



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 162**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 213/82** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08785643 .1**  
96 Fecha de presentación : **20.08.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2190834**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2010**

54 Título: **Derivados de piridonamida como inhibidores de la cinasa de adhesión focal (FAK) y su empleo para el tratamiento del cáncer.**

30 Prioridad: **22.08.2007 EP 07016399**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.06.2011**

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Georges, Guy;**  
**Kaluza, Klaus;**  
**Koerner, Matthias;**  
**Reiff, Ulrike;**  
**Scheiblich, Stefan;**  
**Von der Saal, Wolfgang y**  
**Weigand, Stefan**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 360 162 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de piridonamida como inhibidores de la cinasa de adhesión focal (FAK) y su empleo para el tratamiento del cáncer

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridonamida, a un proceso para su producción, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su elaboración, así como al uso de estos compuestos como agentes farmacéuticamente activos.

10 Antecedentes de la presente invención

Las proteínquinasas ("PKs") son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo en los restos de tirosina, serina y treonina de las proteínas (Hunter, T., Cell 50 (1987) 823-829). Las consecuencias de esta actividad aparentemente sencilla son asombrosas; el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular, es decir casi todos los aspectos de la vida celular, dependen de una u otra manera de la actividad de las PKs. Además la actividad anormal de las PKs ha sido relacionada con un gran número de trastornos, desde afecciones sin riesgo para la vida, como la psoriasis, hasta enfermedades extremadamente virulentas como el glioblastoma (cáncer cerebral).

20 Las PKs pueden dividirse convenientemente en dos clases, las proteín-tirosínquinasas (PTKs) y las serín-treonínquinasas (STKs).

Uno de los aspectos principales de la actividad de las PTKs es su implicación con los receptores del factor de crecimiento. Los receptores del factor de crecimiento son proteínas de la superficie celular. Cuando son fijados por un ligando del factor de crecimiento, los receptores del factor de crecimiento pasan a una forma activa que interactúa con proteínas en la superficie interna de una membrana celular. Esto conduce a la fosforilación en los restos de tirosina del receptor y otras proteínas y a la formación dentro de la célula de complejos con una serie de moléculas de señalización citoplasmática, que a la vez producen numerosas respuestas, tales como división (proliferación) celular, diferenciación celular, crecimiento celular, expresión de efectos metabólicos al microentorno extracelular, etc. Para una exposición más completa, véase Schlessinger, J., y Ullrich, A., Neuron 9 (1992) 303-391, que se incorpora aquí como referencia, incluyendo cualquier ilustración, como si formara parte del presente documento.

Los receptores del factor de crecimiento con actividad PTK son conocidos como receptores tirosínquinasas ("RTKs"). Comprenden una gran familia de receptores transmembrana con diversa actividad biológica. Hasta ahora se han identificado al menos diecinueve (19) subfamilias distintas de RTK. Como ejemplo cabe citar la subfamilia denominada "HER" RTKs, que incluye EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), HER3 y HER4. Estos RTKs constan de un dominio extracelular glicosilado de unión al ligando, de un dominio transmembrana y de un dominio catalítico citoplasmático intracelular que puede fosforilar restos de tirosina en proteínas.

40 Otra subfamilia de RTKs está formada por el receptor de insulina (IR), el receptor del factor de crecimiento I parecido a la insulina (IGF-1R) y el receptor relacionado con el receptor de insulina (IRR). El IR y el IGF-1R interactúan con insulina, IGF-1 y IGF-II, para formar un heterotetrámero de dos subunidades  $\alpha$  glicosiladas totalmente extracelulares y dos subunidades  $\beta$  que atraviesan la membrana celular y contienen el dominio de tirosínquinasas.

45 Otra subfamilia de RTKs, conocida como el grupo de receptores del factor de crecimiento plaquetario ("PDGFR"), comprende el PDGFR alfa, el PDGFR beta, el receptor del factor I estimulador de colonias, el c-kit y la flt-3. Estos receptores constan de dominios extracelulares glicosilados compuestos de 5 bucles tipo inmunoglobina y un dominio intracelular en que el dominio de tirosínquinasas está interrumpido por un dominio inerte de cinasa.

50 Otro grupo que por su similitud con la subfamilia PDGFR se incluye a veces en el último grupo es la subfamilia de receptores de cinasa hepática fetal ("Flk"). Este grupo contiene bucles de inmunoglobulina formados por receptor con dominio inserto-cinasa/cinasa hepática fetal-1 (KDR/Flk-1) y tirosínquinasas 1 de tipo fms (Flt-1 y Flt-4).

Otro miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento tirosínquinasas es el subgrupo de receptores del factor de crecimiento fibroblástico ("FGF"). Este grupo consta de cuatro receptores, FGFR1-4, y muchos ligandos. A pesar de que hay un número considerable de uniones alternativas, los receptores constan en general de un dominio extracelular glicosilado que contiene 3 bucles tipo inmunoglobina y de un dominio intracelular en que la secuencia de tirosínquinasas está interrumpida por regiones de un dominio inserto-cinasa.

60 Otro miembro más de la familia de receptores del factor de crecimiento tirosínquinasas es MET, a menudo denominado c-Met, también conocido como tirosínquinasas receptora del factor de crecimiento de hepatocitos humanos (hHGFR). Se cree que el c-Met juega un papel en el crecimiento y la metástasis del tumor primario.

65 En Plowman y otros, DN&P 7 (1994) 334-339, se describe una lista más completa de las subfamilias de RTKs conocidas, la cual se incorpora aquí como referencia, incluyendo cualquier ilustración, como si formara parte del presente documento.

Aparte de los RTKs también existe una familia de PTKs enteramente intracelulares designadas como "tirosincinasas no receptoras" o "tirosincinasas citoplasmáticas". Aquí se usará esta última denominación, abreviada como "CTK". Las CTKs no contienen dominios extracelulares ni transmembrana. Hasta ahora se han identificado más de 24 CTKs en 11 subfamilias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes, FAK, Jak, LIMK y Ack). La subfamilia Src parece ser hasta ahora el mayor grupo de CTKs y comprende Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck Btk, Hck, Fgr, y Yrk. Otro grupo importante de CTKs es la familia Abl, incluyendo Abl y Arg. Para una descripción más detallada de las CTKs, véase Bolen, J. B., Oncogene 8 (1993) 2025-2031, la cual se incorpora aquí como referencia, incluyendo cualquier ilustración, como si formara parte del presente documento.

Las serín-treonín-cinasas, STKs, como las CTKs, son predominantemente intracelulares, aunque hay algunas cinasas receptoras del tipo STK. Las STKs son las cinasas citosólicas más comunes; es decir, cinasas que ejercen su función en esta parte del citoplasma ajena a los orgánulos citoplasmáticos y al citoesqueleto. El citosol es la región interior de la célula donde tiene lugar gran parte del metabolismo celular intermedio y de la actividad biosintética; p.ej., es en los ribosomas del citosol donde se sintetizan las proteínas. Las STKs incluyen CDK2, Raf, la familia de cinasas ZC, la familia de cinasas NEK y BUB1.

La cinasa de adhesión focal (FAK) es una tirosincinasa no receptora implicada en vías de transducción de señales mediadas por integrina. La FAK se co-localiza con integrinas en sitios de contacto focal y se ha demostrado que su fosforilación de tirosina depende en muchos tipos celulares de la unión de las integrinas a sus ligandos extracelulares. Los resultados de varios estudios apoyan la hipótesis de que los inhibidores de la FAK podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, las células con falta de FAK migran mal en respuesta a señales quimiotácticas y la sobreexpresión del dominio C-terminal del FAK bloquea la expansión celular, así como la migración quimiotáctica (Sieg, D.J. y otros, J. Cell Science 112 (1999) 2677-2691; Rohatgi, R., Cell Press 97 (1999) 221-231); Rohatgi, R., Cell Press 97 (1999) 221-231); además las células tumorales tratadas con oligonucleótidos antisentido de FAK perdieron su fijación y sufrieron apoptosis (Xu, L. y otros, Cell Growth Differ. 4 (1996) 413-418). Se ha informado de que la FAK está sobreexpresada en los cánceres de próstata, mama, tiroides, colon y pulmón. El nivel de expresión de la FAK está directamente relacionado con los tumores que presentan el fenotipo más agresivo.

Las RTKs, CTKs y STKs están todas implicadas en una serie de estados patógenos, incluyendo significativamente el cáncer. Otros estados patógenos que se han relacionado con las PTKs incluyen, sin limitación, psoriasis, cirrosis hepática, diabetes, angiogénesis, fibrosis, restenosis, enfermedades oculares, artritis reumatoide y otros trastornos inflamatorios, trastornos inmunológicos como la enfermedad autoinmune, enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis y una serie de afecciones renales.

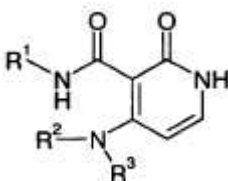
Por lo que respecta al cáncer, dos de las principales hipótesis propuestas para explicar la excesiva proliferación celular impulsora del desarrollo tumoral se refieren a funciones que, como es sabido, son reguladas por PK. Es decir, se ha sugerido que el crecimiento de células malignas es el resultado de un fracaso del mecanismo que controla la división y/o diferenciación celular. Se ha demostrado que los productos proteicos de una serie de proto-oncogenes están implicados en las vías de transducción de señales que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Estos productos proteicos de proto-oncogenes incluyen los factores de crecimiento extracelular, los receptores PTK del factor de crecimiento transmembrana (RTKs), las PTKs citoplasmáticas (CTKs) y las STKs citosólicas expuestas arriba.

En vista de la aparente conexión entre las actividades celulares relacionadas con las PK y una amplia variedad de trastornos humanos, no es sorprendente que se realicen muchos esfuerzos en un intento de identificar vías para modular la actividad de las PK. Algunos de ellos se han hecho para identificar pequeñas moléculas que actúan como inhibidores de las PK.

Las patentes WO 02/079192, WO 2004/031401, WO 2004/063151 y WO 2005/021510 se refieren a inhibidores de cinasas derivados de benzimidazol. La patente WO 01/030758 se refiere a derivados de N-fenil-1,2-dihidro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida como agentes anticancerosos.

#### Resumen de la presente invención

La presente invención se refiere a derivados de piridonamida de la fórmula general I,



fórmula I,

60 donde

- R<sup>1</sup> es fenilo, sin sustituir o sustituido una o varias veces independientemente con alquilo, -OH, -O-alquilo, -S-alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo, halógeno, -NRR', -CH<sub>2</sub>-NRR', trifluorometilo, trifluorometoxi, heterociclilo sin sustituir o sustituido una o dos veces con alquilo o acetilo, -CH<sub>2</sub>-heterociclilo, -C(O)-NRR', -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-fenil-R", -C(O)-NH-fenil-R";
- 5 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
R<sup>3</sup> es -X-R<sup>4</sup>;
- R<sup>4</sup> es a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); b) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); c) un heterociclo de 5 a 7 miembros sin sustituir o sustituido una o dos veces con alquilo; d) fenilo sin sustituir o sustituido una hasta tres veces con halógeno, alquilo, -O-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, trifluorometilo o trifluorometoxi, o e) heteroarilo;
- 10 X es alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)<sub>2</sub>- o un enlace simple, donde el alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sin sustituir o sustituido una o dos veces con hidroxilo, alquilo o halógeno;
- R y R' representan independientemente entre sí otro hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

y todas las sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

- 15 Los compuestos según la presente invención tienen actividad como inhibidores de proteínasas. Muchas enfermedades están relacionadas con respuestas celulares anómalas desencadenadas por sucesos mediados por proteínasas. Entre estas enfermedades cabe citar las de tipo autoinmune, inflamatorio, neurológico y neurodegenerativo, el cáncer, las afecciones cardiovasculares, las alergias y el asma, la enfermedad de Alzheimer o los trastornos de tipo hormonal. Por consiguiente en química médica ha habido un empeño considerable en la búsqueda de inhibidores de proteínasas que sean efectivos como agentes terapéuticos.
- 20

En particular los compuestos según la presente invención muestran actividad como inhibidores de cinasas y especialmente como inhibidores de FAK.

