



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 109**

51 Int. Cl.:
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08752572 .1**
96 Fecha de presentación : **02.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2155683**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **Derivados de piridona como inhibidores de MAPK p38 α .**

30 Prioridad: **03.05.2007 US 915845 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.07.2011

73 Titular/es: **ASTELLAS PHARMA Inc.**
3-11, Nihonbashi-honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP
WAKUNAGA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.

72 Inventor/es: **Kasahara, Chiyoshi y**
Yamazaki, Hitoshi

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 363 109 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).

DESCRIPCION

Derivados de piridona como inhibidores de MAPK p38 α .

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto derivado de piridona y una de sus sales, que son útiles para medicamentos.

Antecedentes de la invención

10 La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica que se desarrolla principalmente en la artrosinovia. En la actualidad se emplea generalmente metotrexato (MTX) como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME), pero su eficacia frente a respuestas inflamatorias o la artritis mutilante no es suficiente. Por otra parte, los productos biológicos que están dirigidos hacia citocinas (TNF, IL-1, IL-6) han demostrado recientemente su eficacia contra la AR, y se ha demostrado la importancia de estas citocinas en la manifestación de la AR. En particular merecen ser mencionados el anticuerpo monoclonal anti-TNF Remicade y la proteína de fusión de receptor de TNF soluble Enbrel, que inhiben la función del TNF, a causa de su eficacia sin precedentes, no sólo frente a la respuesta inflamatoria, sino frente a la artritis mutilante.

15 Aunque los factores mencionados sugieren su importancia en el tratamiento de la AR en el futuro, estos productos biológicos presentan inconvenientes fundamentales relacionados con el coste para el paciente, eficacia de producción, limitación de su administración a la inyección hipodérmica o intravenosa, etc. Por tanto, se espera que los fármacos anti-AR de la siguiente generación superen estos problemas, es decir, sean un fármaco de molécula pequeña de administración por vía oral, que bloquee o module selectivamente la función de estas citocinas.

20 En particular, la proteína-cinasa activada por mitógeno p38 α (MAPK p38 α) pertenece a las cinasas de fosforilación intracelular que participan en la producción y/o expresión funcional de la citocina (TNF, IL-1, IL-6), y se ha publicado que la MAPK p38 α está activada en la artrosinovia de pacientes con AR, con lo cual se producen citocinas en exceso, por lo cual la MAPK p38 α ha adquirido interés como diana de un fármaco anti-AR.

25 Se han descrito estos agentes antiinflamatorios o compuestos que tienen actividad inhibidora de citocinas (WO98/22457, WO00/41698, WO00/43384, WO01/22965, WO02/07772, WO02/58695, WO03/041644, etc.) pero sólo en WO2006/051826, WO2006/122154, WO2007/040208, WO2007/053610, WO2007/053685, se describen derivados de piridona que posean estas actividades, los cuales no incluyen los compuestos de la presente invención, al entender de sus autores.

30

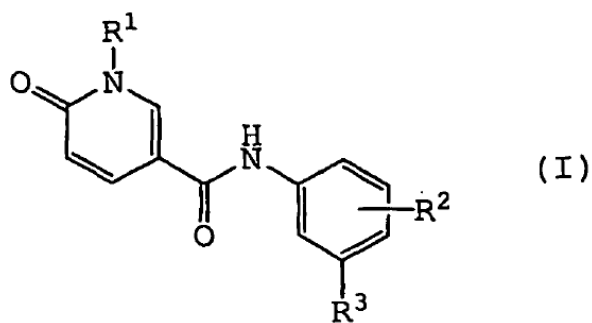
Descripción de la invención

35 La presente invención se refiere a un compuesto derivado de piridona y una de sus sales, que son útiles como medicamentos; a una composición farmacéutica que comprende, en calidad de ingrediente activo, dicho compuesto derivado de piridona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; a un empleo de dicho compuesto derivado de piridona o una de sus sales como medicamento; y a un método para emplear dicho compuesto derivado de piridona o una de sus sales con fines terapéuticos, que comprende administrar dicho compuesto derivado de piridona o una de sus sales a un mamífero.

40 El compuesto derivado de piridona y una de sus sales son inhibidores de la producción de citocinas o su transducción, y a través de la inhibición de la MAPK p38 α poseen acciones farmacológicas tales como acción analgésica, antiinflamatoria, acción anti-artritis mutilante, o similares.

Son útiles como agentes analgésicos, en particular anti-AR, fármacos contra el dolor y otras afecciones asociadas con inflamación, fármacos contra la enfermedad de Crohn, fármacos contra la enfermedad abdominal inflamatoria, fármacos contra psoriasis, o similares.

45 El compuesto derivado de piridona o una de sus sales de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) (en lo sucesivo denominado simplemente compuesto (I)):



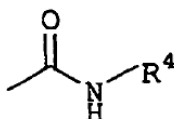
en donde

R¹ es alquilo inferior, cicloalquilo o anillo hidrocarbonado aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

5 R² es átomo de halógeno, alquilo inferior, halo(alquilo inferior) o alcoxi inferior; y

R³ es

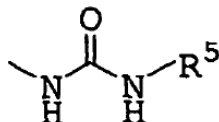
(1) un grupo representado por la fórmula:



en donde

10 R⁴ es alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, anillo hetero aromático, anillo hetero no aromático, o anillo hidrocarbonado aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

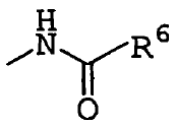
(2) un grupo representado por la fórmula:



15 en donde

R⁵ es alquilo inferior, cicloalquilo, anillo hidrocarbonado aromático, anillo hetero aromático o anillo hetero no aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

(3) un grupo representado por la fórmula:



20 en donde

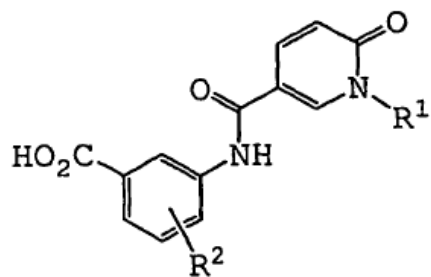
R⁶ es alquilo inferior, cicloalquilo, anillo hidrocarbonado aromático o anillo hetero no aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o bien

(4) un grupo seleccionado de átomo de halógeno, carboxi, hidroxí y alcoxi inferior, o una sal del mismo.

25 **Mejor modo de realizar la invención**

El compuesto de la presente invención puede ser preparado mediante los siguientes procedimientos.

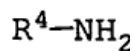
Procedimiento 1



5

(i)
o una de sus sales

+

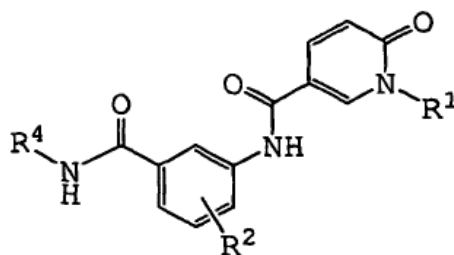


(ii)

o una de sus sales

HATU, iPr_2NEt

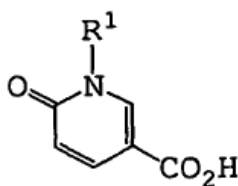
10

DMF
t.a.

(I')

o una de sus sales

20 Procedimiento 2

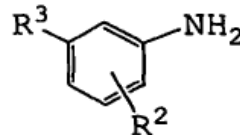


25

(iv)

o una de sus sales

+



(iii)

30

o una de sus sales

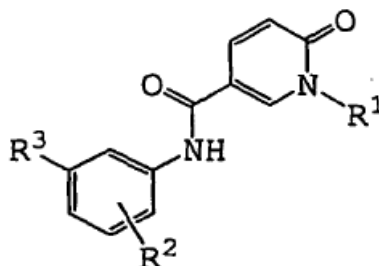
(A) WSC-HCl, HOBT, Et_3N
DMF, t.a.

35

o bien

(B) HATU, iPr_2NEt
DMF, t.a.

40



(I)

45

o una de sus sales

Los símbolos en las fórmulas de los Procedimientos antes mencionados son tales como han sido definidos antes.

50 En los esquemas antes mencionados de los Procedimientos 1 y 2, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "HATU" significa hexafluorostato de N-[(dimetilamino) (3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilen]-N-metilmetanaminio, "iPr₂NEt" significa N-etil-N-isopropil-2-propanamina, "WSC-HCl" significa hidrocloreuro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, "HOBT" significa 1-hidroxibenzotriazol, "Et₃N" significa trietilamina, y "t.a." significa temperatura ambiente.

En la presente memoria descriptiva, el Procedimiento 1 está ilustrado por el Ejemplo 1, y el Procedimiento 2 está

ilustrado por los Ejemplos 18, 20 y 25. No obstante, la presente invención no está restringida por estos Ejemplos.

Además de los procedimientos que se han mencionado antes, el compuesto (I) y una de sus sales se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos que se ilustran en Ejemplos de la presente memoria descriptiva o de una manera similar a los mismos.

- 5 Los compuestos de partida se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos que se ilustran en Preparaciones de la presente memoria descriptiva o de una manera similar a los mismos.

El compuesto de partida (iv) se puede preparar también de la manera descrita en el documento WO2004/071440.

- 10 Debe señalarse que todas las formas solvatadas del compuesto (I) (por ejemplo hidratos, etanolatos, etc.), todos los estereoisómeros del compuesto (I) (por ejemplo enantiómeros, diastereómeros, compuestos racémicos, etc.) y formas cristalinas del compuesto (I) están también incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Debe señalarse que derivados radiomarcados del compuesto (I), que son adecuados para estudios biológicos, están también incluidos dentro del alcance de la presente invención.

- 15 Son sales adecuadas del compuesto (I) objeto las convencionales farmacéuticamente aceptables, e incluyen sales metálicas tales como sales de metal alcalino (por ejemplo sal de sodio, sal de potasio, etc.) y sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo sal de calcio, sal de magnesio, etc.), sales de amonio, sales de base orgánica (por ejemplo sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, etc.), sales de ácido orgánico (por ejemplo acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato, fumarato, metanosulfonato, bencenosulfonato, formiato, toluenosulfonato, etc.), sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato, etc.), una sal con un aminoácido (por ejemplo arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.), etc.
- 20

Todos los materiales de partida y compuestos de producto pueden ser sales. Los compuestos de los procedimientos anteriores pueden ser convertidos en sales de acuerdo con un método convencional.

A continuación se explican con detalle las definiciones de la fórmula (I).

- 25 (Definiciones generales)

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, se pretende que el término "inferior" signifique 1 a 6 átomos de carbono, salvo que se indique otra cosa.

- 30 Los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, etc.

Los ejemplos del "alquilo inferior" incluyen alquilo(C₁₋₆) lineal o ramificado tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, etc., de los cuales se prefieren alquilo(C₁₋₄) tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, etc.

- 35 Los ejemplos del "halo(alquilo inferior)" incluyen grupos en los cuales el alquilo(C₁₋₆) antes mencionado está sustituido con uno o más de los átomos de halógeno antes mencionados, de los cuales se prefieren halo-alquilo(C₁₋₉) tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, tetrafluoropropilo, fluorobutilo, difluorobutilo, trifluorobutilo, tetrafluorobutilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, tricloroetilo, tetracloroetilo, cloropropilo, dicloropropilo, tricloropropilo, tetracloropropilo, clorobutilo, diclorobutilo, triclorobutilo, tetraclorobutilo, bromometilo, dibromometilo, tribromometilo, bromoetilo, dibromoetilo, tribromoetilo, tetrabromoetilo, bromopropilo, dibromopropilo, tribromopropilo, tetrabromopropilo, bromobutilo, dibromobutilo, tribromobutilo, tetrabromobutilo, clorofluorometilo, bromocloroetilo, etc.
- 40

- 45 Los ejemplos del "alcoxi inferior" incluyen alcoxi(C₁₋₆) lineal o ramificado tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc.-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc., de los cuales los preferidos son alcoxi(C₁₋₄) tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc.-butoxi, etc.

Los ejemplos del "cicloalquilo" incluyen cicloalquilo(C₃₋₇) tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc., de los cuales se prefieren cicloalquilo(C₃₋₆) tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

- 50 Los ejemplos del "anillo hidrocarbonado aromático" incluyen arilo(C₆₋₁₆) tales como fenilo, naftilo, antrilo, pirenilo, pentalenilo, indenilo, fenantrilo, azuleno, heptalenilo, octalenilo, etc, en los cuales se prefieren arilo(C₆₋₁₄) tales como fenilo, naftilo, etc.

Los ejemplos del "anillo hetero aromático" incluyen anillo hetero aromático que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo y electrones π compartidos en una disposición cíclica y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre además de átomos de carbono. Los ejemplos

5 adecuados del "anillo hetero aromático" incluyen anillo hetero de 5 a 14 miembros tales como tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc., de los cuales se prefieren anillo hetero de 5 ó 6 miembros tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, etc.

10 Los ejemplos del "anillo hetero no aromático" incluyen anillo hetero no aromático que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, y átomo de azufre además de átomos de carbono. Los ejemplos adecuados del "anillo hetero no aromático" incluyen anillo hetero de 5 a 14 miembros tales como pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidilo (por ejemplo piperidino, etc.), piperazinilo, morfolinilo (por ejemplo morfolino, etc.), tiomorfolinilo (por ejemplo tiomorfolino, etc.), tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotienilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, etc., de los cuales se prefieren anillo hetero de 5 ó 6 miembros tales como pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidilo (por ejemplo piperidino, etc.), piperazinilo, morfolinilo (por ejemplo morfolino, etc.), tiomorfolinilo (por ejemplo tiomorfolino, etc.), tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, etc.

