-{4'-[(4-isopropylpiperazin-1-yl)methyl]biphenyl-3-yl}pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

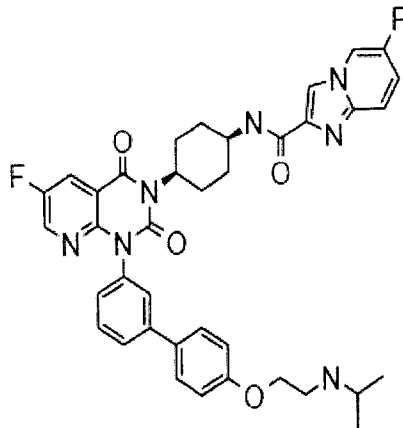
٥ (٢٠٠ مجم، ٠.٣٥ ملي مول) في DCE (٢ مل) إلى 1-acetyl-1H-indole-3-carbaldehyde (٩٨ مجم، ٠.٥٣ ملي مول) وتقليبه لمدة ١٥ دقيقة عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة sodium triacetoxyborohydride (١٤٩ مجم، ٠.٧٠ ملي مول) وترك التفاعل عند درجة حرارة الغرفة طول الليل. تمت إضافة ماء (٢ مل)، ومحلول sodium bicarbonate مائي مشبع (٣ مل) و DCM (٢ مل) وتقليب الخليط لمدة ١٥ دقيقة ثم فصله. تم تبخير المحلول العضوي وتنقية المادة الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود ACE 5C8 باستخدام تدرج من ٧٥٪ إلى ٥٪ من trifluoroacetic acid مائي بنسبة ٠.٢٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء

المحتوية على المركب المرغوب للحصول على ملح di-trifluoroacetate المذكور في العنوان كمادة صلبة بلون قرنفلي باهت (٥١ مجم).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.93 - 9.84 (m, 1H), 8.64 - 8.58 (m, 1H), 8.33 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 2H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.83 - 7.66 (m, 7H), 7.57 - 7.43 (m, 3H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 3.24 - 2.99 (m, 6H), 2.84 - 2.61 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 4H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 6H), لم تظهر بيانات الرنين المتبقية بفعل DMSO وإشارات الماء.

مثال رقم ٣٤٢

6-fluoro-N-{cis-4-[6-fluoro-1-{4'-[2-(isopropylamino)ethoxy]biphenyl-3-yl}-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl]cyclohexyl}imidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxamide



تم تعليق :

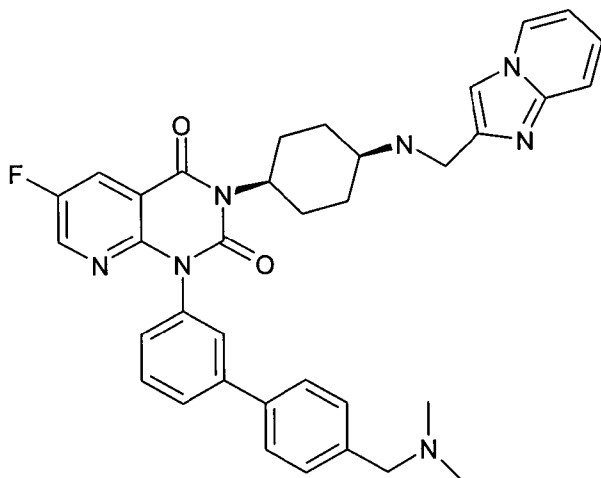
N-{*cis*-4-[1-[4'-(2-Chloroethoxy)biphenyl-3-yl]-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido
[2,3-*d*]pyrimidin-3(2*H*)-yl]cyclohexyl}-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxamide

(٠.٢ جم، ٠.٣٠ ملي مول)، [potassium carbonate (٠.٤١٢ جم، ٢.٩٨ ملي مول)،
potassium iodide (٠.٠٥ جم، ٠.٣٠ ملي مول) و 2-aminopropane (١ مل، ١١.٧٤ ملي
مول) في acetonitrile (٥ مل) وتسخينه إلى ٨٠° م لمدة ٥ ساعة. تمت إضافة مقدار آخر من ٢-
amino بروبان (١ مل، ١١.٧٤ ملي مول) وتسخين التفاعل لمدة ١٦ ساعة ثم صبه في ماء
واستخلاصه باستخدام ethyl acetate. تم غسل نواتج الاستخلاص المجمعة بمحلول ملحي وتبخير
المذيب. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرية على عمود Sunfire باستخدام تدرج من
٩٥٪ إلى ٥٠٪ من trifluoroacetic acid مائي بنسبة ٠.١٪ في acetonitrile كمادة الفصل
التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على ملح
trifluoroacetate المذكور في العنوان كمادة صلبة بلون قرنفلي باهت (٣٠ مجم).

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.59 (d, J = 3.0 Hz,
1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 5H), 7.59 (t, J = 7.9
Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 18.4, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H),
4.88 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.34
(m, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.02 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 4H), 1.27 (d, J =
6.3 Hz, 6H). [M+H]⁺=694 (Multimode+)

مثال رقم ٣٤٣

1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoro-3-{*cis*-4-[(imidazo[1,2-*a*]
pyridin-2-ylmethyl)amino]cyclohexyl}pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione



تمت إضافة :

3-(*cis*-4-aminocyclohexyl)-1-{4'-[(dimethylamino)methyl]biphenyl-3-yl}-6-fluoropyrido
[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

٥ ٠.٢٣٨ جم، ٠.٤٩ ملي مول) إلى محلول من imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carbaldehyde

٧١ مجم، ٠.٤٩ ملي مول) مذاب في DCE (٢٠ مل)، ثم إضافة

sodium triacetoxyborohydride (٠.١٠٣ جم، ٠.٤٩ ملي مول). تم تقليب الخليط الناتج لمدة ٤

