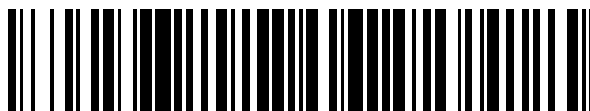


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 465**

51 Int. Cl.:

C07D 211/86 (2006.01)

C07D 241/08 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2004 E 04775438 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 1663973**

54 Título: **Derivados de 2-piridona como inhibidores de elastasa de neutrófilos y su uso**

30 Prioridad:

18.09.2003 SE 0302486

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.03.2014

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**ANDERSSON, MARJANA;
HANSEN, PETER;
LÖNN, HANS;
NIKITIDIS, ANTONIOS y
SJÖLIN, PETTER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 448 465 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-piridona como inhibidores de elastasa de neutrófilos y su uso

Campo de la invención

5 Esta invención se relaciona con nuevos derivados de 2-piridona, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden, y su uso en terapias.

Antecedentes de la invención

10 Las elastasas son posiblemente las enzimas más destructivas en el cuerpo, que tienen la capacidad de degradar virtualmente todos los componentes del tejido conjuntivo. La degradación proteolítica no controlada por elastasas ha sido implicada en un número de condiciones patológicas. La elastasa de los neutrófilos humana (hNE), un miembro de la superfamilia de quimotripsina de serina proteasas es una enzima de 33-KDa almacenada en los gránulos azurofílicos de los neutrófilos. En los neutrófilos, la concentración de NE excedió los 5 mM y su cantidad celular total se ha estimada en hasta 3 pg. Tras la activación, la NE se libera rápidamente de los gránulos en el espacio extracelular con alguna porción restante unida a la membrana plasmática de los neutrófilos (Véase Kawabat *et al.* 2002, *Eur. J. Pharmacol.* 451, 1-10). La principal función fisiológica intracelular de NE es la degradación de moléculas orgánicas extrañas fagocitadas por los neutrófilos, mientras que el principal objetivo para la elastasa extracelular es la elastina (Janoff y Scherer, 1968, *J. Exp. Med.* 128, 1137-1155). La NE es única, si se compara con otras proteasas (por ejemplo, la proteinasa 3) en que tiene la capacidad de degradar casi toda la matriz extracelular y proteínas del plasma claves (Véase Kawabat *et al.*, 2002, *Eur. J. Pharmacol.* 451, 1-10). Ésta degrada una amplia variedad de proteínas de matriz extracelulares tales como la elastina, colágenos tipo 3 y tipo 4, laminina, fibronectina, citoquinas, etc. (Ohbayashi, H., 2002, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 11, 965-980). La NE es un mediador común principal de muchos cambios patológicos vistos en enfermedades pulmonares crónicas incluyendo daños epiteliales (Stockley, R.A. 1994, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 150, 109-113).

25 El papel destructivo de la NE se solidificó hace casi 40 años cuando Laurell y Eriksson publicaron una asociación de la obstrucción crónica de la vías respiratorias y enfisema con la deficiencia de α_1 -antitripsina en suero (Laurell y Eriksson, 1963, *Scand. J. Clin. Invest.* 15, 132-140). Consecuentemente fue determinado que la α_1 -antitripsina es el inhibidor endógeno más importante de la NE humana. El desequilibrio entre la NE humana y la antiproteasa endógena se cree que causa un exceso de la NE humana en tejidos pulmonares lo que se considera como un factor patogénico principal en las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD). El exceso de NE humana muestra un perfil destructivo prominente y toma parte activamente en la destrucción de las estructuras pulmonares normales, seguido por el agrandamiento irreversible de las vías respiratorias, como se ve principalmente en los enfisemas. Hay un aumento en la incorporación de neutrófilos en los pulmones el cual está asociado con el aumento de la carga de elastasa pulmonar y el enfisema en ratones deficientes del inhibidor de α_1 -proteinasa (Cavarra *et al.*, 1996, *Lab. Invest.* 75, 273-280). Los individuos con altos niveles del complejo del inhibidor de NE- α_1 proteasa en el fluido del lavado bronqueoalveolar muestran una disminución significativamente acelerada en las funciones pulmonares comparado con aquellos con niveles menores (Betsuyaku *et al.* 2000, *Respiration*, 67, 261-267). La instilación de NE humana a través de la tráquea en ratas causa hemorragias pulmonares, acumulación de neutrófilos durante la fase aguda y cambios enfisematosos durante la fase crónica (Karaki *et al.*, 2002, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 166, 496-500). Los estudios han mostrado que la fase aguda del enfisema pulmonar y de la hemorragia pulmonar causada por NE en hámsteres puede ser inhibida por pre-tratamiento con inhibidores de NE (Fujie *et al.*, 1999, *Inflamm. Res.* 48, 160-167).

45 La inflamación de las vías respiratorias predominante de neutrófilos y la obstrucción mucosa de las vías respiratorias son las características patológicas principales de la COPD, incluyendo la fibrosis quística y la bronquitis crónica. La NE impide la producción de mucina, conduciendo a una obstrucción mucosa de las vías respiratorias. Se ha publicado que la NE aumenta la expresión del gen de mucina respiratorio principal, MUC5AC (Fischer, B.M & Voynow, 2002, *Am. J. Respir. Cell Biol.*, 26, 447-452). La administración con aerosol de NE a cobayas produce un daño epitelial extensivo a los 20 minutos del contacto (Suzuki *et al.*, 1996, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 153, 1405-1411). Además la NE reduce la frecuencia del batido ciliar del epitelio respiratorio humano *in vitro* (Smallman *et al.*, 1984, *Thorax*, 39, 663-667) lo cual es consistente con el menor aclaramiento mucociliar que es observado en pacientes con COPD (Currie *et al.*, 1984, *Thorax*, 42, 126-130). La instilación de NE en las vías respiratorias conduce a hiperplasia de glándula mucosa en hámsteres (Lucey *et al.*, 1985, *Am. Resp. Crit. Care Med.*, 132, 362-366). Un papel para la NE está también implicado en la hipersecreción mucosa en el asma. En un modelo de asma agudo de cobaya sensibilizado con alérgenos, un inhibidor de NE previno la desgranulación de mastocitos y la hipersecreción mucosa (Nadel *et al.*, 1999, *Eur. Resp. J.*, 13, 190-196).

55 También se ha demostrado que la NE está implicada en la patogénesis de la fibrosis pulmonar. NE: el complejo inhibidor de α_1 -protenasa aumenta en el suero de pacientes con fibrosis pulmonar, lo cual se correlaciona con los parámetros clínicos en estos pacientes (Yamanouchi *et al.*, 1998, *Eur. Resp. J.* 11, 120-125). En un modelo murino de fibrosis pulmonar humana, un inhibidor de NE redujo la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Taooka *et al.*,

1997, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 156, 260-265). Además los investigadores han mostrado que los ratones deficientes de NE son resistentes a la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Dunsmore *et al.*, 2001, *Chest*, 120, 35S-36S). El nivel de NE en plasma fue encontrado que se eleva en pacientes que progresaban a ARDS implicando la importancia de NE en la patogénesis inicial de la enfermedad ARDS. (Donnelly *et al.*, 1995, *Am. J. Res. Crit. Care Med.*, 151, 428-1433). Las antiproteasas y NE complejadas con antiproteasa aumentan en el área del cáncer de pulmón (Marchandise *et al.*, 1989, *Eur. Resp. J.* 2, 623-629). Los recientes estudios han mostrado que el polimorfismo en la región promotora del gen de NE está asociado con el desarrollo del cáncer de pulmón (Taniguchi *et al.*, 2002, *Clin. Cancer Res.*, 8, 1115-1120).