- 25 Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I y sus tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, formas enantiómeras, diastereoisómeros y racematos, su uso como inhibidores de proteínasas, especialmente como inhibidores de FAK, la preparación de los compuestos antedichos, medicamentos o composiciones farmacéuticas que los contienen y su elaboración, así como el empleo de los compuestos arriba citados para tratar, controlar o prevenir enfermedades, sobre todo enfermedades y trastornos del tipo antes mencionado, como tumores o cáncer (p.ej. colorrectal, mamario, pulmonar, prostático, pancreático, gástrico, de vejiga, ovárico, melanoma, neuroblastoma, cervical o renal, leucemias o linfomas) o para elaborar los respectivos fármacos o composiciones farmacéuticas.
- 30

### 35 Descripción detallada de la presente invención

#### 1. Definiciones:

- 40 Tal como se usa aquí, el término "alquilo" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que lleva 1 hasta 5 átomos de carbono, preferiblemente 1 hasta 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, t-butilo, n-pentilo.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significa un radical alquilo tal como se ha definido arriba, que lleva 1 hasta 3 átomos de carbono.

- 45 Tal como se usa aquí, el término "halógeno" significa flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor o cloro y con mayor preferencia cloro.

- 50 Tal como se usa aquí, el término "alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal que lleva 1 hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 hasta 3 átomos de carbono, como metileno, etileno, trimetileno (1,3-propileno) o tetrametileno (1,4-butileno).

- 55 El término "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" significa un anillo de hidrocarburo saturado formado por 3 hasta 6 átomos. Como ejemplos de estos grupos carbocíclicos cabe citar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, preferiblemente ciclohexilo.

- 60 Tal como se usa aquí, el término "heterociclilo" significa un anillo monocíclico saturado, formado por 5 a 6 átomos, que lleva hasta 3 heteroátomos, preferiblemente 1 o 2 heteroátomos, escogidos independientemente entre N, O y S, siendo de carbono los restantes átomos del anillo. Preferentemente, al menos un heteroátomo del anillo es N y los restantes heteroátomos se escogen independientemente entre N, O y S. Como ejemplos de estos grupos heterocíclicos saturados cabe citar pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo y análogos, preferiblemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino o piperazinilo.

- 65 Tal como se usa aquí el término "un heterociclo de 5 a 7 miembros" significa un anillo monocíclico saturado, formado por 5 hasta 7 átomos, preferiblemente 5 a 6 átomos, que lleva hasta 3 heteroátomos, preferiblemente 1 o 2 heteroátomos, escogidos independientemente entre N, O y S, siendo de carbono los restantes átomos del anillo. Preferen-

temente, al menos un heteroátomo del anillo es N y los restantes heteroátomos se escogen independientemente entre N, O y S. Como ejemplos de dichos heterociclos saturados de 5 a 7 miembros cabe mencionar pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo y análogos, preferiblemente pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino o piperazinilo, con mayor preferencia pirrolidinilo o piperidinilo.

5 Tal como se usa aquí, el término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático formado por 5 a 6 átomos, que lleva hasta 3 heteroátomos, preferiblemente 1 o 2 heteroátomos, escogidos independientemente entre N, O y S, siendo de carbono los restantes átomos del anillo. Como ejemplos de tales grupo heteroarilo cabe citar pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazini-  
10 lo, pirazinilo y análogos, preferiblemente piridilo, indolilo o imidazolilo, con mayor preferencia piridilo.

## **2. Descripción detallada:**

15 R<sup>1</sup> es fenilo sin sustituir o sustituido una o varias veces independientemente, preferiblemente una hasta tres veces, con alquilo, -OH, -O-alquilo, -S-alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo, halógeno, preferiblemente cloro o flúor, -NRR', -CH<sub>2</sub>-NRR', trifluorometilo, trifluorometoxi, heterociclilo sin sustituir o sustituido una o dos veces con alquilo o acetilo, -CH<sub>2</sub>-heterociclilo, -C(O)-NRR', -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-fenil-R", -C(O)-NH-fenil-R"; preferiblemente con alquilo, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, cloro o flúor, -NRR', -CH<sub>2</sub>-NRR', trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, metil-piperazinilo, acetil-piperazinilo, -CH<sub>2</sub>-pirrolilo, -CH<sub>2</sub>-piperidinilo, -C(O)-NRR'.

20 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); preferiblemente hidrógeno o metilo, y con mayor preferencia hidrógeno. R<sup>3</sup> es -X-R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> es a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); preferiblemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (si X es un enlace simple);

b) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); preferiblemente ciclohexilo (si X es un enlace simple);

25 c) un heterociclo de 5 a 7 miembros sin sustituir o sustituido una o dos veces con alquilo; este heterociclo se escoge preferiblemente entre pirrolidinilo, piperidinilo y metil-piperidinilo;

d) fenilo sin sustituir o sustituido una hasta tres veces, preferiblemente una, con halógeno, alquilo, -OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, trifluorometilo o trifluorometoxi; preferiblemente con cloro, alquilo, -OCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o trifluorometilo; con mayor preferencia una vez con cloro;

30 o e) heteroarilo, escogido preferiblemente entre piridilo, indolilo e imidazolilo; el heteroarilo es con mayor preferencia piridilo.

X es alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)<sub>2</sub>- o un enlace simple, donde el alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sin sustituir o sustituido una o dos veces, preferiblemente una, con hidroxilo, alquilo o halógeno; preferiblemente con hidroxilo, alquilo o cloro, más preferiblemente con hidroxilo o metilo.

35 R y R' representan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). Preferiblemente el significado de R y R' para -NRR', -CH<sub>2</sub>-NRR' es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y para -C(O)-NRR' es hidrógeno.

Una forma de ejecución de la presente invención son los compuestos según la fórmula I caracterizados porque

40 R<sup>1</sup> es fenilo sin sustituir o sustituido una hasta tres veces independientemente con alquilo, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, cloro, flúor, -NRR', -CH<sub>2</sub>-NRR', trifluorometilo, -CH<sub>2</sub>-pirrolilo, -CH<sub>2</sub>-piperidinilo, -C(O)-NRR', o heterociclilo escogido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, metil-piperazinilo y acetil-piperazinilo;

45 R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo; preferiblemente hidrógeno;

R<sup>4</sup> es a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); b) ciclohexilo; c) un heterociclo de 5 a 7 miembros elegido entre pirrolidinilo, piperidinilo y metilpiperidinilo; d) fenilo sin sustituir o sustituido una vez con cloro, alquilo, -O-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o trifluorometilo; o e) heteroarilo escogido entre piridilo, indolilo e imidazolilo; y

50 X es alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)<sub>2</sub>- o un enlace simple, donde el alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sin sustituir o sustituido una vez con hidroxilo o metilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos según la fórmula I caracterizados porque R<sup>4</sup> es a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o b) ciclohexilo.

55 Tales compuestos pueden elegirse, por ejemplo, del grupo formado por:

4-etilamino-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;

4-isopropilamino-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida; y

4-ciclohexilamino-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida.

60 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos según la fórmula I caracterizados porque R<sup>4</sup> es un heterociclo de 5 a 7 miembros escogido entre pirrolidinilo, piperidinilo y metil-piperidinilo.

Tales compuestos pueden elegirse, por ejemplo, del grupo formado por:

2-oxo-4-(2-piperidin-1-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;

65 4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida; y

2-oxo-4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos según la fórmula I caracterizados porque R<sup>4</sup> es fenilo sin sustituir o sustituido una vez con cloro, alquilo, -O-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o trifluorometilo.

5 Tales compuestos pueden elegirse, por ejemplo, del grupo formado por:

- 4-[2-(3-cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 4-((s)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 10 4-((s)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-amida;  
 4-[2-(3-cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-dimetilaminofenil)-amida;  
 4-[2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-piperidin-1-il-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-  
 15 amida;  
 4-[2-(3-cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometilfenil)-amida;  
 4-[(s)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-amida;  
 4-[2-(3-cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 20 4-[(s)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dimetilamino-fenil)-amida;  
 4-[2-(3-cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dimetilamino-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dimetilaminofenil)-amida;  
 25 4-[(s)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-  
 amida;  
 4-[2-(3-cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-oxo-4-(2-m-tolil-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 30 4-[2-(2-metoxi-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[2-(3-cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[(s)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-3-  
 35 trifluorometil-fenil]-amida;  
 4-[(s)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-dimetilamino-fenil)-amida;  
 4-[2-(3-cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-dimetilamino-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2,6-dimetil-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-  
 40 amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2,6-dimetoxifenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2-cloro-6-metilfenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2-metoxi-6-metil-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 45 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-metanosulfonil-fenil)-amida;  
 4-[(s)-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-metilsulfanilfenil)-amida;  
 4-((s)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-amida;  
 50 4-((s)-2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-amida;  
 4-[(2-hidroxi-2-fenil-etil)-metil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-(metil-fenetil-amino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 55 4-[2-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[(2-hidroxi-2-fenil-etil)-metil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 60 2-oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[2-(3-cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-bencenosulfonilamino-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-amida;  
 65 2-oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-amida;

2-oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dietilaminometil-4-hidroxi-fenil)-amida;  
 4-(metil-fenetil-amino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida; y  
 2-oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida.

5

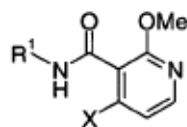
Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos según la fórmula I caracterizados porque R<sup>4</sup> es heteroarilo escogido entre piridilo, indolilo e imidazolilo.

Tales compuestos pueden elegirse, por ejemplo, del grupo formado por:

- 10 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amida;  
 15 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dimetilamino-fenil)-amida;  
 4-[2-(3H-imidazol-4-il)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[2-(1H-indol-3-il)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-dimetilamino-fenil)-amida;  
 20 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2,6-dimetil-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2-metoxi-6-metil-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2,6-dimetoxi-fenil)-amida;  
 25 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2-cloro-6-metil-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-(2-piridin-2-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-(2-piridin-2-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 30 2-oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-metilsulfanil-fenil)-amida;  
 2-oxo-4-(2-piridin-3-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida; y  
 2-oxo-4-(2-piridin-4-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida.

35 Otra forma de ejecución es un proceso para preparar los compuestos de la fórmula I que comprende las siguientes etapas

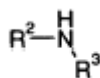
a) reacción de un compuesto de fórmula IV,



40

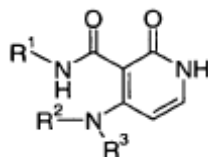
fórmula IV,

donde R<sup>1</sup> tiene el significado definido arriba para la fórmula I y X representa un halógeno elegido entre cloro, bromo y yodo,  
 con un compuesto de fórmula VII



45

donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado definido arriba para la fórmula I, b) disociación del grupo metoxi del resto de piridina, que también puede efectuarse antes de la etapa a),  
 para dar los compuestos de fórmula I,



50

fórmula I,

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado definido arriba para la fórmula I.