ساعات عند درجة حرارة الغرفة. تم تخفيف خليط التفاعل باستخدام DCM (١٠ مل)، وغسله بمحلول

ملحي مشبع (٢٠ مل). تم تجفيف المادة العضوية فوق sodium sulphate وترشيحها وتبخيرها

١٠ للحصول على المنتج الخام. تمت تنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضير على عمود Waters

X-Terra باستخدام تدرج من ٥٠٪ إلى ٥٪ من trifluoroacetic acid بنسبة ٠.١٪ في

acetonitrile كمادة الفصل التتابعي. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى

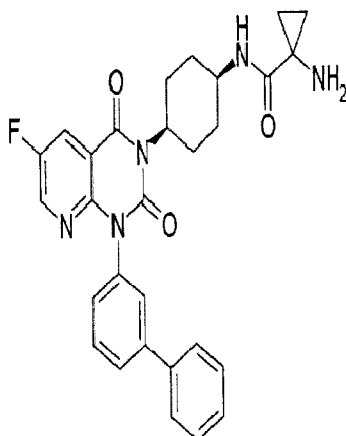
الجفاف للحصول على ملح di-trifluoroacetate المذكور في العنوان كمادة صلبة عديمة اللون

(٠.٣٥١ جم).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 7.7, 3.1$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 4H), 7.67 - 7.56 (m, 4H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.44 - 4.27 (m, 4H), 3.40 (s, 1H), 2.76 (d, $J = 3.7$ Hz, 6H), 2.67 - 2.52 (m, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.84 - 1.58 (m, 4H). $[\text{M}+\text{H}]^+=618$ (Multimode+)

مثال رقم ٣٤٤

1-amino-N-[cis-4-(1-biphenyl-3-yl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)cyclohexyl]cyclopropanecarboxamide



١٠ تمت إضافة HATU (١٢٨ مجم، ٠.٣٤ مللي مول) إلى خليط من :

1-BOC-amino-cyclopropanecarboxylic acid (١٢٨ مجم، ٠.٣٤ مللي مول). تُرك الخليط

لتقليبه لمدة ١٠ دقائق عند درجة حرارة الغرفة. تمت إضافة :

3-(cis-4-aminocyclohexyl)-1-biphenyl-3-yl-6-fluoropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,

4(1H,3H)-dione

(١١٥ مجم، ٠.٣١ ملي مول) وتقليب الخليط طول الليل. تم صب الخليط في ماء وتجميع المادة الصلبة. تمت بعد ذلك إذابة المادة الصلبة السابقة في 4N HCl/dioxane (٢ مل) وتُركت لمدة ساعة وتم تبخيرها حتى الجفاف وتنقية المنتج الخام بواسطة HPLC تحضيرى على عمود Waters X-Terra باستخدام تدرج من ٧٠٪ إلى ٥٠٪ من aqueous ammonia بنسبة ٠.١٪ في acetonitrile كمادة الفصل التتابعى. تم تبخير الأجزاء المحتوية على المركب المرغوب حتى الجفاف للحصول على المركب المذكور في العنوان (٦٥ مجم).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.68 (m, 2H), 8.60 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.49 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.02 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.28 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+=514$ (Multimode+)

مثال (أ)

اختبار B2 Alpha Screen لإنزيم phosphodiesterase البشرى

تم في الاختبار استخدام B2 phosphodiesterase البشرى الناتج عن عودة الارتباط الجيني (PDE4B2) المنتج في الحصان (PrAZL0133) مخزن عند -٢٠ م. تستخدم المادة الخاضعة

للإنزيم cAMP وجزءاً من مجموعة Alpha Screen cAMP : ١٥

(Perkin Elmer, Cat# 6760625M)، مخزن عند ٤ م. تتضمن مجموعة Alpha Screen كذلك

cAMP تم إدخال مجموعة biotinylated إليها، ومستقبل وكريات مانح.

كانت إضافات الاختبار كالتالى: تمت إضافة المركبات ومحاليل المقارنة المستخدمة في الاختبار

إلى أطباق بيضاء مسطحة القاع مكونة من ٣٨٤ (Greiner, Cat# 781075)، ٠.٢ ميكرو لتر في

١٠٠٪ من DMSO، ثم إضافة ١٠ ميكرو لتر من PDE4B2 في محلول منظم للتفاعل. فيما يلي تركيب المحلول المنظم للتفاعل: ٥٠ مللي مولار من Tris (الرقم الهيدروجيني يساوي ٧.٥)، و ٨.٣ مللي مولار من MgCl₂، و ١.٧ مللي مولار من EGTA و ٠.٠١٪ (وزن/حجم) من Brij®35. تم وضع الإنزيم والمركبات في حضانة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ١٥ دقيقة. تمت بعد ذلك إضافة ١٠ ميكرو لتر من cAMP في المحلول المنظم للتفاعل. تم إيقاف الاختبار بعد ٦٠ دقيقة من الوضع في الحضانة عند درجة حرارة الغرفة بإضافة ١٠ ميكرو لتر من كريات المستقبل في المحلول المنظم للكشف مع ٤٠ مللي مولار من EDTA. فيما يلي تركيب المحلول المنظم للتفاعل: ٥ مللي مولار من Tris (الرقم الهيدروجيني يساوي ٧.٥)، و ٠.١٪ (وزن/حجم) من BSA و ٠.١ (حجم/حجم) من توين ٢٠. تم بعد ذلك إضافة ١٠ ميكرو لتر من كريات المانح في المحلول المنظم للكشف مع cAMP تم إدخال مجموعة biotinylated إليها. تم بعد ذلك وضع الأطباق في حضانة داكنة عند درجة حرارة الغرفة لمدة ٥ ساعات ثم إجراء قياس على محلل Fusion™ - α. تم تحديد قيم pIC₅₀ (الموضحة في جدول ١) بمطابقة المنحنى Xlfit باستخدام نموذج ٢٠٥.