El daño pulmonar agudo causado por endotoxina en animales experimentales está asociado con elevados niveles de NE (Kawabata, *et al.*, 1999, *Am. J. Resp. Crit. Care*, 161, 2013-2018). La inflamación pulmonar aguda causada por inyección intratraqueal de lipopolisacáridos en ratones se ha visto que muestra una elevada actividad de NE en el fluido del lavado bronqueoalveolar el cual se inhibe significativamente por un inhibidor de NE (Fujie *et al.*, 1999, *Eur. J. Pharmacol.*, 374, 117-125; Yasui, *et al.*, 1995, *Eur. Resp. J.*, 8, 1293-1299). La NE también juega un papel importante en el aumento inducido por neutrófilos de permeabilidad microvascular pulmonar observada en un modelo de daño pulmonar agudo causado por el factor α de necrosis tumoral (TNF α) y forbol miristato acetato (PMA) en pulmones de conejo perfusionados aislados (Miyazaki *et al.*, 1998, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157, 89-94).

También se ha sugerido un papel para la NE en el engrosamiento de la pared vascular pulmonar inducido por monocrotalina e hipertrofia cardíaca (Molteni *et al.*, 1989, *Biochemical Pharmacol.* 38, 2411-2419). El inhibidor de serina elastasa invierte la hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina y la remodelación en las arterias pulmonares de rata (Cowan *et al.*, 2000, *Nature Medicine*, 6, 698-702). Estudios recientes han demostrado que la serina elastasa, es decir, la NE o elastasa vascular son importantes en la muscularización inducida por el humo de los cigarrillos de las arterias pulmonares pequeñas en cobayas (Wright *et al.*, 2002, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 166, 954-960).

La NE juega un papel fundamental en el daño isquémico cerebral experimental (Shimakura *et al.*, 2000, *Brain Research*, 858, 55-60), daño pulmonar por isquemia-reperusión (Kishima *et al.*, 1998, *Ann. Thorac. Surg.* 65, 913-918) e isquemia miocárdica en el corazón de rata (Tiefenbacher *et al.*, 1997, *Eur. J. fisiol.*, 433, 563-570). Los niveles de NE humanos en plasma aumentan significativamente por encima de lo normal en enfermedades inflamatorias del intestino, por ejemplo, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa (Adeyemi *et al.*, 1985, *Gut*, 26, 1306-1311). Además también se ha asumido que la NE está implicada en la patogénesis de la artritis reumatoide (Adeyemi *et al.*, 1986, *Rheumatol. Int.*, 6, 57). El desarrollo de la artritis inducida por colágeno en ratones es suprimido por un inhibidor de NE (Kakimoto *et al.*, 1995, *Cellular Immunol.* 165, 26-32).

Por eso, se conoce a la NE humana como una de las serina proteasas más destructivas y ha sido implicada en varias enfermedades inflamatorias. El importante inhibidor endógeno de la NE humana es la α_1 -antitripsina. Se cree que el desequilibrio entre la NE humana y la antiproteasa dan lugar a un exceso de la NE humana que resulta en la destrucción de tejido no controlado. El equilibrio entre proteasa/ antiproteasa puede ser alterado por una menor disponibilidad de la α_1 -antitripsina tanto a través de la desactivación por oxidantes tales como el humo de los cigarrillos, o como resultado de la incapacidad genética de producir suficientes niveles en suero. La NE humana ha sido implicada en la promoción o la exacerbación de una cantidad de enfermedades tales como enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), daño por reperusión e isquemia, artritis reumatoide e hipertensión pulmonar.

La WO 02/053543 divulga derivados de piridona que tienen afinidad con el receptor canabinoide tipo 2.

La EP 1 357 111 divulga ciertos compuestos de piridona, los cuales se describen como teniendo una afinidad por el receptor canabinoide tipo 2-

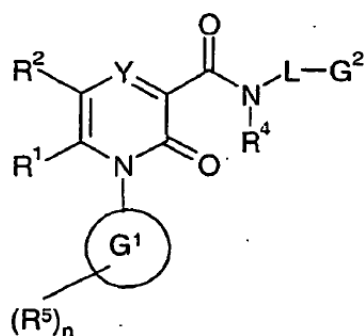
La US 5.521.179 divulga ciertos compuestos de 2-piridona los cuales se describen como inhibidores de la elastasa de neutrófilos.

La GB 2 383 326 divulga ciertos derivados de 1,4-dihidro-1,4-difenilpiridina los cuales son descritos como teniendo utilidad en el tratamiento de condiciones inflamatorias agudas y crónicas, especialmente enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

La presente invención divulga nuevos derivados 2-piridona que son inhibidores de la elastasa de neutrófilos humana y serina proteasas homólogas de tales como proteinasa 3 y elastasa pancreática, y que son por lo tanto útiles en terapia.

Descripción de la invención

La presente invención provee un compuesto de fórmula (I)



en donde:

Y representa CR³ o N;

R¹ representa H o alquilo C1 a 6;

5 R² representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, halógeno, alquilo C1 a 6, alcoxi C1 a 6, NR⁵⁸COR⁵⁰, COOR⁵¹, COR⁵², CONR⁵³R⁵⁴ y NR⁴⁷R⁴⁸; estando dicho alquilo sustituido opcionalmente además por OH, alcoxi C1 a 6, CN o CO₂R⁴⁹;

10 R⁴⁷ y R⁴⁸ representan independientemente H, alquilo C1 a 6 o alcanilo C2 a 6;

R³ representa H o F;

G¹ representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N;

15 R⁵ representa H, halógeno, alquilo C1 a 6, CN, alcoxi C1 a 6, NO₂, NR¹⁴R¹⁵, alquilo C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F o alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F;

R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente H o alquilo C1 a 3; estando dicho alquilo sustituido opcionalmente además por uno o más átomos de F;

n representa un entero 1, 2 o 3 y cuando n representa 2 o 3, cada grupo R⁵ se selecciona independientemente;

R⁴ representa H o alquilo C1 a 6; estando dicho alquilo sustituido opcionalmente además por OH o alcoxi C1 a 6;

20 o R⁴ y L se unen juntos tal que el grupo -NR⁴L representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹⁶;

L representa un enlace, O, S (O)_p, NR²⁹ o alquilo C1 a 6; incorporando dicho alquilo opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S y NR¹⁶, y dicho alquilo está sustituido opcionalmente además por OH o OMe;

G² representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de:

25 i) fenilo o fenoxi,

ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N,

iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o

30 iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de O, S(O)_p y NR¹⁷ e incorporando además opcionalmente un grupo carbonilo; o

G² representa un sistema de anillo bicíclico en el que cada uno de los dos anillos es independientemente seleccionado de:

i) fenilo,

ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N,

iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o

5 iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de O, S(O)_p y NR¹⁷ e incorporando además opcionalmente un grupo carbonilo;

y los dos anillos se fusionan juntos, o se unen directamente juntos o se separan mediante un grupo enlazante seleccionado de O, S(O)_q o CH₂,