15 (Definición de R¹)

En el compuesto (I), R¹ es alquilo inferior, cicloalquilo o anillo hidrocarbonado aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

20 Los ejemplos adecuados del "alquilo inferior" para R¹ incluyen alquilo(C₁₋₆) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren alquilo(C₁₋₄) tales como etilo, terc.-butilo, etc.

Los ejemplos adecuados del "cicloalquilo" para R¹ incluyen cicloalquilo(C₃₋₇) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren cicloalquilo(C₃₋₆) tales como ciclohexilo, etc.

25 Los ejemplos adecuados del "anillo hidrocarbonado aromático" para R¹ incluyen arilo(C₆₋₁₆) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren arilo(C₆₋₁₄) tales como fenilo, etc.

Cada uno de los "alquilo inferior", "cicloalquilo" y "anillo hidrocarbonado aromático" para R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos adecuados del "sustituyente" incluyen:

- 30 (i) átomo de halógeno [por ejemplo átomo de flúor, átomo de cloro, etc.];
 (ii) alquilo(C₁₋₆) [por ejemplo alquilo(C₁₋₉) tales como metilo, etc.];
 (iii) arilo(C₁₋₁₆) [por ejemplo arilo(C₆₋₁₄) tales como fenilo, etc.];
 (iv) alcoxi(C₁₋₆) [por ejemplo alcoxi(C₁₋₄) tales como metoxi, etc.];
 (v) hidroxilo;
 (vi) ciano;
 (vii) alquil(C₁₋₆)-amino [por ejemplo alquil(C₁₋₄)-amino tales como metilamino, etc.];
 35 (viii) cicloalquilo(C₃₋₇) [por ejemplo cicloalquilo(C₃₋₆) tales como ciclopropilo, etc.], etc.

El número de los sustituyentes es generalmente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3.

40 En una realización preferida, R¹ es (1) alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido con un arilo(C₆₋₁₆), (2) cicloalquilo(C₃₋₇), ó (3) arilo(C₆₋₁₆) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno, alquilo(C₁₋₆) y arilo(C₆₋₁₆).

(Definición de R²)

En el compuesto (I), R² es átomo de halógeno, alquilo inferior, halo(alquilo inferior) o alcoxi inferior.

45 Los ejemplos adecuados del "átomo de halógeno" para R² incluyen los que se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren átomo de cloro, átomo de bromo, etc.

Los ejemplos adecuados del "alquilo inferior" para R² incluyen los que se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren alquilo(C₁₋₄) tales como metilo, etc.

Los ejemplos adecuados del "halo(alquilo inferior)" para R² incluyen los que se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etc.

50 Los ejemplos adecuados del "alcoxi inferior" para R² incluyen alcoxi(C₁₋₆) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren alcoxi(C₁₋₆) tales como metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.

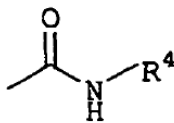
En una realización preferida, R² es átomo de halógeno o alquilo(C₁₋₆).

(Definiciones de R³, R⁴, R⁵ y R⁶)

55

En el compuesto (I), R³ es

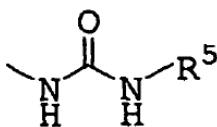
(1) un grupo representado por la fórmula:



en donde

5 R⁴ es alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, anillo hetero aromático, anillo hetero no aromático o anillo hidrocarbonado aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

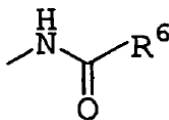
(2) un grupo representado por la fórmula:



10 en donde

R⁵ es alquilo inferior, cicloalquilo, anillo hidrocarbonado aromático, anillo hetero aromático o anillo hetero no aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

(3) un grupo representado por la fórmula:



15 en donde

R⁶ es alquilo inferior, cicloalquilo, anillo hidrocarbonado aromático o anillo hetero no aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o bien

(4) un grupo seleccionado de átomo de halógeno, carboxi, hidroxí y alcoxi inferior.

20 (1) Los ejemplos adecuados del "alquilo inferior" para R⁴ incluyen alquilo(C₁₋₆) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren alquilo(C₁₋₄) tales como metilo, etilo, isopropilo, etc.

Los ejemplos adecuados del "alcoxi inferior" para R⁴ incluyen alcoxi(C₁₋₆) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren alcoxi(C₁₋₄) tales como metoxi, etc.

Los ejemplos adecuados del "cicloalquilo" para R⁴ incluyen cicloalquilo(C₃₋₇) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren cicloalquilo(C₃₋₆) tales como ciclopropilo, etc.

25 Los ejemplos adecuados del "anillo hetero aromático" para R⁴ incluyen "anillo hetero aromático de 5 a 14 miembros" tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren anillo hetero aromático de 5 ó 6 miembros tales como isoxazolilo, piridilo, pirazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, etc.

30 Los ejemplos adecuados del "anillo hetero no aromático" para R⁴ incluyen "anillo hetero no aromático de 5 a 14 miembros" tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren anillo hetero de 5 ó 6 miembros tales como pirrolidinilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, etc.

Los ejemplos adecuados del "anillo hidrocarbonado aromático" para R⁴ incluyen arilo(C₆₋₁₆) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren arilo(C₆₋₁₄) tales como fenilo, etc.

35 Cada uno de los "alquilo inferior", "alcoxi inferior", "cicloalquilo", "anillo hetero aromático", "anillo hetero no aromático" y "anillo hidrocarbonado aromático" para R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos del "sustituyente" incluyen:

(i) alquilo(C₁₋₆) [por ejemplo alquilo(C₁₋₄) tales como metilo, etc.];

(ii) cicloalquilo(C₃₋₇) [por ejemplo cicloalquilo(C₃₋₆) tales como ciclopropilo, etc.];

(iii) arilo(C₁₋₁₆) [por ejemplo arilo(C₆₋₁₄) tales como fenilo, etc.];

- (iv) alquil(C₁₋₆)-amino [por ejemplo alquil(C₁₋₃)-amino tales como metilamino, etc.];
- (v) halo-alquilo(C₁₋₆) [por ejemplo halo-alquilo(C₁₋₃) tales como trifluorometilo, etc.];
- (vi) átomo de halógeno [por ejemplo átomo de flúor, etc.];
- (vii) anillo hetero no aromático [por ejemplo morfolino, etc.];

5 El número de los sustituyentes es generalmente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3.

(2) Los ejemplos adecuados del "alquilo inferior" para R⁵ incluyen alquilo(C₁₋₆) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren alquilo(C₁₋₃) tales como metilo, etilo, etc.

Los ejemplos adecuados del "cicloalquilo" para R⁵ incluyen cicloalquilo(C₃₋₇) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren cicloalquilo(C₃₋₆) tales como ciclopropilo, ciclopentilo, etc.

10 Los ejemplos adecuados del "anillo hidrocarbonado aromático" para R⁵ incluyen arilo(C₆₋₁₆) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren arilo(C₆₋₁₄) tales como fenilo, naftilo, etc.

Los ejemplos adecuados del "anillo hetero aromático" para R⁵ incluyen "anillo hetero aromático de 5 a 14 miembros" tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren anillo hetero aromático de 5 ó 6 miembros tales como isoxazolilo, piridilo, pirazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, etc.

15 Los ejemplos adecuados del "anillo hetero no aromático" para R⁵ incluyen "anillo hetero no aromático de 5 a 14 miembros" tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren anillo hetero de 5 ó 6 miembros tales como pirrolidinilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, etc.

20 Cada uno de los "alquilo inferior", "cicloalquilo", "anillo hidrocarbonado aromático", "anillo hetero aromático" y "anillo hetero no aromático" para R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos adecuados del "sustituyente" incluyen:

- (i) alquilo(C₁₋₆) [por ejemplo alquilo(C₁₋₄) tales como metilo, terc.-butilo, etc.];
- (ii) cicloalquilo(C₃₋₇) [por ejemplo cicloalquilo(C₃₋₆) tales como ciclopropilo, etc.];
- (iii) arilo(C₆₋₁₆) [por ejemplo arilo(C₆₋₁₄) tales como fenilo, etc.] que está opcionalmente sustituido con alquilo(C₁₋₆) [por ejemplo alquilo(C₁₋₆) tales como metilo, etc.] ;
- (iv) alquil(C₁₋₆)-amino [por ejemplo alquil(C₁₋₃)-amino tales como metilamino, etc.];
- (v) halo-alquilo(C₁₋₆) [por ejemplo halo-alquilo(C₁₋₃) tales como trifluorometilo, etc.];
- (vi) átomo de halógeno [por ejemplo átomo de flúor, etc.];
- (vii) anillo hetero no aromático [por ejemplo morfolino, etc.];

El número de los sustituyentes es generalmente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3.

30 (3) Los ejemplos adecuados del "alquilo inferior" para R⁶ incluyen alquilo(C₁₋₆) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren alquilo(C₁₋₄) tales como metilo, etilo, isopropilo, terc.-butilo, etc.

Los ejemplos adecuados del "cicloalquilo" para R⁶ incluyen cicloalquilo(C₃₋₇) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren cicloalquilo(C₃₋₆) tales como ciclopropilo, etc.

35 Los ejemplos adecuados del "anillo hidrocarbonado aromático" para R⁶ incluyen arilo(C₆₋₁₆) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren arilo(C₆₋₁₄) tales como fenilo, naftilo, etc.

Los ejemplos adecuados del "anillo hetero no aromático" para R⁶ incluyen "anillo hetero no aromático de 5 a 14 miembros" tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren anillo hetero de 5 ó 6 miembros tales como pirrolidinilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, etc.

40 Cada uno de los "alquilo inferior", "cicloalquilo", "anillo hidrocarbonado aromático" y "anillo hetero no aromático" para R⁶ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos adecuados del "sustituyente" incluyen:

- (i) alquilo(C₁₋₆) [por ejemplo alquilo(C₁₋₄) tales como metilo, etc.];
- (ii) cicloalquilo(C₃₋₇) [por ejemplo cicloalquilo(C₃₋₆) tales como ciclopropilo, etc.];
- (iii) arilo(C₆₋₁₆) [por ejemplo arilo(C₆₋₁₄) tales como fenilo, etc.];
- (iv) alquil(C₁₋₆)-amino [por ejemplo alquil(C₁₋₃)-amino tales como metilamino, etc.];
- (v) halo-alquilo(C₁₋₆) [por ejemplo halo-alquilo(C₁₋₃) tales como trifluorometilo, etc.];
- (vi) átomo de halógeno [por ejemplo átomo de flúor, etc.];
- (vii) anillo hetero no aromático [por ejemplo morfolino, etc.];

El número de los sustituyentes es generalmente de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3.

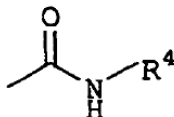
50 (4) Los ejemplos adecuados del "átomo de halógeno" para R³ incluyen átomo de halógeno tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo,

etc.

Los ejemplos adecuados del "alcoxi inferior" para R^3 incluyen alcoxi(C₁₋₆) tales como se han ilustrado en las "Definiciones Generales", de los cuales se prefieren alcoxi(C₁₋₄) tales como metoxi, etoxi, etc.

En una realización preferida, R^3 es

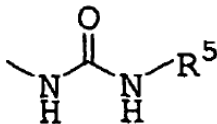
- 5 (1) un grupo representado por la fórmula:



en donde

- 10 R^4 es alcoxi(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), anillo hetero aromático de 5 a 14 miembros o arilo(C₆₋₁₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) y arilo(C₆₋₁₆),

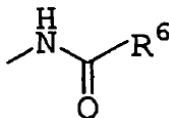
- (2) un grupo representado por la fórmula:



en donde

- 15 R^5 es cicloalquilo(C₃₋₇), arilo(C₆₋₁₆) o anillo hetero aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo(C₁₋₆) y arilo(C₆₋₁₆) que está opcionalmente sustituido con alquilo(C₁₋₆), o bien

- (3) un grupo representado por la fórmula:



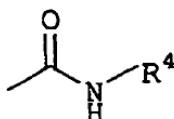
en donde

- 20 R^6 es cicloalquilo(C₃₋₇).

Una realización preferida de compuesto (I) es

- R^1 es alquilo inferior, cicloalquilo o anillo hidrocarbonado aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- R^2 es átomo de halógeno o alquilo inferior; y
- 25 R^3 es

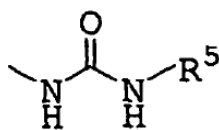
- (1) un grupo representado por la fórmula:



en donde

- 30 R^4 es alcoxi inferior, cicloalquilo, anillo hetero aromático o anillo hidrocarbonado aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

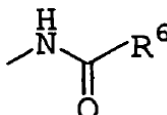
- (2) un grupo representado por la fórmula:



en donde

R^5 es cicloalquilo, anillo hidrocarbonado aromático o anillo hetero aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, o bien

5 (3) un grupo representado por la fórmula:



en donde

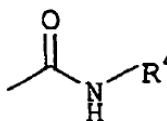
R^6 es cicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, o una de sus sales.