جدول (١)

رقم المثال	PDE4B2 pIC ₅₀
٧	٩.٢
٨	٧.٣
٩	٨.٥

مثال (ب)

اختبار Phosphodiesterase B2 Radiometric لإنزيم phosphodiesterase البشري

تم في الاختبار استخدام B2 phosphodiesterase البشري الناتج عن عودة الارتباط الجيني

(PDE4B2) المنتج في الحصان (PrAZL0163) مخزن عند -٢٠ م. يعتمد الاختبار على ملاحظة

أن 5'AMP، منتج التفاعل المحفز بواسطة PDE4، يرتبط على نحو مفضل بكريات يوتريوم

سيليكات SPA (Amersham Biosciences, UK) مقارنة بالمادة الخاضعة للإنزيم cAMP. تم

وضع المركبات عند التركيز المناسب في حضانة مسبقاً عند ٣٠ م لمدة ٣٠ دقيقة مع محلول

منظم للاختبار يحتوي على: ٥٠ ملي مولار من HEPES (الرقم الهيدروجيني يساوي ٧.٥)، و ٨.٣

ملي مولار من MgCl₂، و ١.٧ ملي مولار من EGTA و ٠.٠٠١٪ (وزن/حجم) من Brij®35 و ٠.١

ميكرو جم/مل من PDE4B2 الناتج عن عودة الارتباط الجيني. تم بدء التفاعل بإضافة AMP

حلقي [3H] للحصول على تركيز نهائي يبلغ ٨ نانو مولار. تم إيقاف الاختبار بعد ٢٠ دقيقة بعد

إضافة المادة الخاضعة للإنزيم بإضافة

yttrium silicate SPA تحتوي على ١٨ ملي مولار من Zn SO₄. تم قياس AMP الحلقي [3H]

المرتبط باستخدام Topcount NXT (Packard Bioscience, UK). تم تحديد قيم pIC₅₀ (الموضحة

في جدول ١) بمطابقة المنحنى Xlfit باستخدام نموذج ٢٠٥.

جدول (٢)

PDE4B2 pIC50	رقم المثال	pIC50 PDE4B2	رقم المثال
١١.٢	٢٠٩	١٠.٦	١
١٠.٧	٢١٠	٩.٨	٢
١٠.٨	٢١١	١٠.٥	٣
١٠.٩	٢١٢	١٠.٤	٤
١٠.٨	٢١٣	٧.٤	٥
١٠.٦	٢١٤	١١.١	٦
١٠.٥	٢١٥	١٠	١٢
١٠.٩	٢١٦	١٠.٢	١٣
١٠.٥	٢١٧	٩.٧	١٤
١١.٢	٢١٨	١٠.٩	١٥
١١.٣	٢١٩	٩.٦	١٦
١١.١	٢٢٠	١١.١	١٧
١١	٢٢١	١٠.٢	١٨
٢.١١	٢٢٢	٥.١١	١٩
٠.١١	٢٢٣	٧.١٠	٢٠
٠.١١	٢٢٤	٣.١٠	٢١
٨.١٠	٢٢٥	٦.١٠	٢٢
٣.١٠	٢٢٦	٤.١٠	٢٣
١.١١	٢٢٧	١.١١	٢٤
٦.١٠	٢٢٨	٦.١٠	٢٥

٢.١١	٢٢٩	٣.١٠	٢٦
٥.١٠	٢٣٠	٦.٩	٢٧
٩.٩	٢٣١	٩.١٠	٢٨
٦.٩	٢٣٢	١.١٠	٢٩
٣.١٠	٢٣٣	٨.١٠	٣٠
٠.١٠	٢٣٤	٣.٩	٣١
٩.٩	٢٣٥	٨.٩	٣٢
٩.٩	٢٣٦	١١	٣٣
١٠.٤	٢٣٧	٩.٩	٣٤
٩.٧	٢٣٨	٨.٢	٣٥
٩.٥	٢٣٩	٨.٢	٣٦
٩.٣	٢٤٠	٨.٢	٣٧
١٠.١	٢٤١	٨.٥	٣٨
١١.٢	٢٤٢	٨	٣٩
١٠.٤	٢٤٣	٠.٣٢ عند ٥٠٪ ميكرو مولار	٤٠
١١	٢٤٤	٦.٨	٤١
١٠.٧	٢٤٥	٧.٧	٤٢
١٠.٧	٢٤٦	٩	٤٣
٩.٧	٢٤٧	١٠.٢	٤٤
٨.٩	٢٤٨	٩.٥	٤٥
٨.٢	٢٤٩	٨.٧	٤٦
٩.٧	٢٥٠	٨.٧	٤٧

1.	201	9.4	48
9.4	202	7.9	49
10.8	203	11.1	0.
10.0	204	10.4	01
9.9	200	8.7	02
10.8	206	10.8	03
9.1	207	10.8	04
8.7	208	1.	00
9.2	209	10.7	06
9.3	260	1.	07
9.2	261	10.8	08
9.1	262	9.8	09
8.8	263	8.2	70
8.7	264	10.7	71
8.7	260	9.0	72
9	266	10.1	73
8.8	267	10.1	74
10.9	268	9.4	70
10.7	269	7.2	77
11.2	270	8.7	70
11.1	271	10.1	71
9.1	272	10.3	72
11.4	273	10.7	73