Los compuestos derivados de piridinonamida de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que son objeto de la presente invención pueden obtenerse por cualquier proceso conocido aplicable a la preparación de compuestos químicamente análogos. Estos procesos, empleados para preparar un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se ilustran mediante el siguiente esquema representativo 1 y con ejemplos, en los cuales, de no indicarse otra cosa, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado definido arriba para la fórmula I. Los materiales de partida necesarios están disponibles en el comercio o pueden obtenerse mediante procedimientos estándar de la química orgánica. La preparación de dichos materiales de partida se describe en los ejemplos adjuntos o en la literatura citada abajo respecto al esquema 1. Como alternativa, los materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados, que pertenecen a la práctica ordinaria de un químico orgánico.

Las piridinonamidas de la fórmula general I con cadenas laterales amínicas sustituidas se pueden preparar mediante una vía directa de síntesis, partiendo de las anilinas de fórmula II y de los carboxilatos de piridina de fórmula III. La amida intermedia de ácido nicotínico, de fórmula IV, puede modificarse a su vez tal como se describe abajo, para conseguir las piridinonamidas de fórmula general I deseadas.

Las aminas y en particular las anilinas de fórmula II en que R<sup>1</sup> tiene el significado anteriormente definido están disponibles en el comercio o pueden prepararse por métodos estándar de química orgánica conocidos del especialista. Uno de estos métodos estándar es la reducción del correspondiente nitrobenceno que lleve el modelo de sustitución adecuado a la respectiva anilina. Otros métodos incluyen, sin limitarse a ellos, la introducción y/o transformación de sustituyentes en el anillo fenílico de las anilinas N-prottegidas, empleando métodos estándar de la química orgánica. Las estrategias de protección y desprotección también son conocidas de los especialistas.

Los carboxilatos de piridina de fórmula III, en que A es OH (ácidos libres), Cl (cloruros de ácido), hidrógeno (aldehídos), OAlq (carboxilatos de alquilo) o hidroxibenzotriazol (ésteres activados) y X representa un halógeno escogido entre cloro, bromo y yodo, se pueden preparar según procedimientos de la literatura.

Los aldehídos de piridina de fórmula III (A es H y X representa un halógeno escogido entre cloro, bromo y yodo) se pueden preparar, por ejemplo, según los procedimientos descritos en la patente WO 95/39917 o en Gabarda, A.E. y otros, Tetrahedron 2002, 58 (32), 6329-6341.

Los carboxilatos de piridina de fórmula III (A es OH y X representa un halógeno escogido entre cloro, bromo y yodo) se pueden preparar, por ejemplo, según los procedimientos descritos en la patente WO 2004/063151.

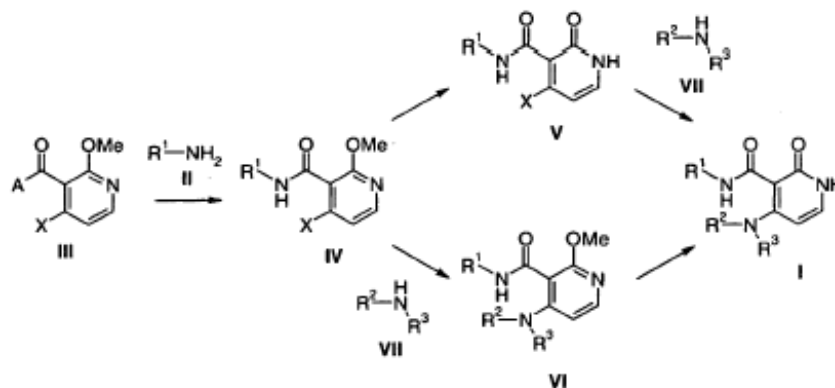
Los carboxilatos de alquil-piridina de fórmula III (A es p.ej. OMe y X representa un halógeno escogido entre cloro, bromo y yodo) se pueden preparar, por ejemplo, según los procedimientos descritos en la patente WO 2004/063151.

La amida intermedia de ácido nicotínico de fórmula IV, en que R<sup>1</sup> tiene el significado anteriormente definido, puede hacerse reaccionar, hasta llegar a los compuestos de fórmula I, por dos vías distintas (esquema 1):

a) Disociación del grupo metoxi del resto de piridina, p.ej. mediante tratamiento con un ácido inorgánico en un disolvente apropiado (por ejemplo ácido clorhídrico en 1,4-dioxano), para formar los intermedios de piridin-2-ona de la fórmula V y subsiguiente introducción de la cadena lateral del compuesto I por sustitución con nucleófilos adecuados de fórmula VII, en que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado anteriormente definido, a temperaturas elevadas, para dar compuestos de fórmula I. Una estrategia similar para la síntesis de aminopiridin-2-onas se describe p.ej. en las patentes WO 2002/079192, US 20040044203, WO 2004/031401, WO 2004/063151, y en Wittman, M. y otros, J. Med. Chem. 48(18) (2005) 5639-5643.

b) Introducción de la cadena lateral del compuesto I por sustitución con nucleófilos adecuados de fórmula VII, en que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado anteriormente definido, antes de llevar a cabo p.ej. reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd o aminaciones catalizadas por Cu (basadas en procedimientos generales de formación de enlaces C-N y C-O con yoduros aromáticos y descritas p.ej. en Kwong, F.Y. y otros, Org. Lett. 4(4) (2002) 581-584, Wolter, M. y otros, Org. Lett. 4(6) (2002) 973, Kwong, F.Y. y otros, Org. Lett. 5(6) (2003) 793-796, y Burton, G., Org. Lett. 5 (23) (2003) 4373-4376), para formar los intermedios de metoxipiridina VI y posterior disociación del grupo metoxi del resto de piridina, p.ej. mediante tratamiento con un ácido inorgánico en un disolvente apropiado (por ejemplo ácido clorhídrico en 1,4-dioxano), para formar los compuestos de fórmula I.





Esquema 1

5 Puede ser que algunos sustituyentes de los grupos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  no sean inertes en las condiciones en que transcurren las secuencias de síntesis arriba descritas y requieran ser protegidos por grupos estándar conocidos del estado técnico. Por ejemplo, un grupo amino o hidroxilo se puede proteger en forma de derivado acetilado o de terc-butoxicarbonilo. Como alternativa, algunos sustituyentes pueden derivarse de otros al final de la secuencia de reacción. Por ejemplo, se puede sintetizar un compuesto de fórmula I que lleve un sustituyente nitro, etoxicarbonilo, éter, ácido sulfónico en los grupos  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  y convertirlo finalmente en un sustituyente amino (p.ej. por reducción de un grupo nitro o disociación de un grupo protector amino adecuado (p.ej. eliminación de un grupo Boc con TFA)), alquilamino (p.ej. por aminación reductora de un grupo amino), dialquilamino (p.ej. por alquilación de un grupo amino, reducción de un grupo acilamino adecuado con hidruro de aluminio y litio o reacción de Eschweiler-Clarke con un grupo amino o alquilamino adecuado), acilamino (por formación de amida a partir de un grupo amino, p.ej. con halogenuros de acilo o con ácidos carboxílicos idóneos tras su activación con CDI, EDC etc.), alquilsulfonilamino (p.ej. por reacción de un grupo amino con cloruros de sulfonilo), hidroxilo (por disociación de un grupo protector de hidroxilo adecuado (p.ej. por eliminación hidrogenolítica de un benciléter o disociación oxidativa de un p-metoxibenciléter), éter (p.ej. por síntesis de Williamson de un éter a partir de un grupo hidroxilo) o carboxamida (p.ej. por formación de amida a partir de un grupo ácido carboxílico con aminas adecuadas después de activar el grupo ácido carboxílico con CDI, EDC etc. o por conversión a un cloruro de acilo) o sulfonamida mediante procedimientos estándar.

25 Las composiciones farmacéuticas que llevan un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable son objeto de la presente invención, como también lo es un proceso para su producción, que consiste en elaborar una forma de administración galénica con uno o más compuestos de la presente invención y/o sales farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias adicionales de valor terapéutico, junto con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables.

30 Según la presente invención los compuestos de la misma, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, sirven para controlar o prevenir enfermedades. En base a su acción sobre las proteínasas y a su efecto antiproliferativo dichos compuestos sirven para tratar enfermedades como el cáncer en seres humanos o animales y para producir las respectivas composiciones farmacéuticas. La dosificación depende de varios factores, tales como el modo de administración, la especie, la edad y/o el estado de salud individual.

35 Una forma de ejecución de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos según la fórmula I como ingredientes activos, junto con soportes farmacéuticamente aceptables.

Otra forma de ejecución de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos según la fórmula I como ingredientes activos, para inhibir el crecimiento tumoral.

40 Otra forma de ejecución de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos según la fórmula I como ingredientes activos, para el tratamiento del cáncer.

45 Otra forma de ejecución de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos según la fórmula I como ingredientes activos, junto con soportes farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento del cáncer colorrectal, mamario, pulmonar, prostático, pancreático, gástrico, de vejiga, ovárico, melanoma, neuroblastoma, cervical o renal, leucemias o linfomas.

Otra forma de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto según la fórmula I para elaborar las correspondientes composiciones farmacéuticas destinadas a inhibir el crecimiento tumoral.

50 Otra forma de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto según la fórmula I para elaborar las correspondientes composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento del cáncer colorrectal, mamario, pulmonar,

prostático, pancreático, gástrico, de vejiga, ovárico, melanoma, neuroblastoma, cervical o renal, leucemias o linfomas.

5 Otra forma de ejecución de la presente invención es el uso de los compuestos de la fórmula I como agentes antiproliferativos.

Otra forma de ejecución de la presente invención es el uso de uno o más compuestos de la fórmula I para el tratamiento del cáncer.

10 Otra forma de ejecución de la presente invención es un método de tratamiento del cáncer que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I a una persona que lo necesite.

15 Otra forma de ejecución de la presente invención es un método de tratamiento del cáncer que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I a una persona que lo necesite, cuando se trata de un cáncer colorrectal, mamario, pulmonar, prostático, pancreático, gástrico, de vejiga, ovárico, melanoma, neuroblastoma, cervical o renal, leucemias o linfomas.

20 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido convencionales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de la fórmula I y que están formadas a partir de ácidos no tóxicos de tipo orgánico o inorgánico. Como ejemplos de sales de adición de ácido cabe mencionar las derivadas de ácidos inorgánicos como el clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico, y las derivadas de ácidos orgánicos como el p-toluensulfónico, naftalensulfónico, naftalendisulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, cítrico, ascórbico y análogos. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) en una sal es una técnica bien conocida de los químicos farmacéuticos para mejorar la estabilidad física y química, la higroscopicidad, la fluidez y la solubilidad de los compuestos (véase p.ej. Stahl, P.H. y Wermuth, G., (editores), Manual de sales farmacéuticas, editorial Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zürich (2002), o Bastin, R.J. y otros, Organic Proc. Res. Dev. 4 (2000) 427-435).

30 Los compuestos de fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y pueden encontrarse en forma racémica u ópticamente activa. Los racematos pueden separarse en los enantiómeros usando métodos conocidos. Por ejemplo, las sales diastereoisómeras que se pueden separar por cristalización se forman a partir de mezclas racémicas por reacción con un ácido ópticamente activo, tal como p.ej. el ácido D- o L-canforsulfónico. Como alternativa, la separación de los enantiómeros también puede obtenerse por cromatografía sobre fases de HPLC quirales (HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia), que es comercialmente asequible.