10 siendo dicho sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido además por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de CN, OH, alquilo C1 a 6, alcoxi C1 a 6, halógeno, NR¹⁸R¹⁹, NO₂, OSO₂R³⁸, CO₂R²⁰, C(=NH)NH₂, C(O)NR²¹R²², C(S)NR²³R²⁴, SC(=NH)NH₂, NR³¹C(=NH)NH₂, S(O)_sR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F y alquilo C1 a 3 sustituido por SO₂R³⁹, NR⁵⁶R⁵⁷ o por uno o más átomos de F;

o

15 cuando L no representa un enlace, G² puede también representar H;

En cada ocurrencia, p, q, s y t representan independientemente un número entero 0, 1 ó 2;

R¹⁸ y R¹⁹ representan independientemente H, alquilo C1 a 6, formilo, alcanilo C2 a 6, S(O)_tR³² o SO₂NR³³R³⁴, siendo dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido además por halógeno, CN, alcoxi C1 a 4 o CONR⁴¹R⁴²;

20 R²⁵ representa H, alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6; siendo dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, CONR³⁵R³⁶, CO₂R³⁷, OCOR⁴⁰, cicloalquilo C3 a 6, un anillo heterocíclico saturado C4 a 7 que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de O, S(O)_p y NR⁴³ y fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N; siendo dicho anillo aromático opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, 25 alquilo C1 a 4, alcoxi C1 a 4, OH, CONR⁴⁴R⁴⁵, CO₂R⁴⁶, S(O)_sR⁵⁵ y NHCOCH₃;

R³² representa H, alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6;

R¹⁶, R¹⁷, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³¹, R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, y R⁵⁸ representan independientemente H o alquilo C1 a 6;

y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas enantioméricas y/o tautoméricas. Se sobrentiende que todos los enantiómeros, diastereómeros, racematos, tautómeros y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la invención.

35 A menos que se indique otra cosa, el término "alquilo C1 a 6" citado aquí significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo y hexilo. Los términos "alquilo C1 a 3" y "alquilo C1 a 4" se deben interpretar de forma análoga.

Los ejemplos de "alquilo C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F" incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, pentafluoroetilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

40 A menos que se indique otra cosa, el término "alcoxi C1 a 6" citado aquí significa un sustituyente de oxígeno unido a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi y s-butoxi. Los términos "alcoxi C1 a 3" y "alcoxi C1 a 4" se deben interpretar de forma análoga.

Los ejemplos de "alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F" incluyen fluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi.

45 A menos que se indique otra cosa, el término "alcanoilo C2 a 6" citado aquí significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono unido a la molécula a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen acetilo, propionilo y pivaloilo.

A menos que se indique otra cosa, el término "halógeno" citado aquí significa flúor, cloro, bromo y yodo.

5 Los ejemplos de un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N incluyen furano, tiofeno, pirrol, oxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, isoxazol, imidazol, pirazol, tiazol, triazol, tiadiazol, piridina, pirimidina, pirazina y tetrazol. Los ejemplos de un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N incluyen furano, tiofeno, pirrol, oxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, isoxazol, imidazol, pirazol, tiazol, triazol, tiadiazol, piridina, pirimidina y pirazina.

10 A menos que se indique otra cosa, la expresión "cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado" citado aquí significa un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros no aromático incorporando opcionalmente uno o más dobles enlaces. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. La término "anillo cicloalquilo de cinco o seis miembros saturado o parcialmente insaturado" se debe interpretar de forma análoga.

15 A menos que se indique otra cosa, el término "anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de O, S(O)_p y NR¹⁷ e incorporando además opcionalmente un grupo carbonilo" citado aquí significa un anillo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros incorporando opcionalmente uno o más dobles enlaces e incorporando opcionalmente un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen tetrahidrofurano, tiolano 1,1-dióxido, tetrahidropirano, 4-oxo-4H-pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, dihidro-oxazol, dihidropirazol, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina, perhidroazepina, pirrolidona y piperidona. El término "anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de cinco o seis miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y NR¹³" se debe interpretar de forma análoga.

20 Los ejemplos de un "anillo azacíclico de 5 a 7 miembros incorporando opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹⁶" incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y piperazina.

25 En la definición de L, "alquilo C1 a 6; incorporando dicho alquilo opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S y NR¹⁶" abarca una disposición de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en el que cualquiera de los dos átomos de carbono están opcionalmente separados por O, S o NR¹⁶. La definición así incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, hexametileno, etiletileno, -CH₂CH₂O-CH₂-, -CH₂CH₂O-CH₂-CH₂-, -CH₂CH₂S- y -CH₂CH₂NR¹⁶-.

30 Los ejemplos de sistemas de anillo bicíclico en el que los dos anillos se fusionan juntos, o se unen directamente juntos o se separan mediante un grupo enlazante seleccionado de O, S(O)_q o CH₂ incluyen bifenilo, tienilfenilo, pirazolilfenilo, fenoxifenilo, fenilciclopropilo, naftilo, indanilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, isoquinolilo, cromanilo, indenilo, quinazolilo, quinoxalilo, cromanilo, isocromanilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, quinuclidilo, tetrahidronaftilo, dihidrobenzofuranilo, morfolina-4-ilfenilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxinilo y 3,4-dihidro-isocromenilo.

En una realización, Y en la fórmula (I) representa CR³. En otra realización, Y representa N.

35 En una realización, R¹ en la fórmula (I) representa alquilo C1 a 6. En otra realización, R¹ representa CH₃.

40 En una realización, R² en la fórmula (I) representa fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, R² en la fórmula (I) representa un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. En otra realización, R² en la fórmula (I) representa un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. En otra realización, R² en la fórmula (I) representa un anillo heteroaromático de cinco miembros opcionalmente sustituido que contiene 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. En otra realización, R² en la fórmula (I) representa furano opcionalmente sustituido, piridina, pirimidina, pirrol, tiofeno, tiazol, isoxazol, oxadiazol o tiadiazol. En otra realización, R² en la fórmula (I) representa isoxazol opcionalmente sustituido.

45 En una realización, R³ en la fórmula (I) representa H.

En una realización, G¹ en la fórmula (I) representa fenilo o piridilo. En otra realización, G¹ en la fórmula (I) representa fenilo.

En una realización, R⁵ en la fórmula (I) representa halógeno, alquilo C1 a 6, CN o alquilo C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F. En otra realización, R⁵ en la fórmula (I) representa Cl, CH₃, CN o CF₃.

50 En una realización, n representa el entero 1.

En otra realización, G¹ en la fórmula (I) representa fenilo, R⁵ representa CF₃ y n representa el entero 1.

En una realización, R⁴ representa H.

En una realización, L representa alquilo C1 a 6. En otra realización, L representa -CH₂-. En otra realización, L representa NR²⁹ y R²⁹ representa H.

En una realización, G² representa un sistema de anillo monocíclico opcionalmente sustituido seleccionado de:

- 5 i) fenilo,
- ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- 10 iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de O, S(O)_p y NR¹⁷ e incorporando además opcionalmente un grupo carbonilo.

En otra realización, G² representa fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización, G² representa fenilo sustituido por OSO₂R³⁸, S(O)_sR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, NR¹⁸R¹⁹ (en donde al menos uno de R¹⁸ y R¹⁹ representa S(O)_tR³² o SO₂NR³³R³⁴) o alquilo C1 a 3 sustituido por SO₂R³⁹. En otra realización, G² representa fenilo sustituido por S(O)_sR²⁵ y R²⁵ representa alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6 y s representa el entero 2.