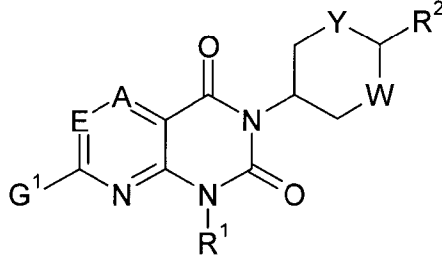
1.2	274	9.1	74
8.4	275	9.0	75
9.1	277	9.0	76
9.1	278	1.7	77
1.4	279	1.4	78
9.1	280	1.7	79
9	281	1.1	80
9.1	282	11.2	81
8.9	283	9.7	82
1.1	284	8.2	83
9.1	285	9.7	84
8.7	286	9.0	85
9.2	287	7.0	86
1.3	288	9.0	87
1.9	289	7.3	88
11	290	8.7	89
9.7	291	8.9	90
1.0	292	8.1	91
8.7	293	9.2	92
1.8	294	8.3	93
1.	295	9.0	94
11	296	1.7	95
1.0	297	1.9	96

1.0	298	11.2	97
1.8	299	9.9	98
1.0	3.0	9.9	99
1.4	3.1	11.1	1.0
1.	3.2	1.	1.1
1.7	3.3	11.1	1.2
1.3	3.4	11.8	1.3
1.3	3.0	11.0	1.4
9.6	3.6	1.6	1.0
8.6	3.7	8.0	1.6
1.2	3.8	7	1.7
1.	3.9	11.1	1.8
9.9	31.0	1.8	1.9
9	311	11.1	11.0
9.7	312	1.9	111
9.4	313	1.3	112
9.4	314	1.9	113
9.8	315	11.1	114
1.0	316	1.4	115
11	317	1.3	116
8.7	318	9.9	117
9.2	319	1.6	118
9.7	32.0	9.0	119

10	321	100	120
9.7	322	9.8	121
9.7	323	10.3	122
9.3	324	10.4	123
8.7	325	11.2	124
9.4	326	9.8	125
9.7	327	10.2	126
11	328	9.7	127
9.9	329	9.8	128
8.7	330	10.4	129
9.4	331	10.7	130
10.3	332	9.9	131
8.7	333	10.7	132
10.2	334	11	133
11.1	335	11.1	134
100	336	11.0	135
10	337	100	136
9.7	338	10.9	137
10.4	339	11.0	138
8.8	340	9.0	207
9.3	341	10.9	208
8.7	342	100	342
		9.4	344

عناصر الحماية

١ -١ مركب له الصيغة (I):



(I) ٢

٣ حيث تكون

٤ A هي N أو CA¹؛

٥ E هي N أو CE¹؛

٦ W هي (CH₂)ₙ؛

٧ Y هي (CH₂)ₚ؛

٨ وتكون n و p هي بشكل مستقل صفر أو ١؛

٩ وتكون R¹ هي aryl أو aryl غير متجانس كل منهما به استبدال بوحدة أو أكثر من

١٠ CO₂H، aryl أو aryl غير متجانس (alkyl C₁-٦) NR³⁹R⁴⁰، C(O)NH، aryl C(O)N،

١١ (alkyl C₁-٦) (aryl) (alkyl C₁-٦) aryl، C(O)NH غير متجانس، C(O)NH

١٢ cyclyl غير متجانس، C(O)NH (CH₂)ᵥNH₂، C(O)NH (CH₂)ᵥNHCO₂، (alkyl C₁-٦)

١٣ C(O)NH، (aryl (alkyl C₁-٤)) C(O)N، (aryl (alkyl C₁-٤)) C(O)NH

١٤ (alkoxy C₁-٦) NHC(O) (alkyl C₁-٦)، cyclyl غير متجانس (alkoxy C₁-٤)،

١٥ (aryl) CH=CH، (aryl) C.C، (aryl) C₁-٤، aryl غير متجانس (alkyl C₁-٤)

١٦ (aryl) CH=CH، arylthio غير متجانس، و arylthio، aryloxy، و

١٧ أو C.C (aryl غير متجانس) ويمكن أن يكون كل منها به استبدال بشكل اختياري بـ

- ١٨ C₁₋₄ ،OCpF₃ ،CF₃ ، alkoxy C₁₋₄ ، alkyl C₁₋₄ أو hydroxy أو cyano و halogen
- ١٩ ؛(alkyl C₁₋₄) CO₂ ، أو (alkyl C₁₋₄) S (O)₂ ، (alkyl C₁₋₄) S (O) ، alkylthio
- ٢٠ أو تكون R¹ هي aryl (alkyl C₁₋₄) أو aryl غير متجانس (alkyl C₁₋₄) ، كل منهما به
- ٢١ استبدال بوحدة أو أكثر من halogen أو cyano أو hydroxy أو alkyl C₁₋₄ ، C₁₋₄
- ٢٢ alkyl C₁₋₄) S (O)₂ ، (alkyl C₁₋₄) S (O) ، alkylthio C₁₋₄ ،OCF₃ ،CF₃ ، alkoxy
- ٢٣ ،(أو CO₂H ، أو (alkyl C₁₋₄) CO₂ ، أو (alkyl C₁₋₄) CO₂ ، أو aryl C (O)NH (CH₂)_vNH₂ ، C (O)NH (CH₂)_vNH₂ ، C
- ٢٤ aryl) CH=CH ، aryl غير متجانس، (alkyl C₁₋₆) (O)NH (CH₂)_vNHCO₂ ، أو aryl أو aryl غير متجانس،
- ٢٥ (غير متجانس) ،C.C (aryl غير متجانس)؛
- ٢٦ أو تكون R¹ هي cycloalkyl C₅₋₇ به استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، alkyl C₁₋₄
- ٢٧ ،(alkyl CO₂ (C₁₋₄ ،CO₂H ، أو aryl أو aryl غير متجانس أو تكون R¹ هي C₁₋₁₀
- ٢٨ ؛ alkyl
- ٢٩ أو تكون R¹ هي alkyl C₁₋₆ به استبدال بـ NR⁴⁷R⁴⁸؛
- ٣٠ أو تكون R¹ هي cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ alkyl C₁₋₆ ، أو
- ٣١ aryl أو aryl غير متجانس؛ بشرط ألا تكون R¹ هي :
- ٣٢
- The diagram shows a six-membered ring with a substituent X at the bottom vertex and a group (I)_m at the top vertex. An arrow points upwards from the top vertex of the ring.
- ٣٣ حيث تكون X هي S ، S (O) أو S (O)₂؛ و m هي صفر أو ١؛
- ٣٤ حيث تكون مجموعات استبدال aryl أو aryl غير المتجانس لـ R¹ بها استبدال بشكل
- ٣٥ اختياري بـ halogen ، cyano ، hydroxy ، SH ، alkyl C₁₋₄ ، alkoxy C₁₋₄ ، CF₃ ،
- ٣٦ ،C (O)H ،OCF₃ ، alkylthio C₁₋₆ ، (alkyl - C₁₋₆) S O) ، (alkyl S (O)₂ (C₁₋₆ ،
- ٣٧ (بها استبدال بشكل اختياري بـ alkyl C₁₋₆ ،NR⁴¹R⁴² ،(alkyl CO₂ (C₁₋₆ ،CO₂H