Una realización más preferida de compuesto (I) es

10 R^1 es (1) alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido con un arilo(C_{6-16}), (2) cicloalquilo(C_{3-7}), ó (3) arilo(C_{6-16}) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno, alquilo(C_{1-6}) y arilo(C_{6-16});

R^2 es átomo de halógeno ó alquilo(C_{1-6}), y

R^3 es (1) un grupo representado por la fórmula:

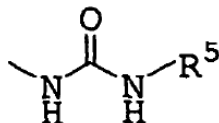


15

en donde

R^4 es alcoxi(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}), anillo hetero aromático de 5 a 14 miembros o arilo(C_{6-16}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-7}) y arilo(C_{6-16}),

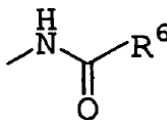
20 (2) un grupo representado por la fórmula:



en donde

25 R^5 es cicloalquilo(C_{3-7}), arilo(C_{6-16}) o anillo hetero aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo(C_{1-6}) y arilo(C_{6-16}) que está opcionalmente sustituido con alquilo(C_{1-6}), o bien

(3) un grupo representado por la fórmula:



en donde

R^6 es cicloalquilo(C_{3-7}), o una de sus sales.

30 Ejemplos específicos del compuesto preferido de la presente invención pueden ser ilustrados por los Ejemplos que

se ofrecen más adelante.

Para mostrar la utilidad del compuesto (I) de la presente invención, se muestran a continuación los resultados de los ensayos farmacológicos de los compuestos representativos de la presente invención.

Ensayo 1: Inhibición de la producción de TNF- α en células THP-1

5 [I] Método de ensayo

Se mantuvieron células THP-1, una línea celular monocítica humana, en RPMI 1640 (Sigma R8758) suplementado con penicilina (50 U/mL), estreptomina (50 μ g/mL) y suero fetal de bovino al 10% (Moregate BioTech.) a 37°C, 5% de CO₂, en un incubador humidificado. Las disoluciones madre iniciales de compuestos de prueba se realizaron en DMSO. Todas las células, reactivos y compuestos de prueba fueron diluidos en medios de cultivo. Se añadieron
10 células THP-1 (final 1 x 10⁵ células/pocillo) y lipopolisacárido (LPS; final 10 μ g/mL; Sigma L-4005, de serotipo de E. coli 0.55:B5) a placas de cultivo de 96 pocillos (Sumilon, MS-8196F5: estériles) que contenían compuesto de prueba o bien vehículo de DMSO al 0,1%. Se incubó la mezcla de células durante 20 horas en un incubador humidificado a 37°C, 5% de CO₂. Se cosecharon los sobrenadantes de cultivo y se calcularon los niveles de TNF- α
15 procedentes de las células estimuladas con LPS en presencia de compuesto de prueba 100 nM, en comparación con células estimuladas en presencia de DMSO al 0,1%.

[II] Compuestos de ensayo

N-{2-Cloro-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

(Ejemplo 1)

N-{2-Cloro-5-[(metoxiamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

20 (Ejemplo 2)

N-{2-Cloro-5-[(isoxazol-3-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

(Ejemplo 3)

N-{2-Cloro-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

(Ejemplo 5)

25 N-{2-Cloro-5-[(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

(Ejemplo 6)

N-{2-Bromo-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

(Ejemplo 15)

N-(2-Cloro-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

30 (Ejemplo 16)

N-(2-Cloro-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil)-1-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

(Ejemplo 17)

N-(5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

(Ejemplo 18)

35 N-(5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-1-terc.-butil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

(Ejemplo 20)

N-(5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

(Ejemplo 22)

N-(5-[(Ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-1-(1-feniletil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

40 (Ejemplo 24)

N-(5-[(Ciclopropilcarbonil)amino]-2-metilfenil)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

(Ejemplo 25)

N-(5-[[[3-terc.-Butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]carbonil]amino]-2-metilfenil)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

(Ejemplo 26)

5 [III] Resultados de las pruebas

Tabla 1: Inhibición de producción de TNF- α en células THP-1 a 100 nM

Compuestos de prueba (N ^o s de Ejemplo)	% de inhibición del testigo
Ejemplo 1	77
Ejemplo 2	84
Ejemplo 3	94
Ejemplo 5	75
Ejemplo 6	82
Ejemplo 15	69
Ejemplo 16	72
Ejemplo 17	75
Ejemplo 18	78
Ejemplo 20	85
Ejemplo 22	97
Ejemplo 24	83
Ejemplo 25	70
Ejemplo 26	68

Ensayo 2: Inhibición de edema de pata trasera en ratas con artritis inducida por adyuvante

[I] Método de ensayo

10 Se indujo artritis mediante la inyección de 0,5 mg de Mycobacterium tuberculosis (Difco Laboratories, Detroit, Mich.) en 50 μ L de parafina líquida, en la almohadilla plantar derecha de ratas Lewis hembras con una edad de 7 semanas (día 0). Se emplearon como testigos negativos ratas sin tratar normales. Se aleatorizó a los animales y se les agrupó (n \geq 5) para el tratamiento con fármaco, en base al incremento del volumen de la pata trasera izquierda y del peso corporal en el día 15. Los compuestos de prueba fueron suspendidos en vehículo (metilcelulosa al 0,5%) y administrados por vía oral una vez al día durante los días 15 a 24. El día 25 se midió el volumen de la pata trasera izquierda mediante el método de desplazamiento de agua, utilizando un pletismómetro para ratas (MK-550; Muromachi Kikai Co., Ltd., Tokio, Japón).

20 El compuesto (I) y una de sus sales de la presente invención son útiles como inhibidores de la producción de citocinas o de su transducción, y a través de la inhibición de la MAPK p38 α presentan acciones farmacológicas tales como acción analgésica, antiinflamatoria, acción contra artritis mutilante, o similares, y para la prevención y/o el tratamiento de dolor, artritis reumatoide, otros estados asociados con inflamación, enfermedad de Crohn, enfermedad abdominal inflamatoria, psoriasis, o similares.

25 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser usada en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo en un forma sólida, semisólida o líquida, que contiene el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para administraciones rectal, pulmonar (inhalación nasal o bucal), nasal, ocular, externa (tópica), oral o parenteral (que incluye subcutánea, intravenosa e intramuscular) o insuflaciones. El ingrediente activo puede ser combinado, por ejemplo, con los vehículos usuales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables para comprimidos, pellets, trociscos, cápsulas, supositorios, cremas, pomadas, aerosoles, polvos para insuflación, soluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para el uso. Se pueden emplear además agentes auxiliares, agentes estabilizantes, agentes espesantes, agentes colorantes y perfumes, cuando sea necesario. Se incluye el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto farmacéutico antes mencionado sobre el proceso o

estado morbosos.

Para aplicar la composición a un mamífero (por ejemplo un ser humano, ratón, rata, cerdo, perro, gato, caballo, bovino, etc., en especial un ser humano), es preferible aplicar la composición mediante administración intravenosa, intramuscular, pulmonar u oral, o mediante insuflación. Aunque la dosificación de la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I) varía dependiendo de la edad y estado de cada paciente individual que ha de ser tratado, para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades antes mencionadas generalmente se administra, en el caso de la administración intravenosa, una dosis diaria de 0,01-100 mg del compuesto (I) por kg de peso de un mamífero, en el caso de la administración intramuscular, una dosis diaria de 0,1-100 mg del compuesto (I) por kg de peso de un mamífero, y en el caso de la administración oral, una dosis diaria de 0,5-100 mg del compuesto (I) por kg de peso de un mamífero.

En lo que sigue se explican con más detalle las reacciones para preparar el compuesto [I] de la invención, haciendo referencia a las Preparaciones y Ejemplos. Sin embargo, las Preparaciones y Ejemplos se ofrecen sólo con fines ilustrativos de la presente invención, y la presente invención no debe verse restringida en modo alguno por las Preparaciones y Ejemplos.

Las abreviaturas, símbolos y términos empleados en las Preparaciones y Ejemplos tienen los siguientes significados:

CH₂Cl₂: diclorometano
 EtOAc: acetato de etilo
 MeOH: metanol
 DMF: N,N-dimetilformamida
 Et₃N: trietilamina
 iPr₂NEt: N-etil-N-isopropil-2-propanamina
 IPE: diisopropiléter
 THF: tetrahidrofurano
 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
 HATU: hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio
 Pd/C: paladio sobre carbono
 min.: minuto(s)
 h.: hora(s)
 HCl: ácido clorhídrico
 NaOH: hidróxido sódico
 WSC-HCl: hidrocloreto de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
 MgSO₄: sulfato magnésico
 NaHCO₃: hidrogenocarbonato sódico
 DMSO: dimetilsulfóxido

Preparación 1

A una disolución de (2,6-diclorofenil)amina (12,8 g) en THF (73 mL) se añadió una disolución 1 M en THF de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano-2-uro de litio (79,8 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. A esta disolución se añadió una disolución de (2E,4Z)-4-(metoximetileno)-2-pentenodioato de dimetilo (14,52 g) en THF (35 mL) de una vez, y se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (150 mL) y se lavó sucesivamente con una mezcla de HCl 1M (200 mL) y salmuera (150 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (150 mL) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado en vacío, y se trituró el residuo con una mezcla de EtOAc y hexano (1:2) y se recuperó por filtración para proporcionar (2E,4Z)-4-[[2,6-diclorofenil]amino]metileno-2-pentenodioato de dimetilo (9,28 g). Se evaporó el filtrado en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (200 g) eluyendo con EtOAc - hexano (1:2) seguida de trituración del material aislado con EtOAc - hexano (1:2) para proporcionar (2E,4Z)-4-[[2,6-diclorofenil]amino]metileno-2-pentenodioato de dimetilo (1,30 g).

Masa ESI (+) 330 (M+H)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,62 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,20 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,29-7,37 (1H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,14 Hz), 8,00 (1H, d, J = 13,3 Hz), 10,27 (1H, d, J = 13,3 Hz)

Preparación 2

Se obtuvo (2E,4Z)-4-[[2,6-dimetil-4-fluorofenil]amino]metileno-2-pentenodioato de dimetilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 1.

Masa ESI (+) 330 (M+Na)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,27 (6H, s), 3,73 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,12 (1H, d, J = 15,72 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,84 Hz), 7,19 (1H, d, J = 13,23 Hz), 7,39 (1H, d, J = 15,68 Hz), 10,08 (1H, d, J = 13,20 Hz)

Preparación 3

Se obtuvo (2E,4Z)-4-[[2-cloro-6-fluorofenil]amino]metilen]-2-pentenodioato de dimetilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 1.

Masa ESI (+) 336 (M+Na)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,76 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,21 (1H, d, J = 15,88 Hz), 6,98-7,23 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 15,82 Hz), 7,97 (1H, d, J = 12,86 Hz), 10,96 (1H, d, J = 12,78 Hz)

Preparación 4

Se obtuvo (2E,4Z)-4-[(terc.-butilamino)metilen]-2-pentenodioato de dimetilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 1.

- 10 Masa ESI (+) 264 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,36 (9H, s), 3,73 (3H, s), 3,78 (3H, s), 6,02 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,35 (1H, d, J = 14,1 Hz), 7,40 (1H, d, J = 15,6 Hz), 9,23 (1H, d ancho)

Preparación 5

- 15 Se obtuvo (2E,4Z)-4-[[2,6-dimetilfenil]amino]metilen]-2-pentenodioato de dimetilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 1.

Masa ESI (+) 312 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,23 (6H, s), 3,73 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,12 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,02-7,16 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 13,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 15,7 Hz), 10,24 (1H, d, J = 13,0 Hz)

Preparación 6

- 20 Se obtuvo (2E,4Z)-4-[[2,6-difluorofenil]amino]metilen]-2-pentenodioato de dimetilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 1.

Masa ESI (+) 320 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,76 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,20 (1H, d, J = 15,72 Hz), 6,76-7,04 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 15,80 Hz), 7,96 (1H, d, J = 12,86 Hz), 10,79 (1H, d, J = 11,68 Hz)

- 25 Preparación 7

A una disolución de (2E,4Z)-4-[[2,6-diclorofenil]amino]metilen]-2-pentenodioato de dimetilo (7,3 g) en MeOH (73 mL) se añadió metóxido de sodio al 28% en MeOH (4,3 mL). Se reflujo la mezcla durante 8 h. bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre HCl 1 M (140 mL) a 0°C. Se extrajo con EtOAc (70 mL x 2) la mezcla resultante. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (100 mL) y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. Se evaporó el filtrado en vacío, y se trituró el residuo con una mezcla de EtOAc y hexano (1:3) para proporcionar 1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo (4,3 g).

- Masa ESI (+) 300 (M+H)

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,87 (3H, s), 6,68 (1H, d, J = 10,28 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 9,42 y 5,84 Hz), 7,49-7,53 (2H, m), 7,94-8,01 (2H, m)

Preparación 8

Se obtuvo 1-(2,6-dimetil-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 7.

Masa ESI (+) 298 (M+Na)

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,08 (6H, s), 3,86 (3H, s), 6,68 (1H, dd, J = 8,32 y 2,44 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,80 Hz), 7,98 (2H, dd, J = 8,40 y 2,48 Hz)

Preparación 9

Se obtuvo 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 7.