- 15 En otra realización, G² representa un sistema de anillo bicíclico opcionalmente sustituido en el que cada uno de los dos anillos es independientemente seleccionado de:

- i) fenilo,
- ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N,
- 20 iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de O, S(O)_p y NR¹⁷ e incorporando además opcionalmente un grupo carbonilo;
- y los dos anillos se fusionan juntos, o se unen directamente juntos o se separan mediante un grupo enlazante seleccionado de O, S(O)_q o CH₂.

- 25 En una realización, Y en la fórmula (I) representa CR³ y R³ representa H; R¹ representa alquilo C1 a 6; R² un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, y N; G¹ representa fenilo; R⁵ representa halógeno, alquilo C1 a 6, CN o alquilo C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F; R⁴ representa H; L representa alquilo C1 a 6; y G² representa un sistema de anillo monocíclico opcionalmente sustituido seleccionado de:

- 30 i) fenilo,
- ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos
- 35 independientemente seleccionados de O, S(O)_p y NR¹⁷ e incorporando además opcionalmente un grupo carbonilo.

- En una realización, Y en la fórmula (I) representa CR³ y R³ representa H; R¹ representa alquilo C1 a 6; R² representa un anillo heteroaromático de cinco miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; G¹ representa fenilo; R⁵ representa halógeno, alquilo C1 a 6, CN o alquilo C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F; R⁴ representa H; L representa alquilo C1 a 6; y G² representa fenilo sustituido por OSO₂R³⁸, S(O)_sR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, NR¹⁸R¹⁹ (en donde al menos uno de R¹⁸ y R¹⁹ representa S(O)_tR³² o SO₂NR³³R³⁴) o alquilo C1 a 3 sustituido por SO₂R³⁹.
- 40

- En una realización, Y en la fórmula (I) representa CR³ y R³ representa H; R¹ representa metilo; R² representa un anillo heteroaromático de cinco miembros opcionalmente sustituido que contiene 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; G¹ representa fenilo; R⁵ representa Cl, CH₃, CN o CF₃; R⁴ representa H; L representa alquilo C1 a 6; y G² representa fenilo sustituido por OSO₂R³⁸, S(O)_sR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, NR¹⁸R¹⁹ (en donde al menos uno de R¹⁸ y R¹⁹ representa S(O)_tR³² o SO₂NR³³R³⁴) o alquilo C1 a 3 sustituido por SO₂R³⁹.
- 45

En una realización, Y en la fórmula (I) representa CR³ y R³ representa H; R¹ representa metilo; R² representa un anillo de isoxazol opcionalmente sustituido; G¹ representa fenilo; R⁵ representa Cl, CH₃, CN o CF₃; R⁴ representa H; L representa alquilo C1 a 3; y G² representa fenilo sustituido por OSO₂R³⁸, S(O)_sR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, NR¹⁸R¹⁹ (en donde al menos uno de R¹⁸ y R¹⁹ representan S(O)_sR³² o SO₂NR³³R³⁴) o alquilo C1 a 3 sustituido por SO₂R³⁹.

- 5 En una realización, Y en la fórmula (I) representa CR³ y R³ representa H; R¹ representa metilo; R² representa un anillo heteroaromático de cinco miembros opcionalmente sustituido que contiene 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; G¹ representa fenilo; R⁵ representa Cl, CH₃, CN o CF₃; R⁴ representa H; L representa alquilo C1 a 6; y G² representa fenilo sustituido por S(O)_sR²⁵ y R²⁵ representa alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6 y s representa el entero 2.
- 10 En una realización, Y en la fórmula (I) representa CR³ y R³ representa H; R¹ representa metilo; R² representa un anillo de isoxazol opcionalmente sustituido; G¹ representa fenilo; R⁵ representa Cl, CH₃, CN o CF₃; R⁴ representa H; L representa alquilo C1 a 3; y G² representa fenilo sustituido por S(O)_sR²⁵ y R²⁵ representa alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6 y s representa el entero 2.
- 15 En una realización, Y en la fórmula (I) representa CR³ o N; R¹ representa H o alquilo C1 a 6; R² representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, halógeno, alquilo C1 a 6, alcoxi C1 a 6, NCOR⁵⁰, COOR⁵¹, COR⁵², CONR⁵³R⁵⁴ y NR⁴⁷R⁴⁸; estando dicho alquilo sustituido opcionalmente además con OH, CN o CO₂R⁴⁹; R⁴⁷ y R⁴⁸ representan independientemente H, alquilo C1 a 6 o alcanilo C2 a 6; R³ representa H o F; G¹ representa fenilo o un
- 20 anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; R⁵ representa H, halógeno, alquilo C1 a 6, CN, alcoxi C1 a 6, NO₂, NR¹⁴R¹⁵, alquilo C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F o alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F; R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente H o alquilo C1 a 3; estando dicho alquilo sustituido opcionalmente además por uno o más átomos de F; n representa un entero 1, 2 ó 3 y cuando n representa 2 ó 3, cada grupo R⁵ se selecciona independientemente; R⁴ representa H o alquilo C1 a 6; estando dicho alquilo sustituido opcionalmente además por OH o alcoxi C1 a 6; o R⁴ y L están unidos entre sí de tal manera que el grupo -NR⁴L representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹⁶; L representa un enlace, O, NR²⁹ o alquilo C1 a 6; incorporando dicho alquilo opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S y NR¹⁶, y dicho alquilo está sustituido opcionalmente además por OH o OMe; G² representa un
- 25 sistema de anillo monocíclico seleccionado de:
- 30 i) fenilo o fenoxi,
- ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- 35 iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de O, S(O)_p y NR¹⁷ e incorporando además opcionalmente un grupo carbonilo; o
- G² representa un sistema de anillo bicíclico en el que cada uno de los dos anillos es independientemente seleccionado de:
- i) fenilo,
- 40 ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de O, S(O)_p y NR¹⁷ e incorporando además opcionalmente un grupo carbonilo;
- 45 G² representa un sistema de anillo bicíclico en el que cada uno de los dos anillos se selecciona independientemente de:
- i) fenilo,
- ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N,
- 50 iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o

iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, S (O)_p y NR¹⁷ y que incorpora opcionalmente además un grupo carbonilo;

5 y los dos anillos se fusionan ya sea juntos, o se unen directamente juntos o están separados por un grupo enlazante seleccionado de O, S(O)_q o CH₂; estando dicho sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido además por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, OH, alquilo C1 a 6, alcoxi C1 a 6, halógeno, NR¹⁸R¹⁹, NO₂, OSO₂R³⁸, CO₂R²⁰, C(=NH)NH₂, C(O)NR²¹R²², C(S)NR²³R²⁴, SC(=NH)NH₂, NR³¹C(=NH)NH₂, S(O)_sR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F y alquilo C1 a 3 sustituido por SO₂R³⁹ o por uno o más átomos de F; o cuando L no representa un enlace, G² también puede representar H, p, q, s y t representan independientemente un entero 0, 1 ó 2; R¹⁸ y R¹⁹ representan independientemente H, alquilo C1 a 6, formilo, alcanilo C2 a 6, S(O)_tR³² o SO₂NR³³R³⁴; estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido además por halógeno, CN, alcoxi C1 a 4 o CONR⁴¹R⁴²; R²⁵ representa H, alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6; dicho grupo alquilo está sustituido opcionalmente además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, CONR³⁵R³⁶, CO₂R³⁷, OCOR⁴⁰, cicloalquilo C3 a 6, un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, S(O)_p y NR⁴³ y fenilo o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; dicho anillo aromático está sustituido opcionalmente además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, alquilo C1 a 4, alcoxi C1 a 4, OH, CONR⁴⁴R⁴⁵, CO₂R⁴⁶, S(O)_sR⁵⁵ y NHCOCH₃; R³² representa H, alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6, y R¹⁶, R¹⁷, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³¹, R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, y R⁵⁵ representan independientemente H o alquilo C1 a 6.