- ٣٨ OS (O)₂ (C₁₋₆، (alkyl NHC (O)₀ (C₁₋₆، NR²⁹R³⁰، CO₂H، OH، halogen
- ٣٩ (alkyl) أو cyclyl غير متجانس)، C₁₋₆ alkoxy (بها استبدال اختياري بـ halogen،
- ٤٠ NR³⁵R³⁶ أو cyclyl غير متجانس)، cycloalkyl C₃₋₆ (بها استبدال بشكل
- ٤١ اختياري بـ halogen، OH، CO₂H، NR³⁷R³⁸ أو cyclyl غير متجانس) أو cyclyl
- ٤٢ غير متجانس؛
- ٤٣ وتكون ٧ هي ١، ٢ أو ٣ أو ٤؛
- ٤٤ وتكون R² هي NR⁴R⁵ أو NR⁵⁰C (O)R³؛
- ٤٥ وتكون R³ هي C₁₋₆ alkyl (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxyl، C₁₋₆ alkoxy
- ٤٦ NR⁷R⁸، و cyclyl غير متجانس (بها استبدال بشكل اختياري بـ oxo، hydroxy، C₁₋₆
- ٤٧ (alkyl CO₂ (C₁₋₆، alkyl، aryl، aryl غير متجانس، (C₁₋₄، alkyl aryl)، cyclyl
- ٤٨ غير متجانس أو (C₁₋₄، C (O) (C₁₋₄، phenyl)، { aryl، aryl غير متجانس aryl،
- ٤٩ cycloalkyl C₃₋₇، cycloalkyl C₃₋₇، (alkyl (C₁₋₄، CO₂H، (alkyl CO₂ (C₁₋₆، aryl،
- ٥٠ (C₁₋₄ alkoxy)، (C₁₋₄، alkylthio aryl (C₁₋₄، (alkylthio aryl (C₁₋₆ S O))₂، NHC (O) aryl
- ٥١ غير متجانس أو NHC (O)R₆، { C₁₋₆ alkoxy، cycloalkyl C₃₋₆ (بها استبدال بشكل
- ٥٢ اختياري بـ hydroxyl، NR⁴³R⁴⁴ أو C₁₋₆ alkyl، { cyclyl غير متجانس (بها استبدال
- ٥٣ بشكل اختياري بـ oxo، hydroxy، C₁₋₆ alkyl، amino، aryl، aryl غير
- ٥٤ متجانس، (C₁₋₄، alkyl aryl)، (alkyl aryl (C₁₋₄، aryl غير متجانس (alkyl C₁₋₄)، cyclyl
- ٥٥ (C₁₋₄، C (O) (C₁₋₄، phenyl)، { alkyl aryl (C₁₋₄، (بها استبدال بـ (C₁₋₄ amino
- ٥٦ (alkyl، { aryl أو aryl غير متجانس؛
- ٥٧ وتكون R⁴ هي C₁₋₆ alkyl، hydrogen (بها استبدال بشكل اختياري بـ aryl أو aryl
- ٥٨ غير متجانس)، (alkyl أو aryl غير متجانس؛
- ٥٩ وتكون R⁵ هي C₁₋₆ alkyl، hydrogen (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxyl،