- 45 Masa ESI (+) 282 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,87 (3H, s), 6,68 (1H, d, $J = 9,38$ Hz), 7,02-7,25 (1H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 7,93-8,04 (2H, m)

Preparación 10

Se obtuvo 1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 7.

5 Masa ESI (+) 288 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,87 (3H, s), 6,67 (1H, d, $J = 9,84$ Hz), 7,08-7,13 (2H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 7,95 (1H, dd, $J = 9,80$ y $2,52$ Hz), 8,09 (1H, s)

Preparación 11

10 A una disolución de (2E,4Z)-4-[(terc.-butilamino)metileno]-2-pentenodioato de dimetilo (1,2 g) en MeOH (10 mL) se añadió metóxido de sodio al 28% en MeOH (1,9 mL), y se calentó la mezcla a reflujo durante 8 h. bajo una atmósfera de nitrógeno. Se evaporó el disolvente en vacío, y se diluyó con EtOAc (20 mL) el residuo. La mezcla resultante se lavó sucesivamente con HCl 1 M (20 mL), NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL) y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó en vacío para proporcionar 1-(terc.-butil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de etilo (657 mg).

15 Masa ESI (+) 224 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,35 (3H, t, $J = 7,15$ Hz), 1,70 (9H, s), 4,31 (2H, q, $J = 7,14$ Hz), 6,44 (1H, d, $J = 9,37$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 9,45$ y $2,44$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,38$ Hz)

Preparación 12

20 Se obtuvo 1-(2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de etilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 11.

Masa ESI (+) 294 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,35 (3H, t, $J = 7,24$ Hz), 2,10 (6H, s), 4,32 (2H, q, $J = 7,10$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 10,04$ Hz), 7,17-7,32 (3H, m), 7,95-8,02 (2H, m)

Preparación 13

25 A una disolución de (2,6-difluorofenil)amina (15,5 g) en THF (140 mL) se añadió gota a gota una disolución 1 M en THF de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-uro de litio (120 mL) a 0°C , bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. A la disolución se añadió una disolución de (2E,4Z)-4-(metoximetileno)-2-pentenodioato de dimetilo (20 g) en THF (60 mL) a 0°C , y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 2 h. Se desactivó la reacción con una mezcla de EtOAc (200 mL) y HCl 0,5 M (200 mL). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (200 mL).

30 Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron en vacío. Se diluyó con MeOH (100 mL) el residuo, y a la disolución resultante se añadió metóxido de sodio al 28% en MeOH (38,6 mL). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 6 h. bajo una atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se distribuyó el residuo entre EtOAc (200 mL) y HCl 1 M (300 mL). Se separó la capa acuosa, y se extrajo con EtOAc (200 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron sucesivamente con NaHCO_3 acuoso saturado (300 mL) y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron en vacío. Se trituró con IPE el residuo, y se recuperaron por filtración los precipitados producidos, para proporcionar 1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo (5,34 g).

Masa ESI (+) 288 (M+Na)

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,87 (3H, s), 6,67 (1H, d, $J = 9,76$ Hz), 7,08-7,13 (2H, m), 7,42-7,50 (1H, m), 7,94 (1H, dd, $J = 9,72$ y $2,64$ Hz), 8,09 (1H, t, $J = 1,4$ Hz)

Preparación 14

Se obtuvo 1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 13.

45 Masa ESI (+) 314 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,07 (6H, s), 3,86 (3H, s), 6,69 (1H, dd, $J = 8,74$ y $1,58$ Hz), 7,19 (2H, s), 7,95-8,01 (2H, m)

Preparación 15

Se obtuvo 1-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 13.

Masa ESI (+) 288 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,85 (3H, s), 6,66 (1H, dd, $J = 9,68$ y $0,56$ Hz), 7,13-7,17 (1H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,28-7,36 (1H, m), 7,94 (1H, d, $J = 9,80$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 1,92$ Hz)

Preparación 16

- 5 Se obtuvo 6-oxo-1-(1-feniletil)-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 13.

Masa ESI (+) 280 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,76 (3H, d, $J = 7,18$ Hz), 3,77 (3H, s), 6,40 (1H, q, $J = 7,12$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 9,50$ Hz), 7,28-7,43 (5H, m), 7,80 (1H, dd, $J = 9,52$ y $2,50$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 2,46$ Hz)

10 Preparación 17

A una disolución de (2E,4Z)-4-(metoximetileno)-2-pentenodioato de dimetilo (1,23 g) en DMF (30 mL) se añadió ciclohexanamina (670 mg) a 0°C , y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. bajo una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 5 h. Se enfrió la mezcla con un baño de hielo-agua y se vertió en agua (100 mL). Se extrajo con EtOAc (100 mL x 2) la mezcla resultante, y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera dos veces, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc - hexano (1:2 - 1:1) para proporcionar 1-ciclohexil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo (520 mg).

- 15

Masa ESI (+) 258 (M+Na)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,22-1,27 (1H, m), 1,48-1,53 (4H, m), 1,75-1,79 (1H, m), 1,91-1,95 (4H, m), 3,86 (3H, s), 4,84-4,86 (1H, m), 6,53 (1H, d, $J = 9,36$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 9,4$ y $2,44$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 2,44$ Hz)

Preparación 18

Se obtuvo 1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 17.

Masa ESI (+) 266 (M+Na)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,16 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,65 (1H, d, $J = 9,94$ Hz), 7,16-7,22 (1H, m), 7,29-7,40 (3H, m), 7,95 (1H, dd, $J = 9,62$ y $2,54$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 2,60$ Hz)

Preparación 19

A una disolución de ácido 3-amino-4-clorobenzoico (3,99 g) en THF (35 mL) se añadió gota a gota una disolución 1M en THF de 1,1,1,3,3,3-hexametiltrisilazano-2-uro de litio (46,5 mL) mientras se mantenía la temperatura interna por -5°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla durante 15 min. en torno a -10°C . Se añadió a la mezcla, de una vez, polvo de 1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo (3,46 g), y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 3 h. bajo una atmósfera de nitrógeno. Se vertió la mezcla de reacción sobre una mezcla de agua de hielo (700 mL) y HCl 1 M (100 mL), y se extrajo con EtOAc (150 mL x 3) la mezcla resultante. Durante la extracción se produjeron materiales no disueltos, que se eliminaron por filtración. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. Se evaporó el filtrado en vacío, y se trituró con MeOH el residuo, y se recuperaron por filtración los precipitados producidos, para proporcionar ácido 4-cloro-3-({1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil}carbonil}amino)benzoico (1,74 g).

- 30
- 35

Masa ESI (-) 437 (M-H)

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 6,72 (1H, d, $J = 9,74$ Hz), 7,57-7,89 (6H, m), 8,08-8,17 (2H, m), 8,48 (1H, d, $J = 2,42$ Hz), 10,04 (1H, s), 13,3 (1H, s ancho)

Preparación 20

Se obtuvo ácido 3-({1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil}carbonil}amino)-4-metilbenzoico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 19.

Masa ESI (-) 415 (M-H)

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2,33 (3H, s), 6,77 (1H, d, $J = 9,56$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 8,02$ Hz), 7,54-7,69 (3H, m), 7,85 (1H, dd, $J = 7,96$ y $1,44$ Hz), 7,95 (1H, s), 8,19-8,28 (2H, m)

Preparación 21

Se obtuvo ácido 4-cloro-3-({[1-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil]carbonil}amino)benzoico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 19.

Masa ESI (-) 429 (M-H)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,05 (6H, s), 6,67 (1H, d, J = 9,76 Hz), 7,40 (2H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,36 y 2,08 Hz), 8,05-8,31 (2H, m), 8,32 (1H, s), 9,98 (1H, s), 13,55 (1H, s ancho)

Preparación 22

Se obtuvo ácido 4-cloro-3-({[1-(2,6-dimetil-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil]carbonil}amino)benzoico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 19.

- 10 Masa ESI (-) 413 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2,49 (6H, s), 6,67 (1H, d, J = 9,72 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9,32 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,32 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,32 y 2,00 Hz), 8,05-8,10 (2H, m), 8,32 (1H, d, J = 2,40 Hz), 9,99 (1H, s), 13,23 (1H, s ancho)

Preparación 23

- 15 Se obtuvo ácido 4-cloro-3-({[(1-ciclohexil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil]carbonil}amino)benzoico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 19.

Masa ESI (-) 373 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1,21-1,26 (1H, m), 1,39-1,45 (2H, m), 1,65-1,73 (3H, m), 1,74-1,88 (4H, m), 4,66-4,73 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 9,52 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,36 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,36 y 2,00 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 9,52 y 2,52 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,00 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,48 Hz), 10,04 (1H, s), 13,28 (1H, s, s ancho)

- 20 Preparación 24

A una disolución de 1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de metilo (5,41 g) en una mezcla de EtOH (108 mL) y THF (54 mL) se añadió NaOH acuoso 1 M (82 mL) a 0°C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, y se trató el residuo con HCl 1 M (160 mL). Se recuperaron por filtración los precipitados producidos, y se secaron bajo presión reducida a 60°C para proporcionar ácido 1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico (4,73 g).

- 25 Masa ESI (-) 250 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6,62 (1H, d, J = 9,64 Hz), 7,30-7,39 (2H, m), 7,55-7,67 (1H, m), 7,92-7,95 (1H, dd, J = 9,64 y 2,56 Hz), 13,12 (1H, s ancho)

Preparación 25

- 30 Se obtuvo 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 24.

Masa ESI (-) 266 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6,62 (1H, d, J = 9,68 Hz), 7,43-7,51 (1H, m), 7,56-7,64 (2H, m), 7,94 (1H, dd, J = 9,80 y 2,56 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,44 Hz), 13,06 (1H, s)

- 35 Preparación 26

Se obtuvo ácido 1-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 24.

Masa ESI (-) 250 (M-H)

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6,58 (1H, d, J = 9,68 Hz), 7,27-7,47 (2H, m), 7,59-7,66 (1H, m), 7,78-7,93 (1H, m), 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,05 (1H, s ancho)

Preparación 27

Se obtuvo ácido 1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 24.

Masa ESI (-) 282 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 6,70 (1H, dd, $J = 8,80$ y $1,4$ Hz), 7,35-7,56 (3H, m), 8,02-8,07 (2H, m)

Preparación 28

Se obtuvo ácido 1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 24.

5 Masa ESI (-) 228 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2,12 (3H, s), 6,65 (1H, d, $J = 9,64$ Hz), 7,24-7,49 (4H, m), 8,09 (1H, dd, $J = 9,52$ y $2,50$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 2,36$ Hz)

Preparación 29

10 Se obtuvo ácido 1-terc.-butil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 24.

Masa ESI (-) 194 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ 1,71 (9H, s), 6,46 (1H, d, $J = 9,32$ Hz), 7,82 (1H, dd, $J = 9,44$ y $2,42$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 2,34$ Hz)

Preparación 30

15 Se obtuvo ácido 1-(2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 24.

Masa ESI (-) 242 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2,06 (6H, s), 6,70 (1H, d, $J = 10,20$ Hz), 7,21-7,35 (3H, m), 8,08-8,15 (2H, m)

Preparación 31

20 Se obtuvo ácido 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 24.

Masa ESI (-) 266 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 6,62 (1H, d, $J = 9,68$ Hz), 7,43-7,51 (1H, m), 7,56-7,64 (2H, m), 7,94 (1H, dd, $J = 9,80$ y $2,56$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 2,44$ Hz), 13,06 (1H, s)

25 Preparación 32

Se obtuvo ácido 6-oxo-1-(1-feniletíl)-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 24.

Masa ESI (-) 242 (M-H)

30 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,78 (3H, d, $J = 7,14$ Hz), 6,29 (1H, q, $J = 7,10$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 9,46$ Hz), 7,28-7,45 (5H, m), 7,92 (1H, dd, $J = 9,36$ y $2,40$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 2,40$ Hz)

Preparación 33

35 A una suspensión de ácido 1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico (795 mg) en CH_2Cl_2 (8 mL) se añadieron DMF (0,025 mL) y dicloruro de etanodioilo (603 mg) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminaron los materiales volátiles por evaporación en vacío para proporcionar cloruro de 1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarbonilo (810 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,68-6,72 (1H, m), 7,09-7,17 (2H, m), 7,44-7,55 (1H, m), 7,92-7,97 (1H, m), 8,31 (1H, dd, $J = 2,72$ y $0,56$ Hz)

Preparación 34

40 Se obtuvo cloruro de 1-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarbonilo de acuerdo con una manera similar a la Preparación 33.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,71 (1H, d, $J = 9,84$ Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,41-7,52 (2H, m), 7,95 (1H, dd, $J = 9,88$ y $2,72$ Hz), 8,12 (1H, s)

Preparación 35

5 A una disolución de ácido 3-amino-4-clorobenzoico (509 mg) en THF (8 mL) se añadió gota a gota una disolución 1M en THF de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-uro de litio (6 mL) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -5°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla en torno a -5°C durante 30 min. A la disolución se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarbonilo (800 mg) en THF (8 mL), y se agitó la mezcla resultante en torno a -5°C durante 1 h. Se distribuyó la mezcla de reacción entre EtOAc (16 mL) y HCl 1 M (16 mL). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (8 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera dos veces, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron en vacío. Se trituró con CH₂Cl₂ el residuo, y se recuperaron por filtración los precipitados producidos. Se trituró con MeOH el producto aislado, y se recuperó por filtración para proporcionar ácido 4-cloro-3-({[1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil]carbonil}amino)benzoico (288 mg).