En otro aspecto, la invención provee específicamente cualquier compuesto como se describe en los Ejemplos aquí, o la base libre del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos particulares son:

- 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-4-(hidroximetil)fenil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 4-metanosulfonilbencilamida del ácido 5-furan-3-il-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 6'-metoxi-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidro-3,3'-bipiridin-5-carboxamida;
- 5-(2-metoxipirimidin-5-il)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-4-(acetilamino)fenil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-2-oxo-5-(1H-pirrol-3-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonilbencilamida del ácido 5-furan-2-il-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-2-oxo-5-tiofen-3-il-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-2-oxo-5-tiofen-2-il-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;

- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-2-oxo-5-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- etil éster del ácido {5-[5-(4-metanosulfonil-bencilcarbamoil)-2-metil-6-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-acético;
- 5 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-cianometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 10 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-etilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-N,N-dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 15 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-pirazin-2-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-oxazol-2-il-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico;
- 20 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-2-oxo-5-(1H-pirazol-4-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-pirimidin-2-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico;
- 25 6-metil-5-(3-metilisoxazol-4-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 30 6-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-[4-(isopropilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-[4-(etilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 35 N-[4-(ciclopropilsulfonil)bencil]-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 1-(3-cianofenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 1-(3-clorofenil)-5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 40 4-metanosulfonilbencilamida del ácido 5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-m-tolil-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;

- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 5 4-metilsulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 10 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-metoximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- N-[4-(isopropilsulfonil)bencil]-6-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N-[4-(etilsulfonil)bencil]-6-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 N-[4-(ciclopropilsulfonil)bencil]-6-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 4-(propane-2-sulfonil)-bencilamida del ácido 6-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 20 4-ciclopropanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 6-metil-5-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-5-(1,3-oxazol-4-il)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(2-amino-tiazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico;
- 5-(2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 6-metil-5-(5-metil-1,3-oxazol-4-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 30 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(2-amino-5-metil-tiazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(2-hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 35 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-2-oxo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;
- 40 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(4-metil-oxazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico;
- 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(4,5-dimetil-oxazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico;
- N-(ciclohexilmetil)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

- 6-metil-N-(2-morfolin-4-iletel)-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-1H-1,2,4-triazol-3-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-(1-feniletel)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-(2-feniletel)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-[(2R)-2-fenilciclopropil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-N-(1-naftilmetil)-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 10 N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-(2-cloro-4-fluorobencil)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-(2-tienilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-(2-ciclohex-1-en-1-iletel)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-2-oxo-N-(4-fenoxibencil)-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 15 N-[(2,5-dimetil-3-furil)metil]-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-[2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil]-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-2-oxo-N-fenoxi-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxamida;
- 20 N-[(6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il)metil]-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 25 N-[(5-metoxi-4-oxo-4H-piran-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-(3-azepan-1-ilpropil)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 N-(4-cianobencil)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
 6-metil-2-oxo-N-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)propil]-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 30 (3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico;
 (5-metanosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico;
- 35 ([1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico;

6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metil-N-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

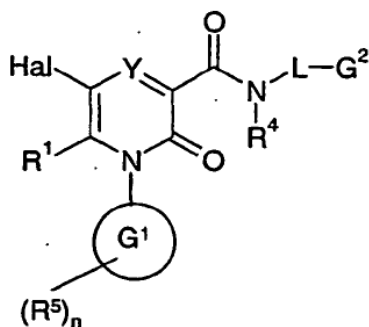
5 sales aceptables de los mismos.

La presente invención incluye compuestos de fórmula (I) en la forma de sales, en particular sales de adición ácida. Las sales adecuadas incluyen las formadas con tanto ácidos orgánicos como inorgánicos. Tales sales de adición ácida serán normalmente farmacéuticamente aceptables aunque las sales de ácidos no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. Así, las sales preferidas incluyen las formadas a partir de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, metanosulfónico y benenosulfónico.

En un aspecto adicional la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IT)

15



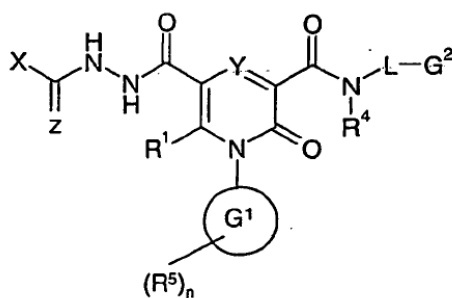
(II)

en donde R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L y n son como se define en la fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente bromo o yodo;

con un nucleófilo R^2-M en donde R^2 es como se define en la fórmula (I) y M representa un grupo ácido orgánico estaño u orgánico borónico, o

20

b) cuando R^2 representa un anillo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)



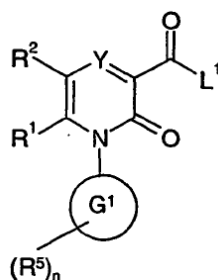
(III)

en donde R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L y n son como se define en la fórmula (I), Z representa O ó S y X representa alquilo C1 a 6 o $NR^{47}R^{48}$ y R^{47} y R^{48} son como se define en la fórmula (I);

25

con un agente deshidratante adecuado tal como cloruro de fosforilo o polifosfato de trimetilsililo; o

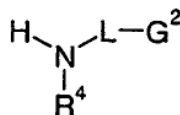
c) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XV)



(XV)

en donde R¹, R², R⁵, N, G¹ y Y son como se define en la fórmula (I) y L¹ representan un grupo saliente,

5 con un compuesto de la fórmula (IX) o una sal del mismo



(IX)

en donde R⁴, G² y L son como se define en la fórmula (I);

10 y cuando se desee o sea necesario convertir el compuesto resultante de la fórmula (I), u otra sal del mismo, en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);

y cuando se desee convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en un isómero óptico del mismo.

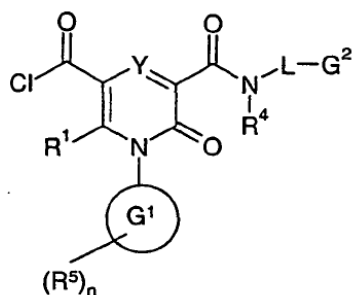
En el proceso (a), la reacción se lleva a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 50°C y 150°C, en un solvente adecuado tal como tolueno en la presencia de catalizador de metal de transición tal como paladio. Opcionalmente, la reacción puede llevarse a cabo en la presencia de una base tal como carbonato de potasio.