C ₃ ، aryl غير متجانس، (alkoxy (C ₁₋₆ phenyl ، aryloxy ، aryl ، alkoxy C ₁₋₆	٦٠
NHC أو (alkyl NHC (O)O (C ₁₋₆ ، (alkyl CO ₂ (C ₁₋₆ ، CO ₂ H ، cycloalkyl 10	٦١
C ₁₋₆ ، hydroxy (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، cycloalkyl C ₃₋₆ ، alkoxy C ₁₋₆ ، ((O)R ⁶	٦٢
aryl غير متجانس أو aryl غير (alkyl (C ₁₋₆ phenyl ، phenyl ، alkyl 6	٦٣
متجانس (alkyl C ₁₋₆)، cyclyl غير متجانس (بها استبدال بشكل اختياري بـ C ₁₋₆	٦٤
، alkyl (O)NH ₂ أو C (O)NH ₂ (alkyl (C ₁₋₆ phenyl ، aryl أو aryl غير متجانس aryl ؛	٦٥
وتكون R ⁶ هي alkyl C ₁₋₆ أو phenyl ؛	٦٦
وتكون R ⁷ ، و R ⁸ على حدة هي hydrogen ، alkyl C ₁₋₆ أو alkyl (C ₁₋₄ phenyl)؛	٦٧
وتكون شقوق phenyl ، و aryl غير متجانس السابقة لـ R ³ ، R ⁴ ، R ⁵ ، R ⁶ ، و R ⁷ و R ⁸ هي	٦٨
على حدة، بها استبدال بشكل اختياري بـ:	٦٩
halogen, cyano, nitro, hydroxy, S(O) _q R ⁹ , OC(O)NR ¹⁰ R ¹¹ , NR ¹² R ¹³ ,	٧٠
NR ¹⁴ C(O)R ¹⁵ , NR ¹⁶ C(O)NR ¹⁷ R ¹⁸ , S(O) ₂ NR ¹⁹ R ²⁰ , NR ²¹ S(O) ₂ R ²² ,	٧١
C(O)NR ²³ R ²⁴ , C(O)R ²⁵ , CO ₂ R ²⁶ , NR ²⁷ CO ₂ R ²⁸ , OC(O)(C ₁₋₆ alkyl), C ₁₋₆	٧٢
alkyl, C ₁₋₆ hydroxyalkyl, C ₁₋₆ haloalkyl, C ₁₋₆ alkoxy(C ₁₋₆)alkyl, amino(C ₁₋₄	٧٣
alkyl), di(C ₁₋₆)alkylamino(C ₁₋₆)alkyl, C ₁₋₆ alkoxy, C ₁₋₆ haloalkoxy,	٧٤
hydroxyl(C ₁₋₆ alkoxy), heterocyclyl(C ₁₋₆ alkoxy), C ₁₋₆ alkoxy(C ₁₋₆)alkoxy,	٧٥
amino(C ₁₋₄ alkoxy), C ₁₋₄ alkylamino(C ₁₋₄ alkoxy) (itself optionally	٧٦
substituted by phenyl), di(C ₁₋₄ alkyl)amino(C ₁₋₄ alkoxy), C ₁₋₆ alkylthio, C ₂₋	٧٧
6 alkenyl, C ₂₋₆ alkynyl, C ₃₋₁₀ cycloalkyl (itself optionally substituted by C ₁₋	٧٨
4 alkyl or oxo), methylenedioxy, difluoromethylenedioxy, heterocyclyl,	٧٩
heterocyclyl(C ₁₋₄ alkyl), phenyl, phenyl(C ₁₋₄)alkyl, phenoxy, phenylthio,	٨٠
phenyl(C ₁₋₄)alkoxy, heteroaryl, heteroaryl(C ₁₋₄)alkyl, heteroaryloxy or	٨١

heteroaryl(C ₁₋₄)alkoxy; wherein any of the immediately foregoing phenyl	٨٢
and heteroaryl moieties are optionally substituted with halogen, hydroxy,	٨٣
nitro, S(O) _r (C ₁₋₄ alkyl), S(O) ₂ NH ₂ , S(O) ₂ NH(C ₁₋₄ alkyl), S(O) ₂ N(C ₁₋₄	٨٤
alkyl) ₂ , cyano, C ₁₋₄ alkyl, C ₁₋₄ alkoxy, C(O)NH ₂ , C(O)NH(C ₁₋₄ alkyl),	٨٥
C(O)N(C ₁₋₄ alkyl) ₂ , CO ₂ H, CO ₂ (C ₁₋₄ alkyl), NHC(O)(C ₁₋₄ alkyl),	٨٦
NHS(O) ₂ (C ₁₋₄ alkyl), C(O)(C ₁₋₄ alkyl), CF ₃ or OCF ₃ ;	٨٧
، hydroxy ، cyano ، halogen ، hydrogen هي على حدة، E ¹ و G ¹ ، A ¹ وتكون	٨٨
؛ OCF ₃ أو CF ₃ ، alkoxy C ₁₋₄ ، C ₁₋₄ alkyl	٨٩
وتكون r هي صفر أو ١ أو ٢؛	٩٠
ما لم يتم ذكر خلاف ذلك يكون cyclyl غير متجانس به استبدال بشكل اختياري بـ	٩١
OH, C ₁₋₆ alkyl, C ₃₋₇ cycloalkyl, NR ³¹ R ³² , (C ₁₋₆ alkyl)OH or (C ₁₋₆ alkyl)NR ³³ R ³⁴ ,	٩٢
NR ⁴⁹ CO ₂ (C ₁₋₆ alkyl), CO ₂ (C ₁₋₆ alkyl), C(O)(C ₁₋₆ alkyl), C(O)heterocyclyl,	٩٣
heteroaryl, (C ₁₋₆ alkyl)C(O)NR ⁵³ R ⁵⁴ , (C ₁₋₆ alkyl)C(O)NR ⁵⁵ R ⁵⁶ , (C ₁₋₆	٩٤
alkyl)C(O)heterocyclyl or heterocyclyl;	٩٥
، R ²² ، R ²¹ ، R ₂₀ ، R ¹⁹ ، R ¹⁸ ، R ¹⁷ ، R ¹⁶ ، R ¹⁵ ، R ¹⁴ ، R ¹³ ، R ¹² ، R ¹¹ ، R ¹⁰ ، R ⁹ وتكون	٩٦
R ²⁸ و R ²⁷ و R ²⁶ ، R ²⁵ ، R ²⁴ ، R ²³ هي على حدة، C ₁₋₆ alkyl (فيها استبدال بشكل	٩٧
phenyl ، { alkenyl CH ₂ (C ₂₋₆ ، { alkoxy C ₁₋₆ أو hydroxy ، halogen بـ اختياري	٩٨
{وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ	٩٩
halogen, hydroxy or C ₁₋₆ alkoxy}, CH ₂ (C ₂₋₆ alkenyl), phenyl {itself optionally	١٠٠
substituted by halogen, hydroxy, nitro, NH ₂ , NH(C ₁₋₄ alkyl), N(C ₁₋₄ alkyl) ₂ ,	١٠١
S(O) ₂ (C ₁₋₄ alkyl), S(O) ₂ NH ₂ , S(O) ₂ NH(C ₁₋₄ alkyl), S(O) ₂ N(C ₁₋₄ alkyl) ₂ , cyano, C ₁₋	١٠٢
4 alkyl, C ₁₋₄ alkoxy, C(O)NH ₂ , C(O)NH(C ₁₋₄ alkyl), C(O)N(C ₁₋₄ alkyl) ₂ , CO ₂ H,	١٠٣