35 Actividad farmacológica

40 Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Se ha encontrado que dichos compuestos actúan como inhibidores de FAK y también tienen actividad antiproliferativa. Por consiguiente los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en la terapia y/o prevención de enfermedades y dolencias proliferativas con una conocida sobreexpresión de cinasas.

45 Determinación IC50 para inhibidores de FAK:

Principio del ensayo

50 El ensayo de tipo ELISA se basa en un sustrato biotinilado que es fosforilado por la cinasa ("autofosforilación"). El péptido fosforilado es detectado por un anticuerpo monoclonal antifosfotirosina conjugado con peroxidasa de rábano silvestre. Como proteína FAK se usó el dominio de cinasa FAK (KD) procedente de báculo Sf9. Sustrato peptídico: (FAK-397): N-terminal marcado con biotina: Biotin-GO-VSVSETDDYAEIIDEED (MW2538). Anticuerpo monoclonal antifosfotirosina PT66 conjugado con peroxidasa (Sigma, nº de cat. 5964.).

55 La actividad cinásica se determinó en Hepes 50 mM a pH 7,3 que contenía 0,01% de Triton X-100 (Roche Diagnostics, nº de cat. 14942521), TCEP 1 mM (Pierce, nº de cat. 20490), MgCl<sub>2</sub> 1,0 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 10 µM, adenosintrifosfato 10 µM.

Reacción enzimática en placa de polipropileno:

Etapa	Acción	Volumen (µl)
1	añadir tampón, MnCl <sub>2</sub> , ATP	15
2	añadir el compuesto diluido	15
3	iniciar la reacción con enzima	15
4	incubar durante 30 minutos	
5	parar con EDTA	15

60

Lavado/detección:

- Transferir 50 µl de alícuota
- Lavar 4 veces con 100 µl de PBS (Roche, nº de cat. 1666789)
- 5 – Añadir 50 µl de Mab antifosfotirosina PT66 (12 mg/ml) diluido 1:3000 en albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5%/Tween 20 al 0,05%/PBS durante 60 minutos
- Lavar 6 veces con 100 µl de PBS

- 10 Adición de 50 µl del reactivo ácido 2,2'-azino-di-(3-etilbenzotiazolin)-sulfónico (reactivo ABTS = tampón ABTS (Roche, nº de cat. 10473300)/tabletas ABTS (Roche, nº de cat. 14942521)- se disuelven 2 tabletas (50 mg) en 125 ml de tampón ABTS) durante 60 minutos. Se midió la absorción a 405 nm/0,1 segundo. La acción inhibitoria (IC50) se determinó mediante un ajuste de curva no lineal (programa XLfit (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK)).

Tabla 1

Ejemplo nº	Inhibición de FAK IC50 [µM]
1	0,143
2d	0,093
6aa	0,216
2a, 2b, 2c, 2f,2g, 2h, 2q, 2s,2x, 3, 4a, 4c, 4e, 4i, 4m, 4n, 4°, 4q, 4s, 4v, 4y, 4aa, 4ab, 4ac, 4ae, 6b, 6g, 6j, 6l, 6m, 6n, 6o, 6p, 6r, 6t, 6y, 6z, 6aa, 6ae	0,001 – 2,000

Actividad antiproliferativa:

5 La acción antiproliferativa de los compuestos de la presente invención se demuestra mediante el siguiente ensayo biológico:

ensayo CellTiter-Glo® en células HCT 116:

10 El ensayo luminiscente de viabilidad celular CellTiter-Glo® (Promega) es un método homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo, basado en la cuantificación del ATP presente como señal de la presencia de células con actividad metabólica.

15 Se cultivaron células HCT 116 (de carcinoma de colon humano, nº de ATCC CCI-247) en medio RPMI 1640 con GlutaMAX® I (Invitrogen, nº de cat. 61870-010), suero bovino fetal al 0,5% (FCS, Sigma, nº de cat. F4135 (FBS)); 100 unidades/ml de penicilina/100 µg/ml de estreptomycin (= Pen/Strep de Invitrogen, nº de cat. 15140). Para el ensayo, las células se sembraron en placas de 384 pocillos, 1000 células por pocillo, en el mismo medio. Al día siguiente se añadieron los compuestos objeto del ensayo a varias concentraciones, desde 30 µM hasta 0,0015 µM (10 concentraciones, diluidas 1:3). Al cabo de 5 días se realizó el ensayo CellTiter-Glo® según las instrucciones del fabricante (ensayo luminiscente de viabilidad celular CellTiter-Glo®, de Promega). Resumiendo: la placa celular se equilibró a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y luego se añadió el reactivo CellTiter-Glo®. El contenido se mezcló cuidadosamente durante 15 minutos, para inducir la lisis celular. La señal luminiscente se midió al cabo de 45 minutos en un aparato Victor 2 (espectrofotómetro de barrido de placas multipocillo, de Wallac).

25 Detalles:

1<sup>er</sup> día:

- 30 – Medio: RPMI 1640 con GlutaMAX® I (Invitrogen, nº de cat. 61870), FCS al 5% (Sigma, nº de cat. F4135), Pen/Strep (Invitrogen, nº de cat. 15140).
- HCT116 (nº de ATCC CCI-247): 1000 células en 60 µl por pocillo de una placa de 384 pocillos (Greiner 781098, placa PClear blanca)
- Incubación de las placas durante 24 h a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>, después de la siembra

35 2º día: inducción (tratamiento con los compuestos, 10 concentraciones):

Para conseguir una máxima concentración final de 30 µM se añadieron directamente 3,5 µl de solución original de compuesto 10 mM a 163 µl de medio. Luego se llevó a cabo la etapa e) del procedimiento de dilución abajo descrito.

40 Para obtener desde la segunda máxima concentración hasta la mínima, se diluyó en serie con etapas de dilución 1:3 según el procedimiento (a -e) descrito a continuación:

- a) para la segunda mayor concentración añadir 10 µl de solución original de compuesto 10 mM a 20 µl de dimetilsulfóxido (DMSO)
- 45 b) diluir 8 x 1:3 (siempre 10 µl a 20 µl de DMSO) en esta serie de dilución con DMSO (da lugar a concentraciones desde 3333,3 µM hasta 0,51 µM)
- c) diluir cada concentración 1: 47,6 (dilución de 3,5 µl de compuesto en 163 µl de medio)
- d) añadir 10 µl de cada concentración a 60 µl de medio en la placa celular, resultando una concentración final de 0,3% de DMSO en cada pocillo y 10 concentraciones finales de los compuestos, desde 30 µM hasta 0,0015 µM.
- 50 – Cada compuesto se ensaya por triplicado.
- Incubar durante 120 h /5 días) a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub>.

Análisis:

- 55 – Añadir 30 µl de reactivo CellTiter-Glo® (preparado a partir de tampón CellTiter-Glo® y substrato CellTiter-Glo® (liofilizado) adquirido a Promega) por pocillo,
- agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente,
- incubar durante 45 minutos más a temperatura ambiente, sin agitación.

Medición:

- Espectrofotómetro de barrido multipocillo Victor 2 (Wallac), modo de luminiscencia (0,5 seg/lectura, 477 nm)
- Determinación de IC50 mediante un ajuste de curva no lineal (programa XLfit (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK)).

Para todos los compuestos se detectó una inhibición importante de la viabilidad de las células HCT 116, la cual se ejemplifica mediante los compuestos que figuran en la tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo nº	HCT 116 IC50 [µM]
1	7,462
2m	3,691
4d	1,249
2a, 2e, 2j, 2k, 2m, 2n, 2o, 2p, 2s, 2w, 3, 4a, 4b, 4c, 4i, 4m, 4p, 4q, 4v, 4y, 4aa, 4ab, 4ae, 6g, 6i, 6j, 6m, 6o, 6r, 6s, 6t, 6u, 6v, 6w, 6ad, 6ae	0,500 – 15,000

Los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, p.ej. en forma de composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. No obstante la administración también puede efectuarse por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Las composiciones farmacéuticas arriba citadas se pueden obtener procesando los compuestos según la presente invención con soportes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Como soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura se puede usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos. Soportes adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Sin embargo para las cápsulas de gelatina blanda, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no suele necesitarse ningún soporte. Soportes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceite vegetal y similares. Soportes apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Además las composiciones farmacéuticas pueden llevar conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias adicionales de valor terapéutico.

Una composición farmacéutica comprende p.ej. lo siguiente:

a) Formulación de tabletas (granulación en húmedo):

Elto.	Ingredientes	mg/tableta			
		5	25	100	500
1	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2	Lactosa anhidra DTG (calidad de tableteado directo)	125	105	30	150
3	Sta-Rx 1500 (almidón en polvo pre-gelatinizado)	6	6	6	30
4	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5	Estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de elaboración:

1. Mezclar los elementos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.
3. Pasar los gránulos por aparatos de molienda adecuados.
4. Añadir el elemento 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

b) Formulación de cápsulas:

Elto.	Ingredientes	mg/cápsula			
		5	25	100	500
1	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2	Lactosa hidratada	159	123	148	---
3	Almidón de maíz	25	35	40	70
4	Talco	10	15	10	25
5	Estearato magnésico Total	1 200	2 200	2 300	5 600

## Procedimiento de elaboración:

1. Mezclar los elementos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los elementos 4 y 5 y mezclar durante 30 minutos.
- 5 3. Rellenar una cápsula adecuada.

## c) Microsuspensión:

1. Pesar 4,0 g de perlas de vidrio en tubos de encargo GL 25, de 4 cm (las perlas llenan la mitad del tubo).
- 10 2. Añadir 50 mg de compuesto, dispersar con espátula y vórtice.
3. Añadir 2 ml de solución de gelatina (peso de perlas: solución de gelatina = 2:1) y agitar con vórtice.
4. Tapar y envolver con hoja de aluminio para proteger de la luz.
5. Preparar un contrapeso para la molienda.
6. Moler durante 4 horas a 20/s en un molino Retsch (para algunas sustancias hasta 24 horas a 30/s).
- 15 7. Extraer la suspensión de las perlas con dos capas filtrantes (100 µm) sobre un soporte de filtro acoplado a un recipiente vial, por centrifugación a 400 g durante 2 min.
8. Pasar el extracto a una probeta graduada.
9. Lavar repetidamente con pequeños volúmenes (aquí con porciones de 1 ml) hasta alcanzar el volumen final o hasta que el extracto es transparente.
- 20 10. Rellenar hasta el volumen final con gelatina y homogeneizar.

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ayudar a comprender la presente invención, cuyo verdadero alcance está establecido en las reivindicaciones secundarias. Se entiende que los procedimientos establecidos se pueden modificar sin apartarse del espíritu de la presente invención.