15 En el proceso (b), la reacción se lleva a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 20°C, y 100°C en un solvente adecuado tal como diclorometano, si es necesario, usando un vial sellado

20 El experto en la técnica apreciará fácilmente que los compuestos de fórmula (I) en donde R² representa un anillo heteroaromático de cinco miembros diferentes a un anillo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo también se pueden preparar por procesos en los cuales la etapa final es la cierre del anillo del anillo heteroaromático de cinco miembros. Ejemplos específicos de tales procesos se describen en la sección de Ejemplos de esta especificación. Tales procesos forman otro aspecto de la presente invención.

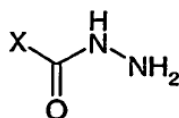
25 En el proceso (c), la reacción se lleva a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, en un solvente adecuado tal como diclorometano o N-metilpirrolidinona. El proceso se lleva a cabo opcionalmente en la presencia de una base y/o un reactivo de acoplamiento tal como HATU, HOAT, HOBT o DIEA. Los grupos salientes adecuados L¹ incluyen OH y halógeno.

Los compuestos de fórmula (III) pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

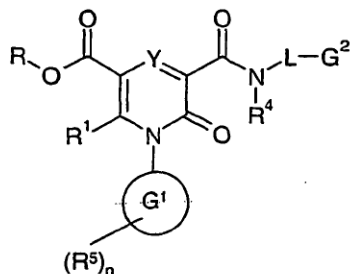
En donde R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L y n son como se define en la fórmula (I); con un compuesto de la fórmula general (V)



(V)

- 5 en donde X se define en la fórmula (III). Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 0°C y 50°C en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



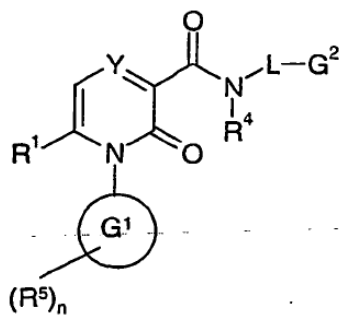
(VI)

en donde R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L y n son como se define en la fórmula (I) y R representa alquilo C1 a 6;

- 10 con una base acuosa tal como hidróxido de sodio, seguido de tratamiento subsecuente del producto con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo. Este proceso puede llevarse a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 10°C y 50°C en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano o diclorometano.

- 15 Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con monóxido de carbono en la presencia de un alcohol tal como metanol o etanol y en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado. Este proceso puede llevarse a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 50°C y 150°C en un solvente adecuado tal como metanol o etanol en una atmósfera de monóxido de carbono a presión elevada, generalmente entre 2 y 10 atmósferas. La reacción se realiza en la presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII)

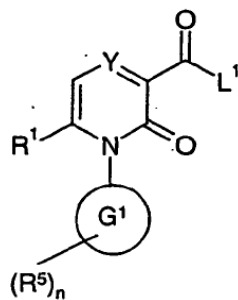


(VII)

en donde R¹, R⁴, R⁵, Y, G¹, G², L y n son como se define en la fórmula (I), con un agente de halogenación, tal como N-yodosuccinimida.

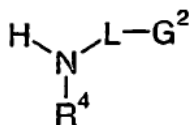
5 Este proceso se lleva a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 0°C y 50°C en un solvente adecuado tal como acetonitrilo en la presencia de un ácido tal como ácido trifluorometanosulfónico.

Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

en donde R¹, R⁵, Y, G¹ y n son como se define en fórmula (I) y L¹ representa un grupo saliente, con una amina de fórmula (IX) o una sal del mismo

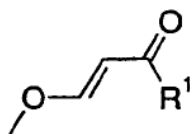


(IX)

10

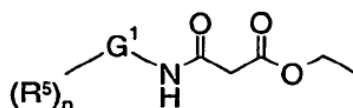
en donde R⁴, G² y L son como se define en la fórmula (I). El proceso se lleva a cabo a una temperatura adecuada, generalmente entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, en un solvente adecuado tal como diclorometano o N-metilpirrolidinona. El proceso se lleva a cabo opcionalmente en la presencia de una base y/o un reactivo de acoplamiento tal como HATU, HOAT, HOBT o DIEA. Los grupos salientes adecuados L¹ incluyen OH y halógeno.

15 Los compuestos de fórmula (VIII) en donde Y es CR³, L¹ es OH y R³ es hidrógeno se pueden preparar por condensación de un compuesto de fórmula (X)



(X)

en donde R¹ es como se define en la fórmula (I); con un compuesto de fórmula (XI)

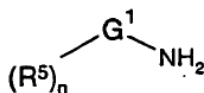


(XI)

- 5 en donde G¹, R⁵ y n son como se define en la fórmula (I), en presencia de una base adecuada, tal como metóxido de sodio, en un solvente adecuado, tal como etanol, seguido de hidrólisis usando una base adecuada tal como hidróxido de sodio.

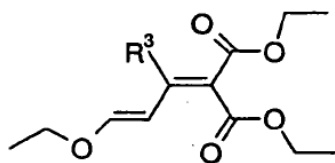
- 10 En general, los compuestos de fórmulas (X) y (XI) o son conocidos o pueden ser preparados usando métodos que serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (X) pueden ser preparados de acuerdo con los métodos de S.M Brombridge *et al.*, *Synthetic Communications*, 1993, 23, 487-494. Y los compuestos de fórmula (XI) pueden ser preparados de acuerdo con los métodos de Igor V. Ukrainets *et al.*, *Tetrahedron*, 1994, 50, 10331-10338.

Los compuestos de fórmula (VIII) en donde Y es CR³, L¹ es OH y R¹ es hidrógeno pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

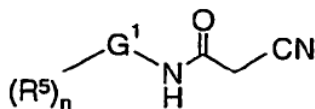
- 15 en donde G¹, R⁵ y n son como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

en donde R³ es como se define en la fórmula (I), a una temperatura adecuada, tal como 160°C, seguido de ciclización promovida por una base e hidrólisis ácida. Los compuestos de fórmula (XIII) pueden ser preparados de acuerdo con el documento US 3.838.155.

- 20 Los compuestos de fórmula (VIII) en donde Y es CR³, L¹ es OH, R¹ es metilo y R³ es hidrógeno pueden ser preparados condensando un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

en donde G^1 , R^5 y n son como se define en la fórmula (I), con 4-metoxi-3-buten-2-ona en la presencia de una base adecuada, tal como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, a una temperatura adecuada en un solvente adecuado tal como éter de dietilenglicol-monometilo, seguido de hidrólisis ácida.

5 Las sales de compuestos de fórmula (I) pueden formarse haciendo reaccionar la base libre o una sal, enantiómero, tautómero o derivado protegido del mismo, con uno o más equivalentes del ácido apropiado. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente o medio en el cual la sal es insoluble, o en un solvente en el cual la sal es soluble
10 seguido de la eliminación subsecuente del solvente *in vacuo* o mediante secado por congelación. Los solventes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, dioxano, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano o dietil-éter, o mezclas de los mismos. La reacción puede ser un proceso de metátesis o puede llevarse a cabo en una resina de intercambio iónico.

Los compuestos de fórmula (I) y sus compuestos intermedios pueden ser preparados como tal o en forma protegida. La protección y desprotección de grupos funcionales es, por ejemplo, descrita en "Protective Groups in Organic
15 Chemistry", edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), and "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de la invención e intermedios pueden aislarse a partir de sus mezclas de reacción, y si es necesario con una purificación posterior, usando técnicas estándar.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas enantioméricas o diastereoisoméricas o mezclas de las mismas, todos los cuales están incluidos dentro del alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos pueden
20 aislarse por separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccional o HPLC. De forma alternativa, los enantiómeros individuales pueden hacerse por reacción de los materiales de partida activos ópticamente apropiados bajo condiciones de reacción que no causarían la racemización.