Masa ESI (-) 403 (M-H)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6,70 (1H, d, J = 9,76 Hz), 7,34-7,44 (2H, m), 7,64-7,71 (2H, m), 7,82 (1H, dd, J = 6,88 y 4,80 Hz), 8,08 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J = 7,32 y 2,64 Hz), 10,04 (1H, s), 13,27 (1H, s ancho)

15 Preparación 36

Se obtuvo ácido 4-bromo-3-({[1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil]carbonil}amino)benzoico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 35.

Masa ESI (-) 403 (M-H)

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6,70 (1H, d, J = 9,76 Hz), 7,34-7,44 (2H, m), 7,64-7,71 (2H, m), 7,82 (1H, dd, J = 6,88 y 4,80 Hz), 8,08 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J = 7,32 y 2,64 Hz), 10,04 (1H, s), 13,27 (1H, s ancho)

Preparación 37

Se obtuvo ácido 4-cloro-3-({[1-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil]carbonil}amino)benzoico de acuerdo con una manera similar a la Preparación 35.

Masa ESI (-) 419 (M-H)

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6,71 (1H, d, J = 9,84 Hz), 7,53-7,69 (4H, m), 7,81 (1H, dd, J = 8,32 y 2,04 Hz), 8,09-8,13 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 2,44 Hz), 10,04 (1H, s), 13,25 (1H, s)

Preparación 38

30 A una suspensión de ácido 1-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico (1,24 g) y DMF (0,124 mL) en CH₂Cl₂ (124 mL) se añadió dicloruro de etanodioilo (940 mg) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió DMF adicional (0,124 mL), y se agitó la mezcla durante 30 min. adicionales. Se eliminaron por evaporación los materiales volátiles, y se suspendió en THF (12,4 mL) el residuo y se enfrió hasta -78°C. A una disolución de ácido 3-amino-4-clorobenzoico (847 mg) en THF (18 mL) se añadió una disolución 1 M en THF de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-uro de litio (9,9 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se enfrió la disolución hasta -78°C, y se añadió a la disolución la suspensión de cloruro de 1-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarbonilo en THF (12,4 mL) preparado de la manera que se ha descrito antes. Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 2 h. bajo una atmósfera de nitrógeno, y después se vertió sobre una mezcla de EtOAc (30 mL) y HCl 1 M (20 mL). Se extrajo con EtOAc (30 mL) la capa acuosa y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron en vacío. Se trituró con MeOH el residuo, y se recuperaron por filtración los precipitados producidos, para proporcionar ácido 4-cloro-3-({[1-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil]carbonil}amino)benzoico (780 mg).

Masa ESI (-) 403 (M-H)

45 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6,66 (1H, d, J = 9,64 Hz), 7,41-7,47 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,63-7,70 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J = 8,36 y 2,04 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,56 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,52 Hz), 8,53 (1H, s), 10,05 (1H, s), 13,27 (1H, s ancho)

Preparación 39

50 A una disolución de (4-metil-3-nitrofenil)amina (304 mg) en DMF (3 mL) se añadieron sucesivamente ácido ciclopropanocarboxílico (258 mg), HATU (1,14 g) e iPr₂NEt (1,55 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. bajo una atmósfera de nitrógeno. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (15 mL) y se lavó la mezcla resultante con HCl 1 M (15 mL x 2), NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL x 2) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc - hexano (1:2) para proporcionar N-(4-metil-3-nitrofenil)ciclopropanocarboxamida (413 mg).

Masa ESI (+) 243 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0,82-0,88 (2H, m), 0,90-1,00 (2H, m), 2,49 (3H, s), 7,34 (1H, d, $J = 8,37$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 8,38$ y $2,29$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 2,18$ Hz)

Preparación 40

- 5 Se hidrogenó N-(4-metil-3-nitrofenil)ciclopropanocarboxamida (409 mg) sobre Pd/C al 10% (con 50% de humedad, 80 mg) a presión atmosférica de hidrógeno, en MeOH (20 mL) durante 5 h. Se separó el catalizador por filtración a través de un lecho de Celite®, y se evaporó el filtrado en vacío para proporcionar N-(3-amino-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida (335 mg).

Masa ESI (+) 213 (M+Na)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0,75-0,84 (2H, m), 0,87-0,95 (2H, m), 1,65-1,78 (1H, m), 2,09 (3H, s), 6,73 (1H, dd, $J = 8,04$ y $2,04$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 8,06$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 1,98$ Hz)

Preparación 41

- 15 A una suspensión de hidrocloreto de 3-terc.-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-amina (2,5 g) en EtOAc (18 mL) se añadió NaOH acuoso 2,94 M (8 mL) a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 min. A la mezcla de reacción se añadió clorocarbonato de 2,2,2-tricloroetilo (2,79 g), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 h. Se separó la capa orgánica, y sucesivamente se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó en vacío. Se trituró con IPE el residuo, y se recuperaron por filtración los precipitados producidos, para proporcionar [3-terc.-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (1,96 g).

- 20 Masa ESI (+) 406 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,34 (9H, s), 2,40 (3H, s), 4,81 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,80 (1H, s ancho), 7,31-7,37 (4H, m).

Preparación 42

- 25 A una mezcla de [3-terc.-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (101 mg) y (4-metil-3-nitrofenil)amina (38 mg) en DMSO (1 mL) se añadió $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (44 μL) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a 60°C durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (2 mL) y se lavó sucesivamente con HCl 1 M (2 mL x 2), NaHCO_3 acuoso saturado (2 mL) y salmuera (2 mL), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. Se evaporó en vacío el filtrado, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH al 2% en CH_2Cl_2 para proporcionar 1-[3-terc.-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea (96 mg).

Masa ESI (+) 408 (M+Na)

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,30 (9H, s), 2,31 (3H, s), 2,52 (3H, s), 6,40 (1H, s), 6,75 (1H, s), 7,12-7,27 (4H, m), 7,52 (1H, dd, $J = 8,32$ y $2,26$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,90 (1H, d, $J = 2,20$ Hz).

Preparación 43

- 35 Se hidrogenó 1-[3-terc.-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea (93 mg) sobre Pd/C al 10% (con 50% de humedad, 10 mg) a presión atmosférica de hidrógeno en MeOH (2 mL) durante 4 h. Se separó el catalizador por filtración a través de un lecho de Celite®, y se evaporó el filtrado en vacío. Se trituró con IPE el residuo y se recuperaron por filtración los precipitados producidos, para proporcionar 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-[3-terc.-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]urea (74 mg).

Masa ESI (+) 378 (M+H)

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,37 (9H, s), 2,32 (3H, s), 2,43 (3H, s), 7,11 (1H, dd, $J = 8,34$ y $2,18$ Hz), 7,24-7,32 (2H, m), 7,38 (4H, s), 7,81 (1H, d, $J = 2,32$ Hz)

Preparación 44

- 45 A una disolución de (4-metil-3-nitrofenil)amina (152 mg) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadieron sucesivamente $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,29 g) y anhídrido tricloroacético (370 mg) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a 0°C durante 3 h. Se añadió fenilamina (930 mg) a la disolución, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó en vacío los materiales volátiles. Se diluyó el residuo con EtOAc (10 mL) y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con HCl 1M (5 mL x 2), NaHCO_3 acuoso saturado (5 mL x 2) y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró.

Se evaporó el filtrado en vacío, y se trituró con IPE el residuo. Se recuperaron por filtración los precipitados producidos, para proporcionar 1-(4-metil-3-nitrofenil)-3-fenilurea (270 mg).

Masa ESI (+) 294 (M+Na)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2,45 (3H, s), 6,95-7,02 (1H, m), 7,25-7,57 (6H, m), 8,29 (1H, d, J = 2,24 Hz), 8,81 (1H, s), 9,08 (1H, s)

Preparación 45

- 5 Se obtuvo 1-ciclopropil-3-(4-metil-3-nitrofenil)urea de acuerdo con una manera similar a la Preparación 44.

Masa ESI (+) 258 (M+Na)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,46-0,54 (2H, m), 0,70-0,79 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,52-2,63 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,34 y 2,30 Hz), 8,16 (1H, d, J 2,32 Hz)

Preparación 46

- 10 Se obtuvo 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-fenilurea de acuerdo con una manera similar a la Preparación 43.

Masa ESI (+) 264 (M+Na)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,97 (3H, s), 4,79 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 7,85 Hz), 6,76-6,79 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,33 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,74 Hz), 7,92 (2H, d, J = 7,75 Hz), 8,32 (1H, s), 8,55 (1H, s)

Preparación 47

- 15 Se obtuvo 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-ciclopropilurea de acuerdo con una manera similar a la Preparación 43.

Masa ESI (+) 228 (M+Na)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,31-0,39 (2H, m), 1,95 (3H, s), 4,69 (2H, s), 6,21 (1H, d, J = 2,54 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 7,96 y 2,10 Hz), 6,67-6,74 (2H, m), 7,87 (1H, s)

Ejemplo 1

- 20 A una disolución de ácido 4-cloro-3-([1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil]carbonil)amino)benzoico (1,74 g) en DMF (17 mL) se añadieron sucesivamente HATU (3,03 g), ciclopropanamina (680 mg) e iPr₂NEt (3,08 g) a 0°C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. bajo una atmósfera de nitrógeno. Se distribuyó la mezcla entre EtOAc (50 mL) y HCl 1 M (50 mL), y se eliminaron por filtración los precipitados producidos. Se separó la capa orgánica del filtrado, y se lavó sucesivamente con HCl 1 M (50 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL x 2) y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado en vacío, y se trituró el residuo con una mezcla de IPE y MeOH. Se recuperaron por filtración los precipitados, se trituraron con EtOH y se recuperaron por filtración para proporcionar N-[2-cloro-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil]-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida (890 mg).

Masa ESI (+) 498 (M+Na)

- 30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,52-0,59 (2H, m), 0,61-0,74 (2H, m), 2,78-2,91 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 9,74 Hz), 7,58-7,79 (4H, m), 7,97 (1H, d, J = 1,96 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 9,66 y 2,56 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,46 Hz), 8,52 (1H, d, J = 4,14 Hz), 10,03 (1H, s)

Ejemplo 2

- 35 Se obtuvo N-[2-cloro-5-[(metoxiamino)carbonil]fenil]-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 490 (M+Na)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,70 (3H, s), 6,71 (1H, d, J = 9,80 Hz), 7,60-7,68 (3H, m), 7,76-7,78 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 1,52 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 9,72 y 2,64 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,40 Hz), 10,04 (1H, s), 11,86 (1H, s)

Ejemplo 3

- 40 Se obtuvo N-[2-cloro-5-[(isoxazol-3-ilamino)carbonil]fenil]-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 526 (M+Na)

- 45 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6,72 (1H, d, J = 9,80 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,64 Hz), 7,60-7,64 (2H, m), 7,71-7,78 (3H, m), 7,94 (1H, dd, J = 8,44 y 2,16 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 9,68 y 2,56 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,20 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,40 Hz), 8,86 (1H, d, J = 1,68 Hz), 10,07 (1H, s)

Ejemplo 4

Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(piridin-3-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 537 (M+Na)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6,72 (1H, d, J = 9,72 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,32 y 4,88 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,68 y 7,44 Hz), 7,73-7,78 (3H, m), 7,93 (1H, dd, J = 8,44 y 2,08 Hz), 8,16-8,20 (3H, m), 8,33 (1H, dd, J = 4,76 y 1,48 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,44 Hz), 8,93 (1H, d, J = 2,56 Hz), 10,18 (1H, s), 10,58 (1H, s)

Ejemplo 5

- 10 Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridin-carboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 540 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3,78 (3H, s), 6,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,72 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,60-7,67 (3H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,0 y 1,6 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 10,0 y 2,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,8 Hz), 10,04 (1H, s), 10,93 (1H, s)

- 15 Ejemplo 6

Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridin-carboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 538 (M+Na)

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3,68 (3H, s), 6,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,72 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,8 y 7,6 Hz), 7,73-7,78 (3H, m), 7,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,13-8,16 (2H, m), 8,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,09 (1H, s), 10,44 (1H, s)

Ejemplo 7

Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(1-fenil-1H-pirazol-5-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridin-carboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

- 25 Masa ESI (+) 602 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6,48 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 9,64 Hz), 7,32-7,79 (11H, m), 8,04 (1H, s), 8,13 (1H, dd, J = 9,76 y 2,64 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,36 Hz), 10,06 (1H, s), 10,49 (1H, s)

Ejemplo 8

- 30 Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-dicloro-4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 492 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0,54-0,58 (2H, m), 0,66-0,71 (2H, m), 2,04 (6H, s), 2,82-2,86 (1H, m), 6,67 (1H, d, J = 9,64 Hz), 7,41 (2H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,39 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,39 y 2,08 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,10 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 9,63 y 2,65 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,60 Hz), 8,53 (1H, s), 9,99 (1H, s)

- 35 Ejemplo 9

Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-ciclohexil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 436 (M+Na)

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0,56-0,59 (2H, m), 0,67-0,70 (2H, m), 1,20-1,28 (1H, m), 1,36-1,47 (2H, m), 1,63-1,74 (3H, m), 1,73-1,88 (4H, m), 2,83-2,89 (1H, m), 4,67-4,74 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 9,52 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,40 y 2,20 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 9,40 y 2,48 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,88 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,48 Hz), 8,54 (1H, d, J = 4,16 Hz), 10,04 (1H, s)