25

Procedimientos experimentales

## Precursor 1

## 30 4-Yodo-2-metoxi-piridin-3-carboxaldehído

Se enfrió a -78°C una solución de 2-metoxipiridina (2,18 g, 20 mmoles) en 100 ml de THF y se añadió t-BuLi (13 ml de una disolución 1,7 M), lo cual produce un cambio de color de la solución, de transparente a amarillo/naranja. Se continúa agitando a la misma temperatura durante 30 minutos y a -60°C durante 30 minutos más. Después de enfriar a -78°C se añade N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilformimidina (3,08 ml, 22 mmoles) en pocos minutos. Se continúa agitando 30 minutos más a -78°C 45 minutos a -20°C. Luego se enfría la mezcla reactiva a -40°C, se agrega n-BuLi (15,6 ml de una disolución 1,6 M) y se sigue agitando a esta temperatura durante 90-120 min. Después de enfriar la mezcla reactiva a -78°C se añade a través de una jeringa una solución preenfriada de yodo (10,1 g, 40 mmoles) en 100 ml de THF hasta que cesa la decoloración. Se continúa agitando a -78°C durante 30 minutos más y la mezcla reactiva se deja calentar hasta 0°C, antes de pararla con 150 ml de solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y 100 ml de agua. El precipitado resultante se disuelve y la disolución pierde lentamente su color durante la agitación por la noche a temperatura ambiente. La purificación tiene lugar por separación de fases y extracción de la fase acuosa con dietil-éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con HCl acuoso 1 N, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Después de secar y evaporar el disolvente se obtienen 3,5 g de producto crudo y éste se purifica por cromatografía flash, utilizando un eluyente de heptano/acetato de etilo (9:1). Se obtiene 1,0 g (19%) del producto deseado. Se necesita un equipo de vidrio totalmente seco y para todas las reacciones hay que usar una atmósfera de gas inerte.

45

## Precursor 2

50

## Ácido 4-yodo-2-metoxi-nicotínico

Se añadió 2-metil-2-butano (1,0 ml), dihidrógenofosfato sódico (1,0 g, 7,4 mmoles), agua (7 ml) y clorito sódico (0,6 g, 6,6 mmoles) a una disolución agitada de 4-yodo-2-metoxi-piridin-3-carbaldehído (0,74 g, 2,9 mmoles) en terc-butanol (10 ml) a 0°C. Al cabo de 10 minutos la mezcla reactiva se vertió sobre una solución acuosa de ácido fórmico (1 M, 50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se extrajo con NaOH (1 M, 50 ml) y la capa acuosa se acidificó a pH 3 con HCl (conc.). La capa ácida se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y la capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró, para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo (0,43 g, 54%).

55

## 60 Procedimiento general de reacción para el acoplamiento amídico

## N-(3-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-4-yodo-2-metoxi-nicotinamida

Se añadió cloruro de tionilo (0,27 ml, 2,7 mmoles) y una cantidad catalítica de DMF a una suspensión agitada de ácido 4-yodo-2-metoxi-nicotínico (0,4 g, 1,4 mmoles) en DCM (10 ml) y la mezcla reactiva se calentó a 45°C. Al cabo de 1 hora la mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el cloruro

65

de ácido crudo.

El anterior cloruro de ácido crudo (0,4 g, 1,28 mmoles) en DCM (2,5 ml) se añadió a una disolución agitada de 3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamina (0,337 g, 1,70 mmoles) y trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmoles) en DCM (10 ml) y la mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente. Al cabo de 20 horas la mezcla reactiva se diluyó con DCM (20 ml) y se agregó agua (10 ml). Se separaron las capas y la orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado crudo, en forma de un sólido marrón. La purificación posterior puede realizarse por trituración con diisopropiléter. (0,46 g, 72% de rendimiento); Tr = 1,67 min., *m/z* (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 458.

10 4-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida; 4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida

15 Se suspendió N-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-4-yodo-2-metoxi-nicotinamida en HCl/dioxano 4 M (20ml) y se calentó a 110°C. Al cabo de 4 horas la mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo en relación 7:3 de los productos de cloro : yodo (0,46 g); Tr = 1,46 min., *m/z* (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 352 & 354; Tr = 1,50 min., *m/z* (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 444.

20 Según el método arriba descrito para la formación de una piridonamida de fórmula general V en que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente, todos los demás derivados de piridonamida de fórmula general V en que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente han sido preparados siguiendo un procedimiento en dos etapas, partiendo de las correspondientes anilinas de la fórmula II, en que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente, y pasando por las nicotinamidas intermedias de fórmula IV. La posterior transformación en las piridonamidas finales de la fórmula I se llevó a cabo según los métodos A o B.

25 Procedimiento general de reacción para la aminación de metoxipiridinas

2-Metoxi-N-(3-morfolin-4-il-fenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-nicotinamida

30 En atmósfera de gas inerte se mezcla 4-yodo-2-metoxi-N-(3-morfolin-4-il-fenil)-nicotinamida (150 mg, 0,34 mmoles), Cul (3,25 mg, 0,017 mmoles), N,N-dietil-2-hidroxi-benzamida (13,2 mg, 0,068 mmoles) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (145 mg, 0,68 mmoles) y se evapora y barre con argón en un tubo sellado. Se agrega DMF seca (1 ml) y 2-(aminometil)-piridina (53 µl, 0,51 mmoles) y el tubo sellado se calienta durante aprox. 20 h a 90°C. La mezcla reactiva se trata con 10 ml de acetato de etilo, 10 ml de H<sub>2</sub>O y unos 250 µl de NH<sub>3</sub> conc. Las fases se separan, se extraen, se secan y se evapora el disolvente. El producto se purifica por LCMS, dando 54 mg (38%) de un sólido céreo.

35 Según el método arriba descrito para la formación de una nicotinamida de fórmula general VI, en que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado definido anteriormente, todos los demás derivados de nicotinamida de fórmula general VI, en que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado definido anteriormente, han sido preparados siguiendo un procedimiento en dos etapas, partiendo de las correspondientes anilinas de la fórmula II, en que R<sup>1</sup> tiene el significado definido anteriormente, y pasando por las nicotinamidas intermedias de fórmula IV. La posterior transformación en las piridonamidas finales de la fórmula I se llevó a cabo según el método C.

Procedimiento general de reacción para la síntesis de las piridin-2-onas finales

#### 45 **Ejemplo1**

Método A

50 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida

La mezcla de 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida y 4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida (0,115 g) obtenida arriba se añadió a una disolución agitada de 2-(aminometil)piridina (0,053 g, 0,49 mmoles) y trietilamina (0,23 ml, 1,6 mmoles) en acetonitrilo (6 ml) y la mezcla reactiva se calentó a 70°C. Al cabo de 20 horas la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El sólido crudo se trituró con dietiléter y después con metanol para dar el producto deseado en forma de un sólido blanquecino. (0,071 g; 55%); Tr = 1,55 min., *m/z* (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 424;

55 RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,10 (1 H, s), 11,29 (1 H, br s), 11,05 (1 H, t), 8,59 (1 H, d), 7,85 - 7,77 (1 H, m), 7,69 (1 H, dd), 7,42 - 7,35 (2 H, m), 7,32 (1 H, dd), 7,14 (1 H, dd), 7,00 (1 H, t), 6,06 (1 H, d), 4,68 (2 H, d), 3,82 - 3,63 (4 H, m), 3,06 - 2,88 (4 H, m).

#### 60 **Ejemplo2**

Los siguientes ejemplos se han preparado según el método A descrito para el ejemplo 1:

65

Ejemplo	Nombre sistemático	RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ =	MS (ES <sup>+</sup> ): m/z
2a	4-[2-(3-Clorofenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida	13,04 (1 H, s), 11,21 (1 H, br, s,), 10,56 (1 H, t), 7,68 (1 H, dd), 7,22 (1 H, s), 7,35 - 7,32 (2 H, m), 7,29 - 7,26 (2 H, m), 7,10 (1 H, dd), 6,98 (1 H, t), 6,12 (1 H, d), 3,73-3,71 (4 H, m), 3,53 (2 H, q), 2,96 - 2,93 (4H, m), 2,90(2H, t)	471 & 473
2b	4-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida	13,09 (1 H, s), 11,07 (1 H, br, s,), 10,77 (1 H, t), 7,68 (1 H, dd), 7,45 (2 H, d), 7,39 - 7,24 (4 H, m), 7,13 (1 H, dd), 7,00 (1H, t), 6,08 (1 H, d), 5,79 (1 H, d), 4,82-4,78 (1 H, m), 3,75 - 3,72 (4 H, m), 3,54 - 3,49 (1 H, m), 3,40-3,36 (1 H, m), 2,97 - 2,95 (4 H, m)	453
2c	4-((S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida	13,07 (1 H, s), 11,16 (1 H, br, s,), 10,74 (1 H, t), 7,70 (1 H, dd), 7,51 (1 H, s), 7,41-7,29 (4 H, m), 7,11 (1 H, dd), 6,99 (1 H, t), 6,10 (1 H, d), 5,91 (1 H, d), 4,85 - 4,81 (1 H, m), 3,74 - 3,72 (4 H, m), 3,56 - 3,51 (1 H, m), 3,39 - 3,30 (1 H, m), 2,96 - 2,94 (4 H, m)	487 & 489
2d	4-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-amida	12,92 (1 H, s), 11,10 (1 H, br, s,), 10,85 (1 H, t), 7,45 (2 H, d), 7,35 (2 H, t), 7,32 - 7,23 (2 H, m), 7,08 (1 H, t), 6,84 - 6,79 (2 H, m), 6,25 (1 H, d), 6,08 (1 H, d), 5,76 (1 H, d), 4,81-4,77(1 H, m), 3,48 - 3,46 (1 H, m), 3,33 (1 H, s), 3,23 - 3,20 (4 H, m), 1,97-1,94 (4 H, m)	419
2e	4-[2-(3-Clorofenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-amida	12,88 (1 H, s), 11,14 (1 H, br, s,), 10,67 (1 H, t), 7,42 (1 H, s), 7,35 - 7,31 (2 H, m), 7,29 - 7,26 (2 H, m), 7,05 (1 H, t), 6,87 (1 H, s), 6,74 (1 H, d), 6,23 (1 H, dd), 6,12 (1 H, d), 3,56 - 3,51 (2 H, m), 3,22 - 3,19 (4 H, m), 2,90 (2 H, t), 1,96 - 1,93 (4 H, m)	437 & 439
2f	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-amida	12,93 (1 H, s), 11,22 (1 H, d), 11,11 (1 H, t), 8,57 (1 H, d), 7,80 (1 H, td), 7,37 - 7,29 (3 H, m), 7,07 (1 H, t), 6,85-6,84 (1 H, m), 6,81 (1 H, d), 6,24 (1 H, dd), 6,01 (1 H, dd), 4,67 (2 H, d), 3,22 - 3,19 (4 H, m), 1,96-1,92 (4 H, m)	390
2g	4-((S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-dimetilaminofenil)-amida	13,01 (s, 1H), 11,14 (m, 1H), 10,88 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 5H), 7,33 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,86 (s, 6H)	427 & 429
2h	4-[2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-piperidin-1-il-fenil)-amida	12,98 (s, 1H), 11,04 (d, 1H), 10,85 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,07 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 1,63 (m, 4H), 1,52, (m, 2H)	467 & 469
2i	4-((S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-amida	13,08 (1 H, s), 11,18 (1 H, br, s,), 10,74 (1 H, t), 8,05 (1 H, d), 7,54 - 7,51 (2 H, m), 7,41 - 7,29 (4 H, m), 7,19 (1 H, d), 6,10(1 H, d), 5,91 (1 H, d), 4,85-4,81 (1 H, m), 3,57-3,51 (2 H, m), 3,17 - 3,15 (4 H, m), 1,89-1,86 (4 H, m)	521 & 523
2j	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometilfenil)-amida	13,10 (1 H, s), 11,28 (1H, d), 11,02 (1 H, t), 8,57 (1 H, d), 8,05 (1 H, d), 7,79 (1 H, td), 7,54 (1 H, dd), 7,37-7,29 (3H,m), 7,19 (1H,d), 6,03 (1 H, d), 4,67 (2 H, d), 3,18 - 3,15 (4 H, m), 1,89 - 1,86 (4 H, m)	458
2k	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	13,06 (1H, s), 11,27 (1 H, br, s,), 11,03 (1 H, t), 8,59 - 8,54 (1 H, m), 7,79 (1 H, td), 7,65 (2 H, dd), 7,40 - 7,27 (3H, m), 7,10 (1 H, dd), 6,97 (1 H, t), 6,03 (1 H, d), 4,66 (2 H, d), 3,00 - 2,88 (4 H, m), 2,46 - 2,40 (4 H, m), 2,21 (3 H, s)	437
2l	4-[2-(3-Clorofenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometilfenil)-amida	13,06 (1 H, s), 11,21 (1 H, br, s,), 10,56 (1 H, t), 8,05 (1 H, d), 7,51 (1 H, dd), 7,42 (1 H, s), 7,35 - 7,26 (4 H, m), 7,18 (1 H, d), 6,14 (1 H, d), 3,53 (2 H, q), 3,17 - 3,14 (4 H, m), 2,90 (2 H, t), 1,89 - 1,86 (4 H, m)	505 & 507