Los compuestos intermedios también pueden existir en formas enantioméricas y pueden usarse como enantiómeros,
25 diastereómeros, racematos purificados o mezclas de los mismos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención proveemos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como medicamento.

Los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles porque poseen actividad farmacológica en animales. Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como compuestos farmacéuticos, en particular como moduladores de elastasa de neutrófilos humana y serina proteasas homólogas tales como
30 proteinasa 3 y elastasa pancreática, y como tal se predice que sean útiles en terapia. Los compuestos de fórmula (I) son particularmente útiles como inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos. Pueden ser usados además en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y condiciones inflamatorias.

Ejemplos de estas condiciones son: síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), fibrosis quística, enfisema pulmonar, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) y lesión por reperfusión isquémica. Los compuestos de esta invención pueden ser útiles en la modulación de irritantes biológicos endógenos y/o exógenos que causan y/o propagan la aterosclerosis, diabetes, infarto de miocardio; trastornos hepáticos incluyendo pero no limitado a cirrosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria de origen linfoide, incluyendo pero no limitado a linfocitos T, linfocitos B, timocitos; enfermedades autoinmunes, médula ósea; inflamación de las
40 articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota); inflamación del tracto gástro-intestinal (especialmente enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, pancreatitis y gastritis); inflamación de la piel (especialmente psoriasis, eczema, dermatitis); en metástasis o invasión tumoral; en enfermedades asociadas con la degradación incontrolada de la matriz extracelular tal como la osteoartritis; en la enfermedad de resorción ósea (tales como osteoporosis y enfermedad de Pagel); enfermedades asociadas con la angiogénesis aberrante; la remodelación exaltada de colágeno asociada con diabetes, enfermedad periodonto (tal como gingivitis), ulceración de la córnea, ulceración de la piel, condiciones posoperativas (tales como anastomosis de colon) y curación de heridas dérmicas; enfermedades desmielinizantes de los sistemas nervioso central y periférico (tales como esclerosis múltiple); enfermedades relacionadas con la edad tales como demencia, enfermedades inflamatorias de orígenes cardiovasculares; enfermedades granulomatosas; enfermedades renales incluyendo pero no limitadas a
45

nefritis y poliarteritis; cáncer; hipertensión pulmonar, venenos ingeridos, contactos de la piel, picaduras, mordeduras; asma; rinitis; progresión de enfermedad VIH; para minimizar los efectos de rechazo de órganos en trasplante de órganos incluyendo pero no limitado a órganos humanos; y terapia de reemplazo de inhibidores de proteinasa.

5 Así, otro aspecto de la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o condiciones en las que la inhibición de la actividad de elastasa de neutrófilos es beneficiosa.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones inflamatorias.

10 En particular, los compuestos de esta invención pueden usarse en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), fibrosis quística, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hipertensión pulmonar, asma, rinitis, daño por reperfusión isquémica, artritis reumatoide, osteoartritis, cáncer, aterosclerosis y lesión de la mucosa gástrica.

15 La profilaxis se espera que sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo, o que por otra parte se han considerado en un riesgo mayor, de la enfermedad o condición en cuestión. Se incluyen generalmente aquellas personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellas que han sido identificadas por pruebas o selección genética que son particularmente susceptibles al desarrollo de la enfermedad o condición.

20 Para las indicaciones terapéuticas anteriormente mencionadas, la dosis del compuesto que se administra dependerá del compuesto empleado, la enfermedad a ser tratada, el modo de administración, la edad, peso y sexo del paciente. Tales factores pueden determinarse por el médico que atiende al paciente. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos son administrados a humanos en una dosificación diaria de entre 0.1 mg/kg y 100 mg/kg (medido según el ingrediente activo).

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse por sí mismos, o en la forma de formulaciones farmacéuticas apropiadas que comprenden el compuesto de la invención en combinación con un diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones particularmente preferidas no contienen materiales capaces de causar una reacción adversa, por ejemplo, una reacción alérgica. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

30 De acuerdo con la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende preferiblemente menos del 95% en peso y más preferiblemente menos de 50% en peso de un compuesto de fórmula (I) en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

También proveemos un método para la preparación de tales formulaciones farmacéuticas que comprende mezclar los ingredientes.

35 Los compuestos pueden administrarse tópicamente, por ejemplo, a los pulmones y/o las vías respiratorias, en la forma de soluciones, suspensiones, aerosoles HFA o formulaciones de polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler[®]; o sistemáticamente, por ejemplo, por administración oral en la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral, por ejemplo, en la forma de soluciones parenterales estériles o suspensiones; o por administración rectal, por ejemplo, en la forma de supositorios.

40 Las formulaciones en polvo seco y los aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención se pueden administrar por inhalación oral o nasal. Para la inhalación, el compuesto está deseablemente finamente dividido. El compuesto finamente dividido preferiblemente tiene un diámetro medio de masa de menos de 10 μm , y puede suspenderse en una mezcla de propelente con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso C₈-C₂₀ o sal del mismo, (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un surfactante perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

45 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por medio de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de una sola dosis o de dosis múltiple y puede ser un inhalador de polvo seco accionado por la inspiración.

50 Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido con una sustancia portadora, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar o un otro poliol. Los portadores adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Alternativamente, el compuesto finamente dividido puede estar revestido con otra sustancia. La mezcla en polvo también se puede administrar en cápsulas de gelatina duras, conteniendo cada una la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el proceso de inhalación. Este polvo de partículas esféricas puede rellenar el depósito de fármaco de un inhalador de multidosis, por ejemplo el conocido como Turbuhaler® en el cual una unidad de dosificación mide la dosis deseada que es entonces inhalada por el paciente. Con este sistema, el compuesto activo con o sin sustancia portadora, es administrada al paciente.

Para la administración oral el compuesto activo puede mezclarse con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglomerante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilén glicol, una cera, parafina, y similares, y luego se comprimen en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se ha descrito anteriormente, se pueden recubrir con una solución concentrada de azúcar que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio y similares. Alternativamente, la tableta puede recubrirse con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, el compuesto se puede mezclar con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilén glicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto utilizando los excipientes para tabletas anteriormente mencionados. Además las cápsulas de gelatina dura se pueden rellenar con formulaciones líquidas o semisólidas del fármaco.

Las preparaciones líquidas para la aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo soluciones que contienen el producto, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilén glicol. Opcionalmente dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en conjunción con otros compuestos utilizados para el tratamiento de las condiciones anteriores.

Los siguientes ejemplos están previstos para ilustrar.

Métodos generales

Los espectros ^1H NMR y ^{13}C NMR fueron registrados en un instrumento Varian *Inova* 400 MHz o Varian *Mercury-VX* 300 MHz. Los picos centrales de cloroformo-*d* (δH 7.27 ppm), dimetilsulfóxido-*d*₆ (δH 2.50 ppm), acetonitrilo-*d*₃ (δH 1.95 ppm) o metanol-*d*₄ (δH 3.31 . ppm) fueron usados como referencias internas. La cromatografía de columna fue llevada a cabo usando sílica gel (0.040-0.063 mm, Merck). A menos que se establezca otra cosa, los materiales de partida estaban comercialmente disponibles. Todos los solventes y reactivos comerciales fueron de grado laboratorio y se usaron como se recibieron.