Ejemplo 10

- 45 Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-dimetil-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridin-carboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 476 (M+Na)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,54-0,58 (2H, m), 0,66-0,71 (2H, m), 2,05 (6H, s), 2,83-2,85 (1H, m), 6,67 (1H, d, J = 9,60 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9,31 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,36 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,35 y 2,01 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,08 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 9,57 y 2,54 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,56 Hz), 4,14 Hz), 9,99 (1H, s)

5 Ejemplo 11

Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 466 (M+Na)

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,54-0,58 (2H, m), 0,67-0,71 (2H, m), 2,81-3,31 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 9,76 Hz), 7,42 (2H, t, J = 8,28 Hz), 7,62-7,74 (3H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,12 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 9,72 y 2,76 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,16 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,48 Hz), 10,03 (1H, s)

Ejemplo 12

Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridin-carboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

15 Masa ESI (+) 506 (M+Na)

¹H-NMR (DMSO-d₆) 3,69 (3H, s), 6,23 (1H, d, J = 1,92 Hz), 6,71 (1H, d, J = 9,64 Hz), 7,39-7,44 (3H, m), 7,66-7,70 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,40 y 2,04 Hz), 8,10-8,14 (2H, m), 8,60 (1H, d, J = 2,52 Hz), 10,1 (1H, s ancho), 10,42 (1H, s ancho)

Ejemplo 13

20 Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(ciclopropilmetoxiamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 496 (M+Na)

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 0,24-0,27 (2H, m), 0,51-0,55 (2H, m), 1,08-1,12 (1H, m), 3,65-3,71 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 9,84 Hz), 7,42 (2H, t, J = 8,20 Hz), 7,64-7,71 (3H, m), 7,92 (1H, d, J = 1,60 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 9,72 y 1,60 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,52 Hz), 10,04 (1H, s), 11,75 (1H, s, J = 11,76 Hz)

Ejemplo 14

Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridin-carboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 506 (M+Na)

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3,78 (3H, s), 6,58 (1H, d, J = 2,20 Hz), 6,71 (1H, d, J = 9,72 Hz), 7,40-7,45 (2H, m), 7,61-7,70 (3H, m), 7,91 (1H, dd, J = 8,44 y 2,16 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 9,72 y 2,60 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,16 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,52 Hz), 10,05 (1H, s), 10,94 (1H, s)

Ejemplo 15

35 Se obtuvo N-{2-bromo-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 512 (M+Na)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,55-0,58 (2H, m), 0,67-0,70 (2H, m), 2,83-2,86 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 9,76 Hz), 7,40-7,44 (2H, m), 7,64-7,68 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,40 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,08 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 9,72 y 2,60 Hz), 8,54 (1H, d, J = 4,20 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,92 Hz), 10,02 (1H, s)

40 Ejemplo 16

Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

Masa ESI (+) 482 (M+Na)

45 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,54-0,58 (2H, m), 0,67-0,71 (2H, m), 2,82-2,87 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 9,76 Hz), 7,53-7,58 (1H, m), 7,62-7,67 (3H, m), 7,73 (1H, dd, J = 8,40 y 2,04 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,04 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 9,72 y 2,60

Hz), 8,52 (2H, d, J = 2,76 Hz), 10,02 (1H, s)

Ejemplo 17

Se obtuvo N-{2-cloro-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2,3-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 1.

5 Masa ESI (+) 466 (M+Na)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,54-0,58 (2H, m), 0,67-0,71 (2H, m), 2,82-2,87 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 9,52 Hz), 7,43-7,47 (2H, m), 7,50-7,74 (3H, m), 7,96 (7.H, d, J = 2,08 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 9,68 y 2,60 Hz), 8,52 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 5,20 Hz), 10,03 (1H, s)

Ejemplo 18

10 A una disolución de ácido 1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico (56 mg) en DMF (0,76 mL) se añadieron 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (45 mg), WSC-HCl (57 mg), HOBT (35 mg) y Et₃N (27 mg), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (2 mL), se lavó sucesivamente con agua (4 mL x 2) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en capa fina preparativa, eluyendo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂ para proporcionar N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida (60 mg).

Masa ESI (+) 480 (M+Na)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,54-0,62 (2H, m), 0,76-0,86 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,77-2,84 (1H, m), 6,61 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 10,24 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,96 Hz), 7,34-7,52 (4H, m), 7,68 (1H, s), 8,00-8,06 (2H, m), 8,41 (1H, s)

20 Ejemplo 19

Se obtuvo N-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil)-1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 18.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,53-0,61 (2H, m), 0,76-0,88 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,76-2,84 (1H, m), 6,49 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 9,56), 7,18-7,46 (6H, m), 7,74 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J = 9,76 y 2,72 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,44 Hz), 8,25 (1H, s)

Ejemplo 20

30 A una disolución de ácido 1-terc.-butil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico (30 mg) en DMF (0,6 mL) se añadieron 3-amino-N-ciclopropil-4-metilbenzamida (44 mg), HATU (88 mg) e iPr₂NEt (89 mg), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (3 mL) y se lavó la mezcla sucesivamente con HCl 1 M (3 mL x 2), agua (3 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (3 mL) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en capa fina preparativa, eluyendo con MeOH al 10% en CH₂Cl₂, para proporcionar N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-1-terc.-butil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida (27 mg).

Masa ESI (+) 390 (M+Na)

35 ¹H-NMR (CD₃OD) δ 0,58-0,66 (2H, m), 0,75-0,85 (2H, m), 1,74 (9H, s), 2,79-2,87 (1H, m), 4,60 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,34 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,98 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 7,94 y 1,86 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,72 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 9,42 y 2,48 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,42 Hz)

Ejemplo 21

40 Se obtuvo N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-1-(2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 20. Masa ESI (+) 438 (M+Na)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 0,57-0,64 (2H, m), 0,74-0,84 (2H, m), 2,11 (6H, s), 2,77-2,85 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 10,44 Hz), 7,23-7,37 (4H, m), 7,62 (1H, dd, J = 7,96 y 1,88 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,84 Hz), 8,19-8,25 (2H, m)

Ejemplo 22

45 Se obtuvo N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 20. Masa ESI (+) 446 (M+Na)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 0,57-0,67 (2H, m), 0,70-0,84 (2H, m), 2,77-2,88 (1H, m), 6,75 (1H, d, J = 9,72 Hz), 7,22-7,37 (3H, m), 7,55-7,70 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,60 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 9,72 y 2,56 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,22 Hz)

Ejemplo 23

Se obtuvo N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 20. Masa ESI (+) 462 (M+Na)

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0,57-0,65 (2H, m), 0,70-0,84 (2H, m), 2,77-2,98 (1H, m), 6,75 (1H, d, J = 9,62 Hz), 7,34-7,43 (2H, m), 7,54-7,65 (3H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,74 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 9,64 y 2,58 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,46 Hz)

Ejemplo 24

Se obtuvo N-{5-[(ciclopropilamino)carbonil]-2-metilfenil}-1-(1-feniletíl)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 20.

Masa ESI (+) 438 (M+Na)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0,56-0,66 (2H, m), 0,69-0,83 (2H, m), 1,82 (3H, d, J = 7,16 Hz), 2,25 (3H, s), 2,76-2,87 (1H, m), 6,33 (1H, q, J = 7,11 Hz), 6,64 (1H, d, J = 9,50 Hz), 7,32-7,39 (5H, m), 7,62 (1H, dd, J = 8,02 y 1,40 Hz), 7,68 (1H, s), 8,03 (1H, dd, J = 9,47 y 2,43 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,35 Hz)

Ejemplo 25

15 A una disolución de ácido 1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico (30 mg) en DMF (0,6 mL) se añadieron sucesivamente N-(3-amino-4-metilfenil)ciclopropanocarboxamida (30 mg), HATU (60 mg) e $i\text{Pr}_2\text{NET}$ (62 mg), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (3 mL), y se lavó la mezcla resultante sucesivamente con HCl 1 M (3 mL x 2), NaHCO_3 acuoso saturado (3 mL x 2) y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó en vacío. Se trituró con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 el residuo, y se recuperaron por filtración los precipitados producidos, para proporcionar N-{5-[(ciclopropilcarbonil) amino]-2-metilfenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida (25 mg).

Masa ESI (+) 478 (M+Na)

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0,76 (4H, d, J = 6,08 Hz), 1,70-1,80 (1H, m), 2,13 (3H, s), 6,68 (1H, d, J = 9,70 Hz) 7,15 (1H, d, J = 8,34 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,20 y 2,02 Hz), 7,57-7,65 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 1,48 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 9,66 y 2,54 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,42 Hz), 9,69 (1H, s), 10,16 (1H, s)

Ejemplo 26

30 A una disolución de ácido 1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxílico (35 mg) y 1-(3-amino-4-metilfenil)-3-[3-terc.-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]urea (70 mg) en DMF (1 mL) se añadieron sucesivamente HATU (71 mg) e $i\text{Pr}_2\text{NET}$ (96 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó con EtOAc (5 mL) la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con HCl 1 M (5 mL x 2), NaHCO_3 acuoso saturado (5 mL x 2) y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó en vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5% en CH_2Cl_2 . Se trituró con CH_2Cl_2 el material aislado, y se recuperaron por filtración los precipitados, para proporcionar N-{5-[[3-terc.-butil-1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-5-il]amino]carbonil}amino]-2-metilfenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida (34 mg).

35 Masa ESI (+) 665 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1,26 (9H, s), 2,12 (3H, s), 2,36 (3H, s), 6,34 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 9,72 Hz), 7,06-7,15 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,52 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,62 Hz), 7,53 (1H, d, J = 1,52 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,16 y 6,90 Hz), 7,74 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 1,56 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 9,68 y 2,60 Hz), 8,31 (1H, s ancho), 8,40 (1H, d, J = 2,34 Hz), 9,00 (1H, s ancho), 9,65 (1H, s)

Ejemplo 27

Se obtuvo N-{5-[(anilincarbonil)amino]-2-metilfenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 26.

Masa ESI (+) 531 (M+Na)

45 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2,13 (3H, s), 6,70 (1H, d, J = 9,64 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,40 Hz), 7,15-7,30 (4H, m), 7,41-7,65 (4H, m), 7,74-7,78 (2H, d, J = 7,54 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 9,94 y 2,44 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,10 Hz), 8,63 (2H, d, J = 4,32 Hz), 9,70 (1H, s)

Ejemplo 28

Se obtuvo N-(5-[(ciclopropilamino)carbonil]amino)-2-metilfenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida de acuerdo con una manera similar al Ejemplo 26.

Masa ESI (+) 493 (M+Na)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,34-0,42 (2H, m), 0,57-0,66 (2H, m), 2,10 (3H, s), 6,34 (1H, d, J = 2,32 Hz), 6,68 (1H, d, J = 9,70 Hz), 7,00-7,17 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 1,72 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,14 y 6,94 Hz), 7,74 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 1,48 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 9,72 y 2,54 Hz), 8,24 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 2. 32 Hz), 9,65 (1H, s)

- 5 Los siguientes compuestos podrían obtenerse de una manera similar a las Preparaciones, Ejemplos y métodos obvios para los especialistas en la técnica o métodos modificados de los mismos.