(continuación)

Ejemplo	Nombre sistemático	RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ =	MS (ES <sup>+</sup> ): m/z
2m	4-[(S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxil-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometilfenil)-amida	13,09 (1 H, s), 11,16 (1 H, br, s.), 10,75 (1 H, t), 8,03 (1 H, d), 7,53 (1 H, dd), 7,44 (2 H, d), 7,36 - 7,19 (6 H, m), 6,08 (1 H, d), 5,77 (1 H, d), 4,80 - 4,78 (1 H, m), 3,54 - 3,48 (1 H, m), 3,18 - 3,15 (4 H, m), 1,89-1,86 (4 H, m)	487
2n	4-[2-(3-Clorofenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amida	12,99 (1 H, s), 11,23 (1 H, br, s.), 10,70 (1 H, t), 7,49 (1 H, s), 7,43-7,31 (5 H, m), 7,16 (1 H, t), 6,92 (1 H, d), 6,68 (1 H, d), 6,19 (1 H, d), 3,65 - 3,56 (2 H, m), 3,24 - 3,12 (4 H, m), 2,97 (2 H, t), 1,74 - 1,64 (4 H, m), 1,63-1,51 (2 H, m)	451 & 453
2o	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amida	13,04 (1 H, d), 11,07 (1 H, br, s.), 8,57 (1 H, d), 7,78 (1 H, td), 7,37 - 7,29 (3 H, m), 7,24 (1 H, s), 7,12 (1 H, t), 6,93 (1 H, d), 6,62 (1 H, dd), 6,01 (1 H, d), 4,66 (2 H, d), 3,12-3,09 (4 H, m), 1,61 - 1,60 (4 H, m), 1,53 - 1,52 (2 H, m)	404
2p	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxil-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-amida	12,81 (1 H, s), 11,16 (1 H, d), 10,85 (1 H, t), 7,51 (1 H, s), 7,45 - 7,27 (6 H, m), 6,89 (2 H, d), 6,07 (1 H, d), 5,93 (1 H, d), 4,83 - 4,79 (1 H, m), 3,54 - 3,49 (1 H, m), 3,08 - 3,05 (4 H, m), 2,45 - 2,43 (4 H, m), 2,21 (3 H, s)	482 & 484
2q	4-[(S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,81 (1 H, s), 11,15 (1 H, d), 10,86 (1 H, t), 7,43 (4 H, d), 7,34 (2 H, t), 7,29 - 7,25 (2 H, m), 6,89 (2 H, d), 6,05 (1 H, d), 5,79 (1 H, d), 4,79 - 4,76 (1 H, m), 3,51 - 3,46 (1 H, m), 3,08 - 3,05 (4 H, m), 2,45 - 2,43 (4 H, m), 2,21 (3 H, s)	448
2r	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amida	13,03 (1 H, br, s.), 11,16 (1 H, d), 10,78 (1 H, t), 7,51 (1 H, s), 7,39-7,28 (4 H, m), 7,18 (2 H, br, s.), 7,01 (1 H, br, s.), 6,70 (1 H, br, s.), 6,10 (1 H, d), 5,89 (1 H, br, s.), 4,84 (1 H, dd), 3,57 - 3,51 (1 H, m), 3,18 (4 H, br s), 1,67 (4 H, br s), 1,56 (2 H, br s)	467 & 469
2s	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,76 (1 H, s), 11,13 (1 H, t), 10,29 (1 H, br, s), 8,57 (1 H, d), 7,81 (1 H, t), 7,44 (2 H, d), 7,28 (1 H, d), 7,32 (2 H, m), 6,89 (2 H, d), 6,07 (1 H, d), 4,65 (2 H, d), 3,09 (4 H, m), 2,50 (4 H, m), 2,24 (3 H, s)	419
2t	4-[(S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dimetilamino-fenil)-amida	12,86 (1 H, s), 11,04 (1 H, d), 10,79 (1 H, t), 7,44 - 7,26 (6 H, m), 7,12 (1 H, t), 7,03 (1 H, s), 6,84 (1 H, d), 6,48 (1 H, d), 6,08 (1 H, d), 4,80 (1 H, m), 4,14 (1 H, m), 3,39 (2 H, m), 2,90 (6 H, s)	393
2u	4-[2-(3-Clorofenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dimetilaminofenil)-amida	12,86 (1 H, s), 11,09 (1 H, d), 10,62 (1 H, t), 7,40 (1 H, s), 7,30 (2 H, m), 7,28 (2 H, m), 7,11 (1 H, t), 7,06 (1 H, s), 6,85 (1 H, d), 6,47 (1 H, m), 6,13 (1 H, d), 3,53 (2 H, m), 2,91 (8 H, m)	411 & 413
2v	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dimetilamino-fenil)-amida	12,90 (1 H, s), 11,16 (1 H, d), 11,10 (1 H, m), 8,57 (1 H, d), 7,81 (1 H, m), 7,39 (1 H, d), 7,33 (2 H, m), 7,12 (1 H, t), 7,02 (1 H, s), 6,90 (1 H, d), 6,46 (1 H, m), 6,06 (1 H, d), 4,67 (2 H, d), 2,90 (6 H, s)	364
2w	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dimetilaminofenil)-amida	12,84 (1 H, s), 11,04 (1 H, d), 10,77 (1 H, t), 7,50 (1 H, s), 7,37 (2 H, m), 7,30 (1 H, d), 7,28 (1 H, t), 7,10 (1 H, t), 7,00 (1 H, s), 6,86 (1 H, d), 6,44 (1 H, m), 6,08 (1 H, d), 4,83 (1 H, br, s), 4,14 (1 H, m), 3,41 (2 H, m), 2,89 (1 H, s)	427 & 429
2x	4-[(S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amida	13,17 (1 H, s), 11,11 (1 H, d), 10,73 (1 H, t), 7,69 (1 H, br, s), 7,45 (2 H, d), 7,37 - 7,28 (6 H, m), 7,02 (1 H, br, s), 6,10 (1 H, d), 4,81 (1 H, br, s), 4,15 (1 H, m), 3,48 (2 H, m), 2,92 (4 H, m), 1,79 (4 H, m), 1,62 (2 H, m)	433

**Ejemplo 3**

## Método B

- 5 4-(2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxil-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-amida. Se añadió una mezcla de 4-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-amida y 4-yodo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-amida (0,15 g) a una solución agitada de 2-hidroxi-2-fenil-etilamina (0,046 g, 0,34 mmoles) y trietilamina (0,104 ml, 0,75 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla reactiva se calentó a reflujo. Al cabo de 20 horas la mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El sólido crudo se disolvió en DCM y se lavó con agua (20 ml) y salmuera. La capa orgánica se concentró a presión reducida, para dar el producto crudo en forma de un aceite (0,066 g). Este aceite se disolvió en acetonitrilo : agua (1:1; 1 ml) y se purificó por HPLC (TFA) preparativa, obteniéndose el compuesto deseado como sal de TFA (5,0 mg, 2,7%); Tr = 4,24 min, *m/z* (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 544; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,31 (1 H, s), 11,20 (1 H, br s), 10,71 (1 H, t), 8,11 (1 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,54 (1H, d), 7,45 (2 H, d), 7,39 - 7,24 (4 H, m), 6,11 (1H, d), 5,79 (1 H, d), 4,85 - 4,77 (1 H, m), 3,58 - 3,49 (5 H, m), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,80 (4 H, dt), 2,05 (3 H, s).

**Ejemplo 4**

- 20 Los siguientes ejemplos se han preparado según el método B descrito para el ejemplo 3:

4a	4-[2-(3-Clorofenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	13,11 (1 H, s), 11,24 (1 H, d), 10,54 (1 H, t), 9,62 (1 H, br, s), 7,72 (1H, dd), 7,45-7,42 (1H, m), 7,39-7,32 (2 H, m), 7,32 -7,26 (2 H, m), 7,17-7,12 (1 H, m), 7,07 (1 H, t), 6,15 (1 H, d), 3,59 - 3,52 (2 H, m), 3,44 (4 H, br, s), 3,23 (4 H, s)	484 & 486
4b	4-[2-(3-Clorofenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,84 (1 H, s), 11,13 (1 H, d), 10,65 (1 H, t), 7,49 (2 H, d), 7,42 - 7,29 (5 H, m), 6,98 (2 H, d), 6,10 (1 H, d), 3,57 (2 H, q), 3,30 (4 H, m), 2,92 (2 H, t), 2,87 (3 H, s), 2,50 (4 H, m)	466 & 468
4c	4-[(S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,93 (s, 1H), 11,10 (d, 1H), 10,71 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,81 (dd, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,02 -2,96 (m, 4H), 2,87 (s, 3H)	466
4d	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-amida	13,21 (1 H, s), 11,13 (1 H, d), 10,65 (1H, t), 8,10 (1H, s), 7,66 (1 H, d), 7,52 - 7,31 (6 H, m), 6,11 (1 H, d), 4,85 (1H, br, s), 4,14 (1 H, m), 3,55 (4 H, m), 3,41 (2 H, m), 2,81 (4 H, m), 2,05 (3H, s)	578 & 580
4e	4-[(S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-dimetil-amino-fenil)-amida	12,96 (1 H, br, s), 11,13 (1 H, d), 10,82 (1 H, t), 7,54 (2 H, d), 7,44 (2 H, d), 7,36 - 7,24 (4 H, m), 7,04 (2 H, br, s), 6,07 (1 H, d), 4,79 (1 H, dd), 2,97 (6 H, s)	393
4f	4-[2-(3-Clorofenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-dimetilamino-fenil)-amida	12,80 (1 H, br, s), 11,16 (1 H, d), 10,69 (1 H, t), 7,45-7,42 (3 H, m), 7,35 - 7,26 (4 H, m), 6,83 (2 H, br, s), 6,12 (1 H, d), 3,55 -3,50 (2 H, m), 2,91 - 2,88 (8 H, m)	411 & 413
4g	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-dimetilamino-fenil)-amida	13,07 (1 H, br, s), 11,31 (1H, d), 11,08 (1 H, t), 8,62 (1 H, d), 7,90 (1 H, td), 7,62 (2 H, d), 7,46-7,35 (3 H, m), 7,21-7,20 (2 H, m), 6,05 (1 H, d), 4,72 (2 H, d), 3,04 (6 H, s)	364
4h	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2,6-dimetil-fenil)-amida	12,14 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 10,78 (t, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 4H), 7,13-7,03 (m, 3H), 6,05 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,79 (q, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 1H), 2,22 (s, 6H)	412,4
4i	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-amida	12,84 (s, 1H), 11,08 (bs, 1H), 10,82 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 4H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,86 (bs, 1H), 4,82 (q, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 4H), 2,55-2,41 (m, 4H), 2,46 (s, 3H)	512,5
4j	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2,6-dimetoxi-fenil)-amida	11,63 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 10,91 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,24 (t, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,82 (q, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H)	444,4