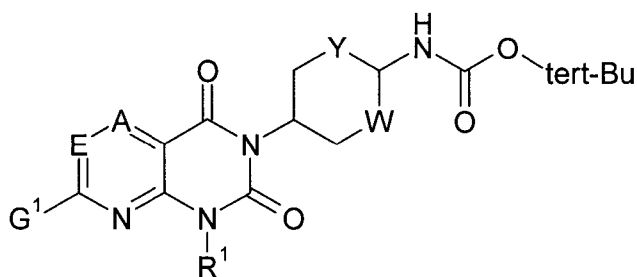
- CO₂(C₁₋₄ alkyl), NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)(C₁₋₄ alkyl), CF₃ ١٠٤
 or OCF₃} or heteroaryl , ١٠٥
 وتكون هي نفسها بها استبدال بشكل اختياري بـ ١٠٦
- halogen, hydroxy, nitro, NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, S(O)₂(C₁₋₄ alkyl), ١٠٧
 S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alkyl), S(O)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ ١٠٨
 alkoxy, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alkyl), C(O)N(C₁₋₄ alkyl)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ ١٠٩
 alkyl), NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), NHS(O)₂(C₁₋₄ alkyl), C(O)(C₁₋₄ alkyl), CF₃ or OCF₃}; ١١٠
 ويمكن أن تكون R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², ١١١
 R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, و R²⁷ و R²⁸ هي أيضا hydrogen ؛ ١١٢
 وتكون R⁵⁰ هي hydrogen أو C₁₋₆ alkyl (بها استبدال بشكل اختياري بـ NR⁵¹R⁵²)؛ ١١٣
 وتكون R³⁰, R³², R³⁴, R³⁶, R³⁸, R⁴⁰, R⁴², R⁴⁴ أو R⁴⁸ ، هي على حدة، ١١٤
 C₁₋₆ ، hydrogen ، C¹⁻⁶ alkyl (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy ، alkoxy C₁₋₆ ، ١١٥
 cycloalkyl C₃₋₇ ، alkylthio (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy) أو NR⁴⁵R⁴⁶ ، ١١٦
 cycloalkyl C₃₋₇ (بها استبدال بشكل اختياري بـ hydroxy (C₁₋₆ alkyl)) أو cyclyl ١١٧
 غير متجانس (بها استبدال بشكل اختياري بـ C₁₋₆ alkyl hydroxy)؛ ١١٨
 وتكون R²⁹, R³¹, R³³, R³⁵, R³⁷, R³⁹, R⁴¹, R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁹, R⁵¹، ١١٩
 R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵ و R⁵⁶ ، هي على حدة، hydrogen أو C₁₋₆ alkyl ؛ ١٢٠
 أو N-OXIDE منه؛ أو ملح مقبول صيدلانياً منه. ١٢١

١ -٢- مركب له الصيغة (I) وفقا لعنصر الحماية ١، حيث تكون E هي CE¹ وتكون E¹ هي

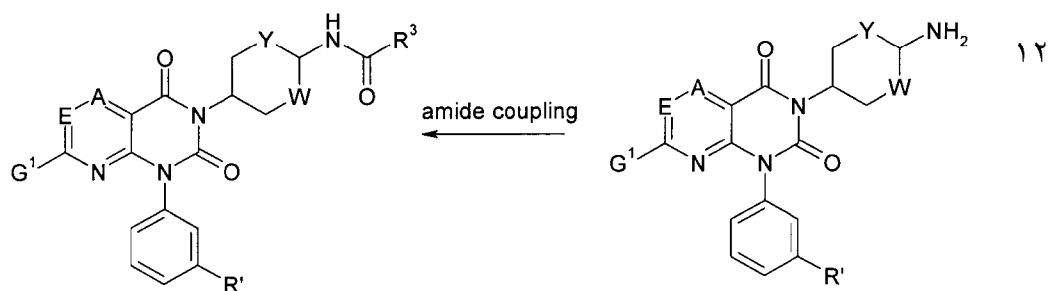
- ٢ كما تم تعريفها في عنصر الحماية ١.
- ١ ٣- مركب له الصيغة (I) وفقا لعنصر الحماية ١، أو ٢ حيث تكون A هي CH. ١
- ١ ٤- مركب له الصيغة (I) وفقا لعنصر الحماية ١، أو ٢ أو ٣ حيث تكون G¹ هي ٢
hydrogen أو halogen . ٢
- ١ ٥- مركب له الصيغة (I) وفقا لعنصر الحماية ١، أو ٢ أو ٣ أو ٤ حيث تكون كل من n ٢
و p هي ١. ٢
- ١ ٦- مركب له الصيغة (I) وفقا لعنصر الحماية ١، حيث تكون A هي CA¹؛ و E هي ٢
CE¹؛ كل من W و Y هي CH₂؛ و كل من G¹، A¹ و E¹، على حدة، هي hydrogen ٢
أو halogen . ٣
- ١ ٧- مركب له الصيغة (I) وفقا لأي عنصر حماية سابق، حيث تكون R1 عبارة عن ٢
phenyl به استبدال بـ phenyl {حيث يكون به استبدال بشكل اختياري بـ ٢
٣ halogen, hydroxy, CH(O), CO₂H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkyl(N(C₁₋₄ alkyl)₂), C₁₋₄
٤ alkyl(NH₂), C₁₋₄ alkyl(NH(C₁₋₄ alkyl)), C₁₋₄ hydroxyalkyl, CF₃, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄
٥ alkyl(heterocyclyl) or C₁₋₄ alkylNHC(O)O(C₁₋₄ alkyl)} or heterocyclyl; and
٦ heterocyclyl
٧ بشكل اختياري بـ hydroxy أو C₁₋₆ alkyl .
- ١ ٨- مركب له الصيغة (I) وفقا لأي عنصر حماية سابق، حيث تكون R² هي NHC