Ejemplo 29

N-{2-Bromo-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 30

- 10 N-{2-Bromo-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 31

N-{2-Bromo-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 32

N-{2-Bromo-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

- 15 Ejemplo 33

N-{2-Bromo-5-[(ciclopropilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-dimetil-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 34

N-[5-(Anilino)carbonil]-2-bromofenil]-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 35

- 20 N-[5-(Anilino)carbonil]-2-bromofenil]-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 36

N-[5-(Anilino)carbonil]-2-bromofenil]-1-(2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 37

N-[5-(Anilino)carbonil]-2-clorofenil]-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

- 25 Ejemplo 38

N-[5-(Anilino)carbonil]-2-clorofenil]-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 39

N-[5-(Anilino)carbonil]-2-clorofenil]-1-(2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 40

- 30 N-[5-(Anilino)carbonil]-2-metilfenil]-1-(2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 41

N-(2-Bromo-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil)-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 42

N-{2-Bromo-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

- 35 Ejemplo 43

N-{2-Bromo-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil}-1-(2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 44

N-{2-Cloro-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil}-1-(2,6-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 45

N-{2-Cloro-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 46

N-{2-Cloro-5-[(ciclopropilcarbonil) amino]fenil}-1-(2,6-dimetilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

5 Ejemplo 47

N-{2-Bromo-5-[(1H-pirazol-3-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 48

N-{2-Bromo-5-[(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 49

10 N-{2-Bromo-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 50

N-{2-Bromo-5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridin-carboxamida

Ejemplo 51

15 N-{2-Bromo-5-[(metoxiamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 52

N-{2-Bromo-5-[(isoxazol-3-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 53

N-{2-Bromo-5-[(piridin-3-ilamino)carbonil]fenil}-1-(2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

20 Ejemplo 54

1-(2,6-Difluorofenil)-N-{2-metil-5-[(1H-pirazol-3-ilamino)carbonil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 55

1-(2,6-Difluorofenil)-N-{2-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-5-ilamino)carbonil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 56

25 1-(2,6-Difluorofenil)-N-{2-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)carbonil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 57

1-(2,6-Difluorofenil)-N-{2-metil-5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamino)carbonil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxa-mida

Ejemplo 58

30 1-(2,6-Difluorofenil)-N-{5-[(metoxiamino)carbonil]-2-metilfenil}-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

Ejemplo 59

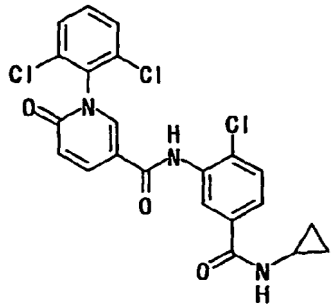
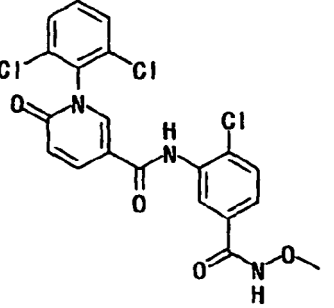
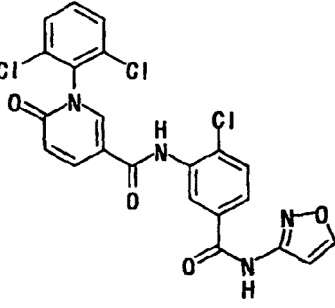
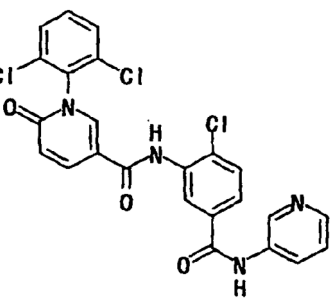
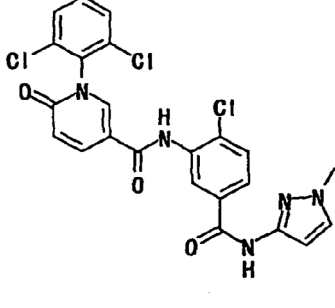
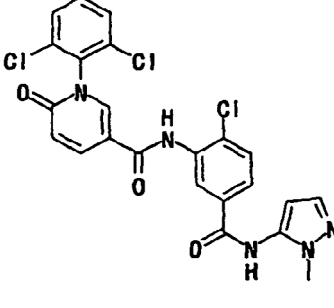
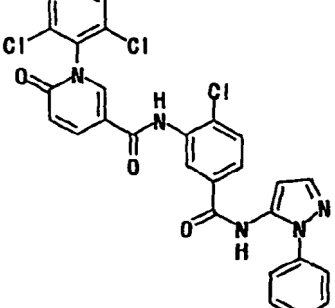
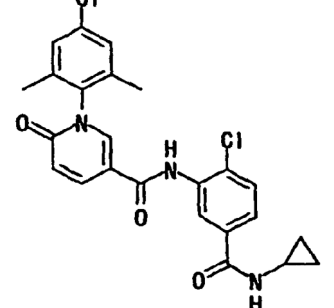
1-(2,6-Difluorofenil)-N-(5-[(isoxazol-3-ilamino)carbonil]-2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

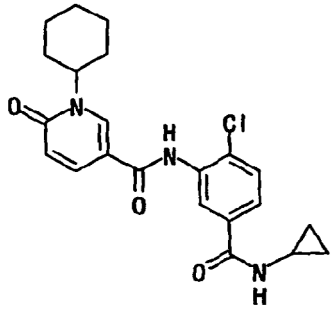
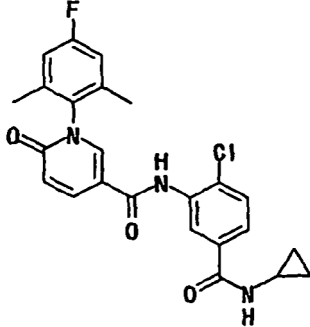
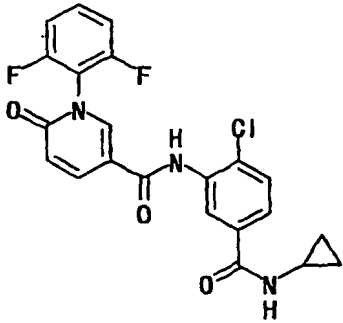
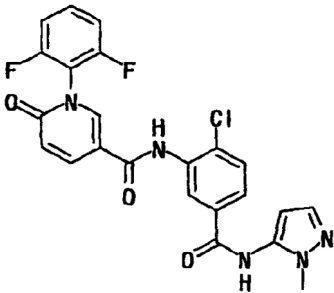
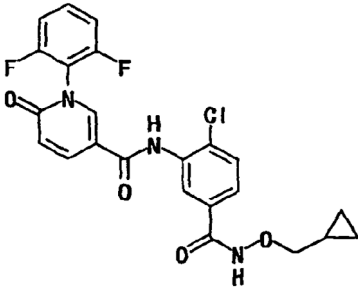
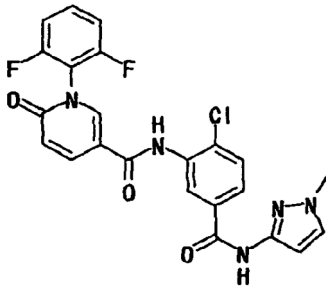
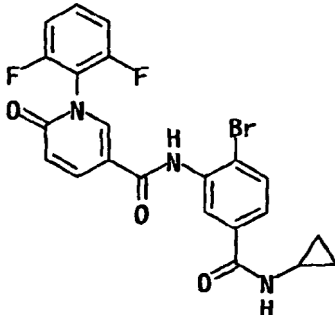
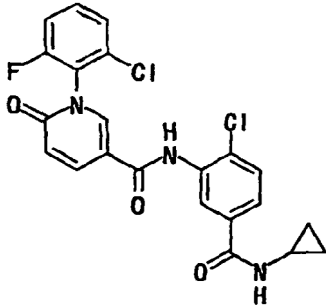
Ejemplo 60

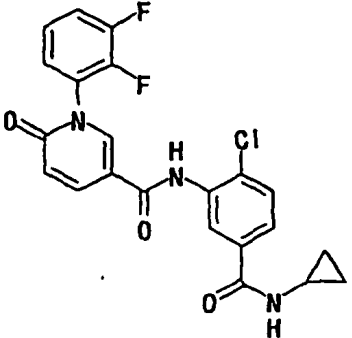
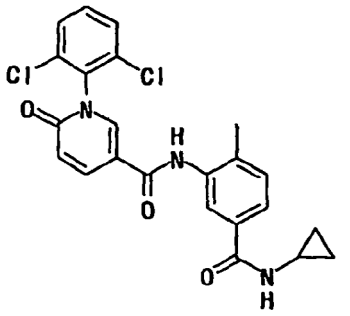
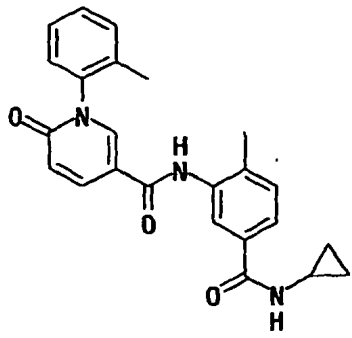
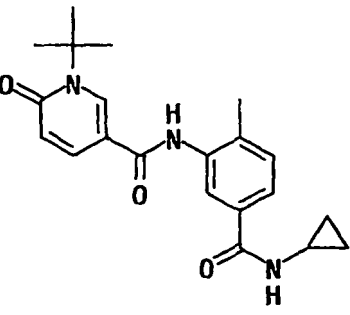
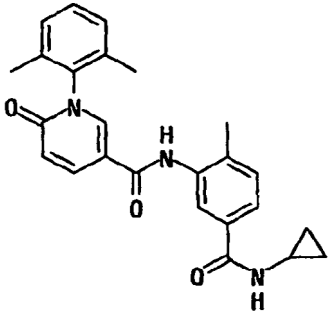
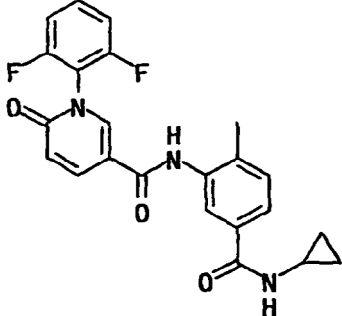
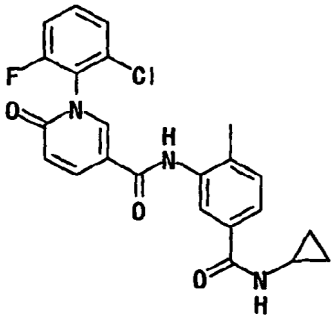
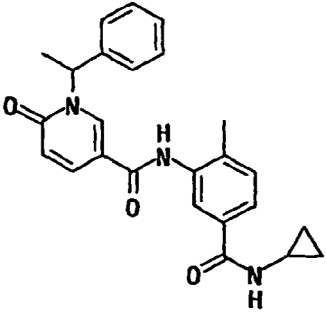
1-(2,6-Difluorofenil)-N-{2-metil-5-[(piridin-3-ilamino)carbonil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxamida

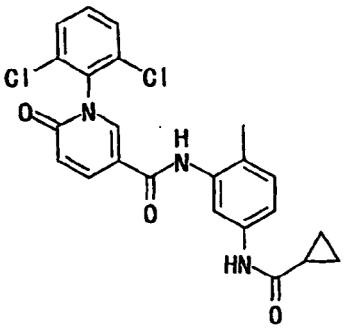
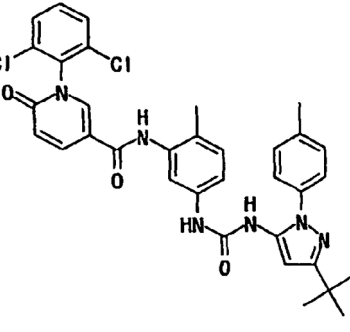
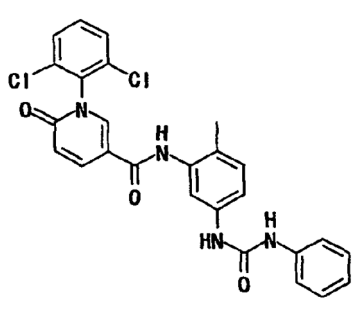
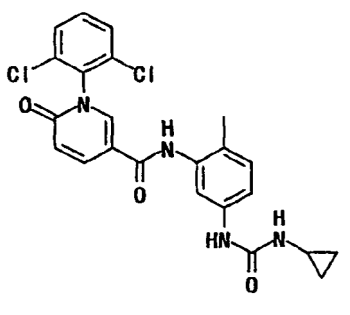
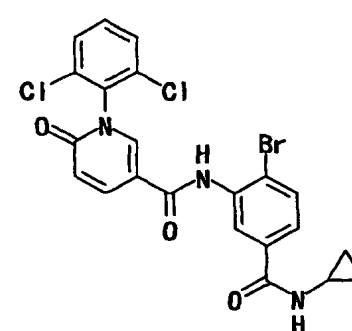
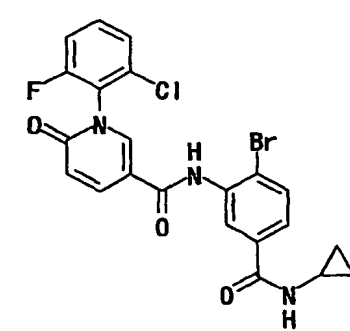
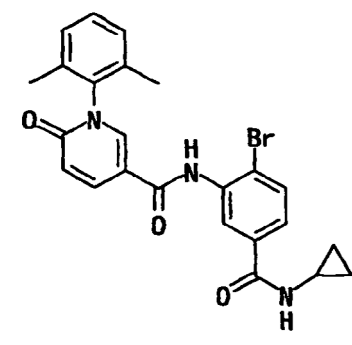
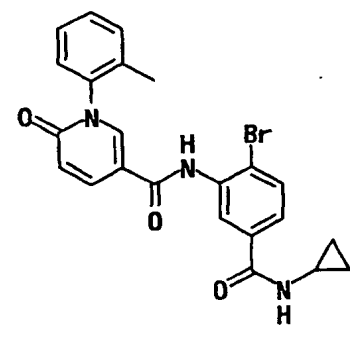
35 Los compuestos de la presente invención están enumerados en las siguientes tablas.