(continuación)

4k	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2-cloro-6-metilfenil)-amida	12,37 (s, 1H), 11,11 (bs, 1H), 10,69 (t, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 5H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,78 (q, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 1H), 2,21 (s, 3H)	432,4
4l	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2-metoxi-6-metilfenil)-amida	11,91 (s, 1H), 11,10 (t, 1H), 10,81 (t, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38-7,27 (m, 4H), 7,11 (t, 1H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,05 (d, 1H), 5,80 (bs, 1H), 4,78 (q, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,37-3,25 (m, 1H), 2,14 (s, 3H)	428,5
4m	i 4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida	12,98 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 10,78 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,85 (q, 1H), 4,06-4,00 (m, 4H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 4H)	469,2
4n	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxi-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amida	12,83 (s, 1H), 11,10 (d, 1H), 10,86 (s, 1H), 7,51-7,26 (m, 7H), 6,91 (d, 2H), 6,08 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,82 (g, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,05 (m, 4H)	469,5
4o	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-amida	12,31 (s, 1H), 11,11 (bs, 1H), 10,72 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 4,80 (q, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H) 3,40-3,33 (m, 1H), 2,20 (s, 6H)	455,4
4p	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-metanosulfonilfenil)-amida	13,46 (s, 1H), 11,23 (bs, 1H), 10,70 (bs, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,79 (bs, 1H), 7,59 (bs, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 4H), 6,13 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 4,85 (q, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,22 (s, 3H)	462,5
4q	4-[(S)-2-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-etil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-metilsulfanilfenil)-amida	13,10 (s, 1H), 11,14 (bs, 1H), 10,75 (bs, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40-7,24 (m, 6H), 6,94 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,84 (q, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,48 (s, 3H)	430,5
4r	4-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etil-amino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-amida	13,07 (s, 1H), 11,13 (bs, 1H), 10,81 (t, 1H), 7,50-7,26 (m, 7H), 6,97 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,81-4,79 (q, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 2,37 (bs, 4H), 1,52-1,40 (m, 4H), 1,24 (m, 2H)	447,3
4s	4-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etil-amino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-amida	13,05 (s, 1H), 11,13 (bs, 1H), 10,82 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48-7,22 (m, 9H), 6,97 (d, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,80 (q, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 1,70 (s, 4H)	433,2
4t	4-[(2-Hidroxi-2-fenil-etil)-metil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	11,02 (d, 1H), 10,74 (m, 1H), 7,45-7,12 (m, 9H), 6,71 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,77 (bs, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 4H), 2,96-2,87 (m, 7H), 2,78 (s, 3H)	462,2
4u	4-(2-Hidroxi-2-fenil-etil-amino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,98 (1 H, s), 11,13 (1 H, d), 10,76 (1H, t), 7,45-7,18 (8H, m), 7,12 (1H, m), 6,72 (1H, d), 6,08 (1H, d), 5,75 (1H, bs), 4,79 (1H, m), 3,81 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,38 (2H, m), 3,16 (2H, m), 2,96 (2H, m), 2,85 (3H, s)	448
4v	2-Oxo-4-fenil-amino-1,2-dihidropiridin-3-carboxil-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-amida	13,01 (s, 1H), 11,18 (d, 1H), 10,62 (t, 1H), 7,39-7,15 (m, 8H), 7,05 (d, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,81 (d, 2H), 3,54-3,47 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 4H), 2,83 (s, 3H)	432,1
4w	2-Oxo-4-(2-piperidin-1-il-etil-amino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	13,03 (s, 1H), 11,37 (d, 1H), 10,62 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,22-7,16 (m, 3H), 6,72 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 3H), 1,38 (m, 1H)	439,3
4x	4-(Metil-fenil-amino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	11,00 (d, 1H), 10,57 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30-7,12 (m, 8H), 6,69 (m, 1H), 6,05 (d, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,96-2,85 (m, 7H), 2,83 (s, 3H)	446,1

(continuación)

4y	4-[2-(3-Metoxifenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	13,01 (s, 1H), 11,20 (d, 1H), 10,61 (t, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 3H), 7,07 (m, 1H) 6,91-6,89 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54-3,49 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 4H), 2,87 (s, 3H)	462,1
4z	4-[(2-Hidroxi-2-fenil-etil)-metil-amino]-2-oxi-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	11,01 (d, 1H), 10,64 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,39-7,15 (m, 6H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,17 (d, 1H), 5,52 (bs, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,95-2,84 (m, 4H), 2,82 (s, 3H)	462,3
4aa	2-Oxo-4-(2-m-tolil-etilamino)-1,2-dihidropiridin-3-carboxil-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-amida	13,01 (s, 1H), 11,17 (d, 1H), 10,60 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,26-7,02 (m, 7H), 6,70 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,54-3,49 (m, 4H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,99-2,89 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	446,2
4ab	4-[2-(2-Metoxi-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	13,02 (s, 1H), 11,17 (d, 1H), 10,59 (t, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,29-7,17 (m, 4H), 7,04 (m, 1H) 6,91-6,87 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 4H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 4H), 2,84 (s, 3H)	462,1
4ac	4-[2-(3H-Imidazol-4-il)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	13,02 (s, 1H), 11,29 (m, 1H), 10,64 (m, 1H), 9,87 (bs, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 3H), 6,71 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,97-2,93 (m, 4H), 2,86 (s, 3H)	422,2
4ad	4-[2-(4-Metoxi-fenil)-etilamino] -2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	13,01 (s, 1H), 11,16 (d, 1H), 10,6 (t, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 4H), 7,08 (m, 1H) 6,91-6,87 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 4H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 4H), 2,84 (s, 3H)	462,1
4ae	4-[2-(1H-Indol-3-il)-etilamino]-2-oxi-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	13,02 (s, 1H), 11,15 (m, 1H), 10,88 (m, 1H), 10,62 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 3H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 4H), 3,18-3,14 (m, 2H), 3,03-2,91 (m, 4H), 2,87 (s, 3H)	471,5

**Ejemplo 5**

5

Método C

2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida

- 10 Se disuelve 2-metoxi-N-(3-morfolin-4-il-fenil)-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-nicotinamida (54 mg, 0,13 mmoles) en 2 ml de dioxano, se trata con HCl conc. (0,2 ml) y se calienta a reflujo (110°C). Controlando la reacción, al cabo de unas horas la mezcla reactiva se vierte sobre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se ajusta a pH alcalino con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El producto final se aísla extrayendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, secando las fases orgánicas y evaporando el disolvente. La purificación por LCMS da 31 mg (60%) de un polvo blanco; *m/z* (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 406,5; RMN-H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>) δ
- 15 ppm 13,00 (s, 1H), 11,21 (bs, 1H), 11,10 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,80 (ddd, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,03 (d, 1H), 4,68 (d, 2H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,10-3,08 (m, 4H).

**Ejemplo 6**

- 20 Los siguientes ejemplos se han preparado según el método C descrito para el ejemplo 5:

Ejemplo	Nombre sistemático	RMN (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ =	MS (ES <sup>+</sup> ): m/z
6a	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2,6-dimetil-fenil)-amida	12,16 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 11,12 (t, 1H), 9,55 (d, 1H), 7,79 (ddd, 1H), 7,36-7,28 (m, 3H), 7,10-7,04 (m, 3H), 6,05 (d, 1H), 4,62 (d, 2H), 2,17 (s, 6H)	349,4
6b	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,86 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 11,12 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,80 (ddd, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,67 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,02-2,89 (m, 4H), 2,48-2,41 (m, 4H), 2,22 (s, 3H)	449,5
6c	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2-metoxi-6-metil-fenil)-amida	11,92 (s, 1H), 11,13 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 7,79 (ddd, 1H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,12 (t, 1H), 6,89-6,80 (m, 2H), 6,03 (d, 1H), 4,62 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)	365,5
6d	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2,6-dimetoxi-fenil)-amida	11,59 (s, 1H), 11,15 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,19 (t, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,02 (d, 1H), 4,61 (d, 2H), 3,72 (s, 6H)	380,8
6e	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2-cloro-6-metil-fenil)-amida	12,38 (s, 1H), 11,23 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 7,80 (ddd, 1H), 7,40-7,17 (m, 6H), 6,06 (d, 1H), 4,64 (d, 2H), 2,22 (s, 3H)	369,3
6f	2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida	12,96 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 10,64 (t, 1H), 7,34-7,20 (m, 7H), 7,15 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,76-3,73 (m, 4H), 3,54 (q, 2H), 3,10-3,07 (m, 4H), 2,89 (t, 2H)	419,4
6g	2-Oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida	12,93 (s, 1H), 11,11 (bs, 1H), 10,64 (t, 1H), 7,32-7,12 (m, 8H), 6,95 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,76-3,74 (m, 4H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 5H), 1,29 (d, 3H)	433,6
6h	2-Oxo-4-(2-piridin-2-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida	12,94 (s, 1H), 11,13 (bs, 1H), 10,65 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,72 (ddd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,76-3,73 (m, 4H), 3,69 (q, 2H), 3,09-3,03 (m, 6H)	420,4
6i	2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,81 (s, 1H), 11,12 (d, 1H), 10,67 (t, 1H), 7,34-7,11 (m, 8H), 6,86 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,53 (q, 2H), 2,96-2,87 (m, 6H), 2,52-2,46 (m, 4H), 2,23 (s, 3H)	462,4
6j	2-Oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,78 (s, 1H), 11,08 (d, 1H), 10,68 (t, 1H), 7,32-7,31 (m, 5H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50-3,44 (m, 2H), 3,07-2,96 (m, 5H), 2,49-2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,29 (d, 3H)	476,4
6k	2-Oxo-4-(2-piridin-2-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,79 (s, 1H), 11,12 (d, 1H), 10,68 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,72 (ddd, 1H), 7,33 (t, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (q, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H)	463,4
6l	4-(1-Metil-piperidin-4-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,84 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 10,72 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75-6,67 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H)	455,4
6m	4-Ciclohexilamino-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,85 (s, 1H), 11,07 (bs, 1H), 10,72 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 5H)	440,5
6n	2-Oxo-4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,79 (s, 1H), 11,09 (bs, 1H), 10,64 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,40-3,12 (m, 6H), 2,96 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,74-1,69 (m, 4H)	455,3

(continuación)