- ٢ $R^3(O)$ ؛ وتكون R^3 عبارة عن C_{1-4} alkyl (به استبدال بـ NR^7R^8 ، cyclyl غير متجانس
- ٣ أو aryl غير متجانس)، C_{3-7} cycloalkyl (به استبدال بشكل اختياري بـ $NR^{43}R^{44}$) أو
- ٤ aryl غير متجانس؛ حيث تكون R^7 ، R^8 ، R^{43} و R^{44} كما تم وصفها أعلاه (على سبيل
- ٥ المثال تكون، على حدة، hydrogen أو C_{1-6} alkyl)؛ ويكون aryl غير المتجانس به
- ٦ استبدال بشكل اختياري بـ halo، C_{1-4} alkyl، CF_3 ، alkoxy C_{1-4} ، OCF_3 ، cyclyl
- ٧ غير متجانس (مثل pyrrolidinyl) أو amino (C_{1-4} alkyl).

- ١ ٩- عمليات لتحضير مركب له الصيغة (I) وفقا لعنصر الحماية ١، تشمل العملية على:
- ٢ (أ) عندما تكون R^2 عبارة عن $R^3(O)NHC$ ، تتم إزالة مجموعة الحماية Boc من مركب له
- ٣ الصيغة (II):



- ٥ حيث تكون R^1 ، G^1 ، E ، A ، Y و W هي كما تم تعريفها في عنصر الحماية ١، ويتفاعل
- ٦ المنتج المتكون مع حمض أو مشتق حمض له الصيغة (III):
- ٧ $LG-R^3$ (III)
- ٨ حيث تكون R^3 عبارة كما تم تعريفها في الصيغة (I)، وتكون LG عبارة عن مجموعة تاركة؛
- ٩ أو
- ١٠ (ب) عندما تكون R^1 ، أدناه هي استبدال على مجموعة ال phenyl لـ R^1 وفقا لعنصر
- ١١ الحماية (١)، يتم اجراء الاقتران التالي بحمض $R^3 C(O)OH$ او مشتق مناسب منه



١٢

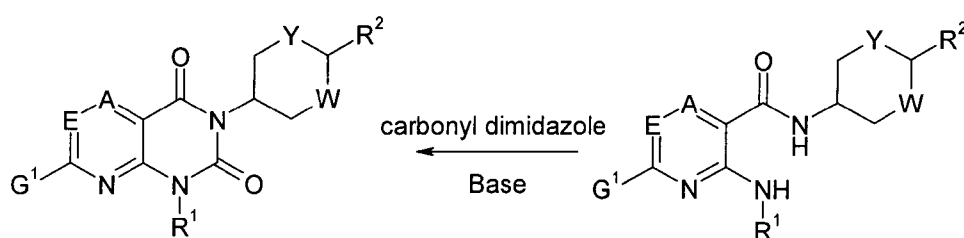
١٣

أو،

١٤

إجراء تفاعل الإغلاق الحلقي الموضح أدناه:

١٥



١-١٠- تركيبة صيدلانية تشتمل على مركب له الصيغة (I)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه

١

٢- وفقاً لعنصر الحماية ١، أو مساعد مقبول صيدلانياً منه، أو مادة مخففة أو مادة حاملة.

٢

١-١١- مركب له الصيغة (I)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه وفقاً لعنصر الحماية ١،

١

٢- للاستخدام في علاج.

٢

١-١٢- مركب له الصيغة (I)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه وفقاً لعنصر الحماية ١، في

١

٢- تصنيع دواء للاستخدام في علاج.

٢

- ١ ١٣- استخدام مركب له الصيغة (I)، أو ملح مقبول صيدلانياً منه وفقاً لعنصر الحماية ١،
- ٢ لتصنيع دواء لعلاج حالة مرضية يدخل فيها PDE4 كعامل وسيط.
- ١ ١٤- استخدام كمية فعالة علاجياً من المركب الذي له الصيغة (I) أو ملح صيدلاني مقبول
- ٢ منه وفقاً لعنصر الحماية ١، لتصنيع دواء لعلاج كائن ثديي من حالة مرضية يدخل فيها
- ٣ PDE4 كعامل وسيط وتعاني من أو في خطورة التعرض للمرض المذكور،
- ١ ١٥- منتج صيدلاني يشتمل، في توليفته، على مكون أول فعال عبارة عن مركب له الصيغة
- ٢ (I) وفقاً لعنصر الحماية (١)، أو أحد أملاحه المقبولة صيدلانياً، كما سبق ذكره آنفاً،
- ٣ ومكون فعال آخر واحد على الأقل يتم اختياره من:
- ٤ • مساعد المستقبل الأدرينالي β_2 ،
- ٥ • معدّل لوظيفة مستقبل chemokine ،
- ٦ • مثبط لوظيفة إنزيم kinase،
- ٧ • مثبط لإنزيم protease ،
- ٨ • عامل مساعد لمستقبل steroidal glucocorticoid ،
- ٩ • عامل مضاد anticholinergic، و
- ١٠ • عامل مساعد لمستقبل non-steroidal glucocorticoid.