No. : número de Ejemplo

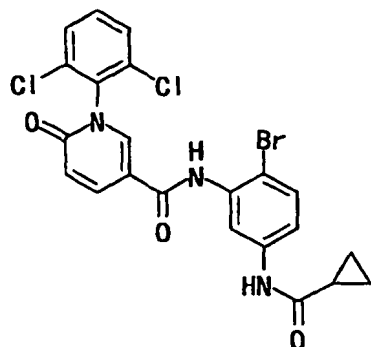
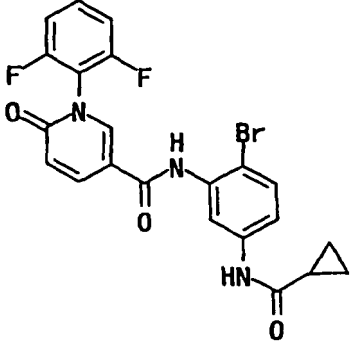
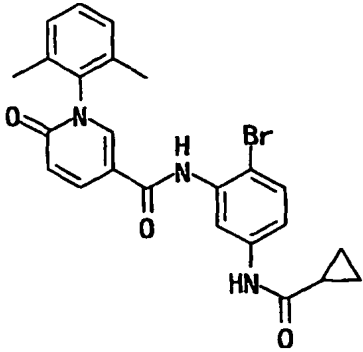
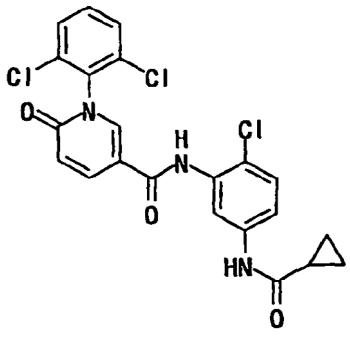
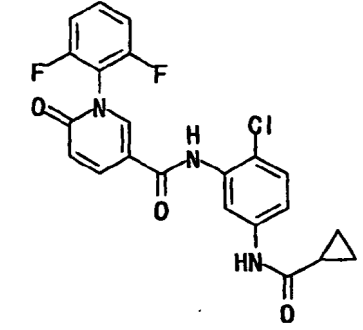
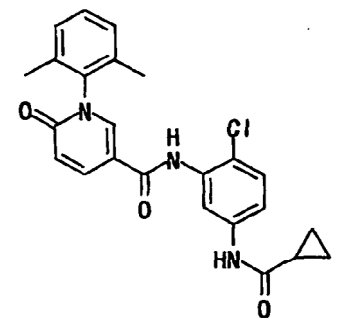
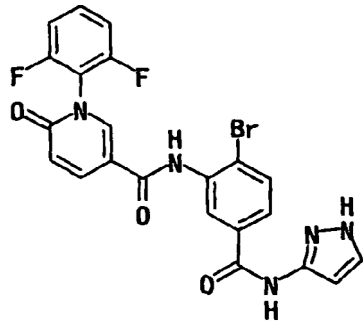
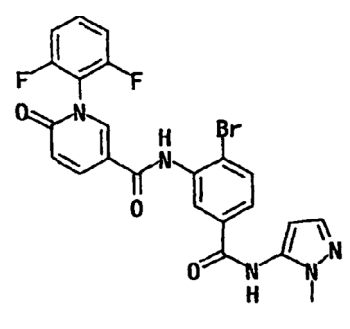
No.	Estructura	No.	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

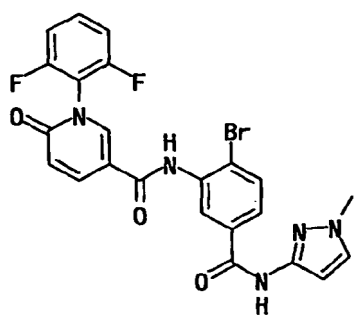
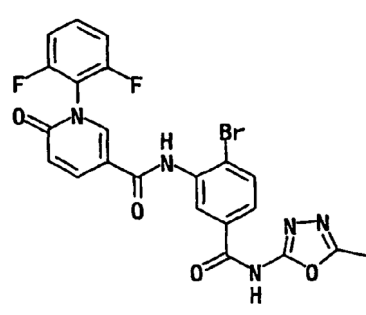
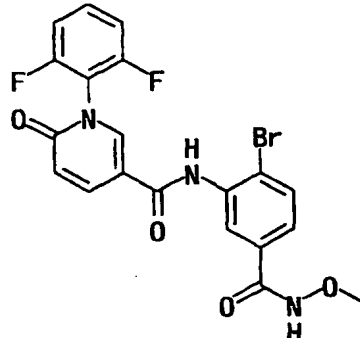
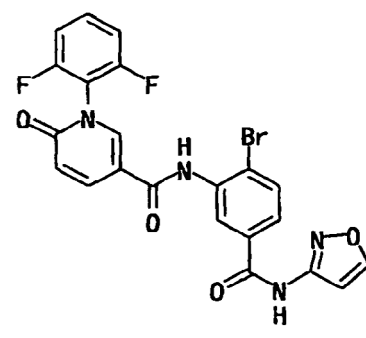
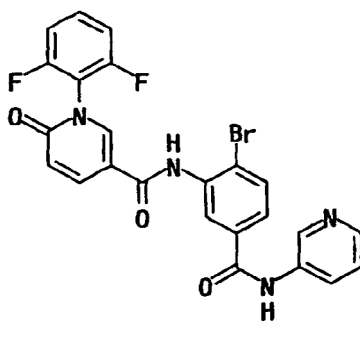
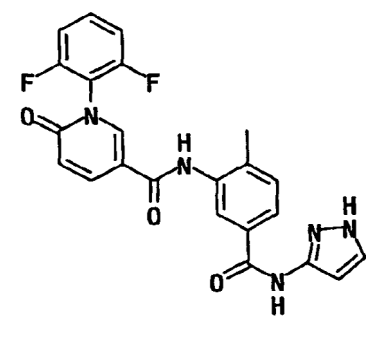
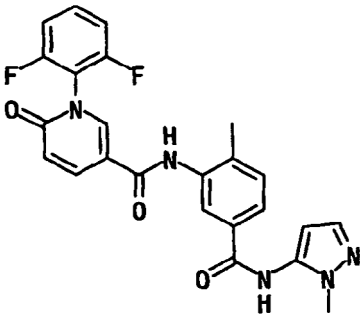
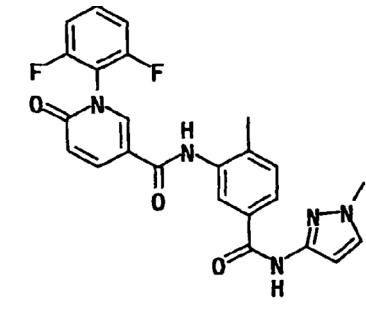
No.	Estructura	No.	Estructura
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

No.	Estructura	No.	Estructura
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

No.	Estructura	No.	Estructura
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

No.	Estructura	No.	Estructura
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

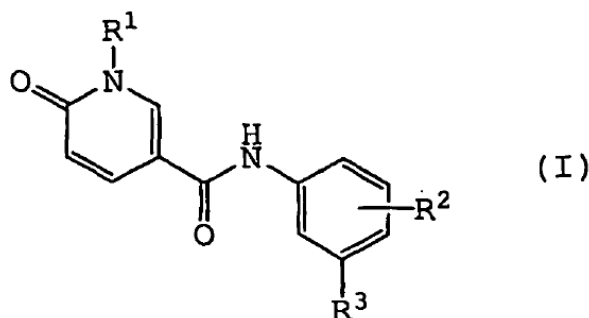
No.	Estructura	No.	Estructura
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

No.	Estructura	No.	Estructura
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

No.	Estructura	No.	Estructura
57	<chem>Cc1cc(C(=O)Nc2cc(C)c(C2=O)c3cc(C)cc3)c(C(=O)Nc4cc(C)c(C2=O)c5cc(C)cc5)n4</chem>	58	<chem>Cc1cc(C(=O)Nc2cc(C)c(C2=O)c3cc(C)cc3)c(C(=O)Nc4cc(C)c(C2=O)c5cc(C)cc5)n4</chem>
59	<chem>Cc1cc(C(=O)Nc2cc(C)c(C2=O)c3cc(C)cc3)c(C(=O)Nc4cc(C)c(C2=O)c5cc(C)cc5)n4</chem>	60	<chem>Cc1cc(C(=O)Nc2cc(C)c(C2=O)c3cc(C)cc3)c(C(=O)Nc4cc(C)c(C2=O)c5cc(C)cc5)n4</chem>

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



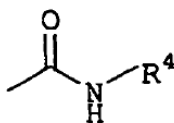
en donde

5 R^1 es alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ó arilo(C₆₋₁₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en átomo de halógeno, alquilo(C₁₋₆), arilo(C₆₋₁₆), alcoxi(C₁₋₆), hidroxí, ciano, alquil(C₁₋₆)-amino y cicloalquilo(C₃₋₇);

R^2 es átomo de halógeno, alquilo(C₁₋₆), halo-alquilo(C₁₋₆) ó alcoxi(C₁₋₆); y

R^3 es

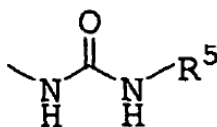
10 (1) un grupo representado por la fórmula:



en donde

15 R^4 es alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), anillo hetero aromático de 5 a 14 miembros, anillo hetero no aromático de 5 a 14 miembros o arilo(C₆₋₁₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo(C₆₋₁₆), alquil(C₁₋₆)-amino, halo-alquilo(C₁₋₆), átomo de halógeno, y anillo hetero no aromático de 5 a 14 miembros;

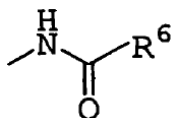
(2) un grupo representado por la fórmula:



en donde

20 R^5 es alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo(C₆₋₁₆), anillo hetero aromático de 5 a 14 miembros, o anillo hetero no aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo(C₆₋₁₆) que está opcionalmente sustituido con alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-amino, halo-alquilo(C₁₋₆), átomo de halógeno, y anillo hetero no aromático de 5 a 14 miembros;

25 (3) un grupo representado por la fórmula:



en donde

30 R^6 es alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo(C₆₋₁₆), o anillo hetero no aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo(C₆₋₁₆), alquil(C₁₋₆)-amino, halo-alquilo(C₁₋₆), átomo de halógeno, y anillo

hetero no aromático de 5 a 14 miembros; o bien

(4) un grupo seleccionado de átomo de halógeno, carboxi, hidroxí y alcoxi(C₁₋₆), o una de sus sales.

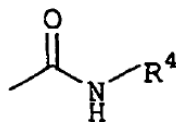
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

5 R¹ es alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) ó arilo(C₆₋₁₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo consistente en átomo de halógeno, alquilo(C₁₋₆), arilo(C₆₋₁₆), alcoxi(C₁₋₆), hidroxí, ciano, alquil(C₁₋₆)-amino y cicloalquilo(C₃₋₇);

R² es átomo de halógeno o alquilo(C₁₋₆); y

R³ es

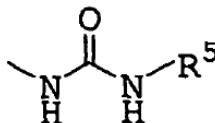
(1) un grupo representado por la fórmula:



en donde

15 R⁴ es alcoxi(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), anillo hetero aromático de 5 a 14 miembros o arilo(C₆₋₁₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo(C₆₋₁₆), alquil(C₁₋₆)-amino, halo-alquilo(C₁₋₆), átomo de halógeno, y anillo hetero no aromático de 5 a 14 miembros;

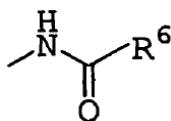
(2) un grupo representado por la fórmula:



en donde

25 R⁵ es cicloalquilo(C₃₋₇), arilo(C₆₋₁₆) o anillo hetero aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo(C₆₋₁₆) que está opcionalmente sustituido con alquilo(C₁₋₆), alquil(C₁₋₆)-amino, halo-alquilo(C₁₋₆), átomo de halógeno, y anillo hetero no aromático de 5 a 14 miembros; o bien

(3) un grupo representado por la fórmula:



en donde

R⁶ es cicloalquilo(C₃₋₇), arilo(C₆₋₁₆), que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), arilo(C₆₋₁₆), alquil(C₁₋₆)-amino, halo-alquilo(C₁₋₆), átomo de halógeno, y anillo hetero no aromático de 5 a 14 miembros, o una de sus sales.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en donde

35 R¹ es

(1) alquilo(C₁₋₆) opcionalmente sustituido con un arilo(C₆₋₁₆),

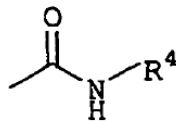
(2) cicloalquilo(C₃₋₇), o bien

(3) arilo(C₆₋₁₆) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de átomo de halógeno, alquilo(C₁₋₆) y arilo(C₆₋₁₆);

R² es átomo de halógeno o alquilo(C₁₋₆), y

R³ es

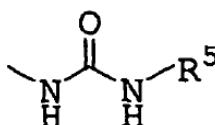
(1) un grupo representado por la fórmula:



en donde

5 R^4 es alcoxi(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇), anillo hetero aromático de 5 a 14 miembros o arilo(C₆₋₁₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₇) y arilo(C₆₋₁₆);

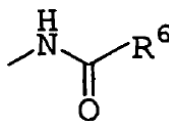
(2) un grupo representado por la fórmula:



en donde

10 R^5 es cicloalquilo(C₃₋₇), arilo(C₆₋₁₆) o anillo hetero aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo(C₁₋₆) y arilo(C₆₋₁₆) que está opcionalmente sustituido con alquilo(C₁₋₆), o bien

(3) un grupo representado por la fórmula:



15 en donde

R^6 es cicloalquilo(C₃₋₇), o una de sus sales.

4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, que está destinada a la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo consistente en dolor, artritis reumatoide, otras afecciones asociadas con inflamación, enfermedad de Crohn, enfermedad abdominal inflamatoria y psoriasis.

25 6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo consistente en dolor, artritis reumatoide, otras afecciones asociadas con inflamación, enfermedad de Crohn, enfermedad abdominal inflamatoria y psoriasis, que consiste en administrar una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un mamífero que lo necesite.

30 7. Uso del compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la producción de una composición farmacéutica destinada a la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo consistente en dolor, artritis reumatoide, otras afecciones asociadas con inflamación, enfermedad de Crohn, enfermedad abdominal inflamatoria y psoriasis.