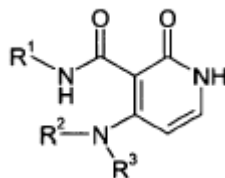
Ejemplo	Nombre sistemático	RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ =	MS (ES <sup>+</sup> ): m/z
6o	4-[2-(3-Clorofenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,82 (s, 1H), 11,12 (bs, 1H), 10,65 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 4H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,53 (q, 2H), 2,96-2,89 (m, 6H), 2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H)	496,4
6p	4-Bencenosulfonilamino-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,83 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H), 7,74-7,61 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,00 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,33 (s, 3H)	498,2
6q	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-amida	12,32 (s, 1H), 11,23 (bs, 1H), 1,10 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,34-7,22 (m, 4H), 6,06 (d, 1H), 4,64 (d, 2H), 2,22 (s, 6H)	392,4
6r	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amida	12,84 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 11,16 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 6,90 (d, 2H), 6,04 (d, 1H), 4,66 (d, 2H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,06-3,04 (m, 4H)	406,4
6s	2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-metilsulfanil-fenil)-amida	13,12 (s, 1H), 11,26 (bs, 1H), 1,05 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39-7,25 (m, 5H), 6,95-6,94 (m, 1H), 6,05 (d, 1H), 4,68 (d, 2H), 2,49 (s, 3H)	367,5
6t	2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-amida	13,03 (s, 1H), 11,17 (bs, 1H), 10,64 (t, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 7H), 6,95 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,50-1,48 (m, 4H), 1,39 (m, 2H)	431,4
6u	2-Oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-amida	13,01 (s, 1H), 11,15 (bs, 1H), 0,65 (t, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,07 (bs, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,32 (m, 5H), 1,50,-1,48 (m, 4H), 1,40(d,2H)	445,3
6v	2-Oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-amida	13,02 (s, 1H), 11,15 (bs, 1H), 10,65 (s, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,33 (t, 4H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,55-3,48 (t, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,30 (d, 4H)	431,3
6w	2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidropiridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-amida	13,03 (s, 1H), 10,64 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35-7,31(m, 5H), 7,23 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,54 (s, 4H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,43 (s, 4H), 1,70 (bs, 4H)	417,3
6x	2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dietilaminometil-4-hidroxfenil)-amida	12,74 (s, 1H), 10,69 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 10H), 6,63 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,53-3,51 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 4H), 1,05-1,01(m, 6H)	435,5
6y	4-Etilamino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,84 (s, 1H), 11,11 (d, 1H), 10,51 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,41-3,28 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 4H), 2,52-2,38 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,20 (t, 3H)	386,2
6z	4-Isopropilamino-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,86 (s, 1H), 11,09 (d, 1H), 10,61 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,02-2,88 (m, 4H), 2,52-2,39 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,22 (d, 6H)	400,2
6aa	2-Oxo-4-(2-piridin-3-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,81 (s, 1H), 11,12 (bs, 1H), 10,69 (t, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,12 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,57 (q, 2H), 2,96-2,90 (m, 6H), 2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H)	463,2

(continuación)

Ejemplo	Nombre sistemático	RMN (400 MHz, DMSO-d6): $\delta$ =	MS (ES <sup>+</sup> ): m/z
6ab	2-Oxo-4-(2-piridin-4-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,81 (s, 1H), 11,14 (d, 1H), 10,67 (t, 1H), 8,48 (d, 2H), 7,35-7,32 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (q, 2H), 2,96-2,90 (m, 6H), 2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H)	463,2
6ac	4-(Metil-fenetilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	10,92 (bs, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,32-7,14 (m, 8H), 6,84 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 2,99-2,92 (m, 7H), 2,85 (t, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,21 (s, 3H)	476,2
6ad	2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil] -amida	12,27 (br s, 1H); 11,08 (br s, 2H); 7,52 (d, 2H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,29-7,20 (m, no separado de CHCl <sub>3</sub> ) 7,19-7,05 (m, 1H); 6,93 (d, 2H); 5,92 (s y br s, juntos 2H); 3,52 (q, 2H); 3,24 (s, 4H); 2,99 (t, 2H); 2,75 (s, 4H); 2,42 (s, 3H)	432,4
6ae	2-Oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida	12,30 (br s, 1H); 11,13 (br s, 2H); 7,51 (d, 2H); 7,40-7,30 (m, 2H); 7,30-7,21 (m, no separado de CHCl <sub>3</sub> ); 7,19-7,03 (m, 1H); 6,94 (d, 2H); 5,88 (br s, 1H); 4,15 (br s, 1H); 3,54-3,42 (m, 1H); 3,41-3,32 (m, 1H); 3,22 (s, 4H); 3,10 (br q, 1H); 2,65 (s, 4H); 2,39 (s, 3H); 1,41 (d, 3H)	446,4

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



fórmula I,

donde

- 10  $R^1$  es fenilo, sin sustituir o sustituido una o varias veces independientemente con alquilo, -OH, -O-alquilo, -S-alquilo, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo, halógeno, -NRR', -CH<sub>2</sub>-NRR', trifluorometilo, trifluorometoxi, heterociclilo sin sustituir o sustituido una o dos veces con alquilo o acetilo, -CH<sub>2</sub>-heterociclilo, -C(O)-NRR', -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-fenil-R", -C(O)-NH-fenil-R";
- 15  $R^2$  es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 $R^3$  es -X-R<sup>4</sup>;  
 $R^4$  es a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); b) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); c) un heterociclo de 5 a 7 miembros sin sustituir o sustituido una o dos veces con alquilo; d) fenilo sin sustituir o sustituido una hasta tres veces con halógeno, alquilo, -O-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, trifluorometilo o trifluorometoxi, o e) heteroarilo;
- 20 X es alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)<sub>2</sub>- o un enlace simple, donde el alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sin sustituir o sustituido una o dos veces con hidroxilo, alquilo o halógeno; R y R' representan independientemente entre sí otro hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

y todas las sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

- 25 2. Los compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados porque**

$R^1$  es fenilo sin sustituir o sustituido una hasta tres veces independientemente con alquilo, -OH, -O-CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, cloro, flúor, -NRR', -CH<sub>2</sub>-NRR', trifluorometilo, -CH<sub>2</sub>-pirrolilo, -CH<sub>2</sub>-piperidinilo, -C(O)-NRR', o heterociclilo escogido entre pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, piperazinilo, metil-piperazinilo y acetil-piperazinilo;

30  $R^2$  es hidrógeno o metilo; preferiblemente hidrógeno;  
 $R^4$  es a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); b) ciclohexilo; c) un heterociclo de 5 a 7 miembros seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo y metilpiperidinilo; d) fenilo sin sustituir o sustituido una vez con cloro, alquilo, -O-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o trifluorometilo; o e) heteroarilo escogido entre piridilo, indolilo e imidazolilo; y

35 X es alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)<sub>2</sub>- o un enlace simple, donde el alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) está sin sustituir o sustituido una vez con hidroxilo o metilo.

3. Los compuestos según la reivindicación 1 o 2, **caracterizados porque**

$R^4$  es a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); o b) ciclohexilo.

4. Los compuestos según la reivindicación 1 o 2, **caracterizados porque**

$R^4$  es un heterociclo de 5 a 7 miembros seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo y metilpiperidinilo.

5. Los compuestos según la reivindicación 1 o 2, **caracterizados porque**

$R^4$  es fenilo sin sustituir o sustituido una vez con cloro, alquilo, -O-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o trifluorometilo.

6. Los compuestos según la reivindicación 1 o 2, **caracterizados porque**

$R^4$  es heteroarilo escogido entre piridilo, indolilo e imidazolilo.

7. Los compuestos según la reivindicación 1, escogidos del grupo formado por:

4-Etilamino-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-Isopropilamino-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-Ciclohexilamino-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-Oxo-4-(2-piperidin-1-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-(1-Metil-piperidin-4-ilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-Oxo-4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;

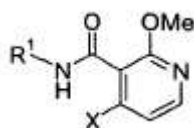


- 4-[2-(3-Cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 4-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-  
 amida;
- 5 4-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-amida;  
 4-[2-(3-Cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-dimetilamino-fenil)-amida;  
 4-[2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-piperidin-1-il-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometil-  
 10 fenil)-amida;  
 4-[2-(3-Cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-  
 amida;
- 15 4-[2-(3-Cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil]-  
 amida;  
 4-[(S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dimetilamino-fenil)-amida;
- 20 4-[2-(3-Cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dimetilamino-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dimetilamino-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amida;  
 4-(S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-  
 fenil]-amida;
- 25 4-[2-(3-Cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-Oxo-4-(2-m-tolil-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[2-(2-Metoxi-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[2-(4-Metoxi-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[2-(3-Cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 30 4-[(S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-  
 amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-  
 trifluoro-metilfenil]-amida;
- 35 4-[(S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-dimetilamino-fenil)-amida;  
 4-[2-(3-Cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-dimetilamino-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2,6-dimetilfenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-  
 il)-fenil]-amida;
- 40 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2,6-dimetoxi-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2-cloro-6-metil-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2-metoxi-6-metil-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-carbamoil-2,6-dimetil-fenil)-  
 45 amida;
- 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-metanosulfonil-fenil)-amida;  
 4-[(S)-2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-metilsulfanil-fenil)-amida;  
 4-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-metilfenil)-amida;  
 4-((S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-il-metilfenil)-amida;
- 50 4-[(2-Hidroxi-2-fenil-etil)-metil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-  
 amida;  
 4-(2-Hidroxi-2-fenil-etilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-(Metil-fenetil-amino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 55 4-[2-(3-Metoxi-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[(2-Hidroxi-2-fenil-etil)-metil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-  
 amida;
- 2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida;
- 60 2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-Oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[2-(3-Cloro-fenil)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-  
 amida;
- 4-Bencenosulfonilamino-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;
- 65 2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-metil-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-metil-fenil)-amida;

- 2-Oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dietilaminometil-4-hidroxi-fenil)-amida;  
 5 4-(Metil-fenetil-amino)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-Oxo-4-fenetilamino-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-Oxo-4-(2-fenil-propilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-amida;  
 10 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-pirrolidin-1-il-3-trifluorometilfenil)-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-piperidin-1-il-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-dimetilamino-fenil)-amida;  
 15 4-[2-(3H-Imidazol-4-il)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 4-[2-(1H-Indol-3-il)-etilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-dimetilamino-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2,6-dimetil-fenil)-amida;  
 20 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2-metoxi-6-metil-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2,6-dimetoxi-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(2-cloro-6-metil-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-(2-piridin-2-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-(2-piridin-2-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 25 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-carbamóil-2,6-dimetil-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(4-morfolin-4-il-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-(3-metilsulfanil-fenil)-amida;  
 2-Oxo-4-(2-piridin-3-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida;  
 y  
 30 2-Oxo-4-(2-piridin-4-il-etilamino)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxil-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida.

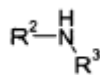
8. Un proceso para preparar los compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:

- 35 a) reacción de un compuesto de fórmula IV,

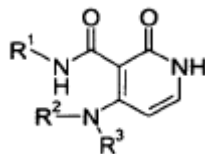


fórmula IV,

- 40 donde R<sup>1</sup> tiene el significado definido arriba en la reivindicación 1 para la fórmula I y X representa un halógeno elegido entre cloro, bromo y yodo, con un compuesto de fórmula VII



- 45 donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado definido arriba en la reivindicación 1 para la fórmula I,  
 b) disociación del grupo metoxi del resto de piridina, que también puede efectuarse antes de la etapa a), para dar los compuestos de fórmula I,



fórmula I,

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado definido arriba en la reivindicación 1 para la fórmula I.

**9.** Una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos según las reivindicaciones 1 a 7, como ingredientes activos, junto con soportes farmacéuticamente aceptables.

**10.** Los compuestos según las reivindicaciones 1 a 7 para usar en un método de tratamiento del cáncer.

**11.** Los compuestos según las reivindicaciones 1 a 7 para elaborar un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.