Se usan las siguientes abreviaturas:

HBTU Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

HATU Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

HOBT 1-Hidroxibenzotriazol;

HOAT 1-Hidroxí-7-azabenzotriazol;

DIEA N,N-Di-isopropiletilamina;

NMP 1-N-Metil-2-pirrolidinona;

DME 1,2-Dimetoxietano;

THF Tetrahidrofurano;

TFA Ácido trifluoroacético;

DMF N,N-dimetilformamida;

DCM Diclorometano.

El siguiente método fue usado para análisis LC/MS:

Instrumento Agilent 1100; Columna Waters Symmetry 2.1 x 30 mm; Masa APCI; rata de flujo 0.7 ml/min; Longitud de onda 254 nm; Solvente A: agua + TFA al 0.1%; Solvente B: acetonitrilo + TFA al 0.1 %; Gradiente 15-95%/B 8 min, 95% B 1 min.

5 La cromatografía analítica fue realizada en una columna C₁₈ de Symmetry, 2.1 x 30 mm con 3.5 µm de tamaño de partícula, con acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0.1% como fase móvil en un gradiente de acetonitrilo al 5% a 95% en 8 minutos a un flujo de 0.7 ml/min.

Ejemplo 1 6-Metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) Etil 3-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]propanoato

10 A una solución enfriada en hielo de 3-(trifluorometil)anilina (64.5 g, 0.40 mol) y trietilamina (60 ml) en acetona (700 ml) se agregó gota a gota, 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (63.6 g, 0.42 mol) en acetona (50 ml). Después de la adición (aproximadamente 30 minutos) se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes fueron eliminados y se agregó agua (1200 ml). El precipitado resultante fue filtrado, lavado dos veces a fondo con agua y luego secado para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo (109 g, 99%).

15 ¹H RMN (CDCl₃): δ 9.52 (1H, s); 7.87 (1H, s); 7.78 (1H, d); 7.46 (1H, t); 7.39 (1H, d); 4.29 (2H, q); 3.50 (2H, s); 1.35 (3H, t).

APCI-MS m/z: 276.1 [MH⁺].

b) Ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

20 A una solución de 3-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]propanoato de etilo (19.2 g, 70 mmol) y metóxido de sodio (7.6 g, 140 mmol) en EtOH (250 ml) fue agregada 4-metoxibut-3-en-2-ona (90%) (7.72 g, 77 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 2 horas y luego fue enfriada. Se agregaron agua (50 ml) y NaOH 2M y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes orgánicos fueron eliminados y la mezcla de reacción fue extraída (lavada) con EtOAc. Las fases acuosas fueron acidificadas con ácido clorhídrico a pH 3-4, un precipitado de color naranja apareció y fue filtrado, lavado con agua y secado. Una recristalización doble a partir de heptano/EtOAc (4:1) proporcionó el compuesto del título (12 g, 58%) como un polvo blanco.

25 ¹H RMN (CDCl₃): δ 13.68 (1H, s); 8.54 (1H, d); 7.86 (1H, d); 7.79 (1H, t); 7.55 (1H, brs); 7.48 (1H, d); 6.58 (1H, d); 2.16 (3H, s).

APCI-MS m/z: 298.1 [MH⁺].

c) 6-Metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

30 Una mezcla de ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (7.43 g, 25 mmol), HATU (10.5 g, 27.5 mmol), HOAT (3.75 g, 27.5 mmol) y DIEA (14.2 ml, 82.5 mmol) en NMP (65 ml) se hizo reaccionar durante 1 hora, luego fue agregado hidrocloreuro de 4-metilsulfonilbencil amina (5.8 g, 26 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción fue vertida lentamente en agua en hielo agitada (1 L). Fue formado un polvo, y la mezcla de agua fue acidificada a pH 3 con ácido cítrico (0.5 M), y la agitación fue continuada durante 1 hora. El precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado al vacío durante la noche. La recristalización a partir de EtOAc dio 8.1 g (70%).

35 ¹H RMN (CDCl₃): δ 10.00 (1H, brt); 8.60 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.53 (3H, m); 7.46 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.10 (3H, s).

APCI-MS m/z: 465.1 [MH⁺].

d) 5-Yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

40 A una solución de 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (200 mg, 0.43 mmol) en MeCN (1.5 ml) a temperatura ambiente y bajo argón fue agregado ácido trifluorometanosulfónico (1 ml) seguido de N-yodosuccinimida (97 mg, 0.43 mmol). Después de 45 minutos, la mezcla de reacción fue diluida con DCM, lavada con NaHCO₃ acuoso con Na₂S₂O₄ acuoso y agua, secada (Na₂SO₄), y evaporada para dar el compuesto del título (200 mg).

45 ¹H RMN (CDCl₃): δ 9.85 (1H, brt); 8.90 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.76 (2H, m); 7.50 (2H, d); 7.48 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.65 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.32 (3H, s).

APCI-MS m/z: 591.0 [MH⁺].

e) 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Una mezcla de ácido fenilborónico (25 mg, 0.20 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio(II) (4 mg, 0.005 mmol), 5-yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (100 mg, 0.17 mmol) tolueno (1 ml), etanol (99%, 0.25 ml) y Na₂CO₃ (2M, 0.25 ml) fueron agitadas a 80°C durante la noche, se concentraron y el residuo fue purificado por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (70 mg, 76%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 10.04 (1H, brt); 8.64 (1H, s); 7.88 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.58 (1H, s); 7.54-7.39 (6H, m); 7.31 (2H, d); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.03 (3H, s).

APCI-MS m/z: 541 [MH⁺].

10 **Ejemplo 2** 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-Furan-3-il-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Una mezcla de 5-yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 1 (d), 0.0413 g, 0.07 mmol), ácido furan-3-borónico (0.009 g, 0.08 mmol), Pd(PPH₃)₄ (0.004 g, 3.46 nmol), DME (2 ml) y Na₂CO₃ (2 ml, 2M) fue agitada vigorosamente bajo nitrógeno en un vial sellado a 80°C durante 2 horas. Se agregó otra porción de ácido furan-3-borónico (0.005 g) y Pd(PPH₃)₄ (0.004 g) y la reacción se dejó continuar durante otra hora. La mezcla se dejó enfriar, y luego sometida a partición entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación dieron un aceite crudo que se purificó sobre sílica (heptano: EtOAc 2:1 a 1:1 a 1:2), que después de la evaporación de las fracciones puras dio 0.023 g (62%) del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.94 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.36 (1H, s); 7.96-7.73 (7H, m); 7.54 (2H, d, J 8.14 Hz); 7.46 (1H, d, J 7.4 Hz); 6.73 (1H, s); 4.59 (2H, d, J 6.13 Hz); 3.17 (3H, s); 2.06 (3H, s).

APCI-MS m/z: 531.3 [MH⁺].

Usando el método general del Ejemplo 1, fueron preparados los compuestos de los Ejemplos 3 a 6:

25 **Ejemplo 3** 5-[4-(Hidroximetil)fenil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(tri-fluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

¹H RMN (CDCl₃): δ 10.04 (1H, brs); 8.64 (1H, brs); 7.88-7.77 (4H, m); 7.58-7.47 (6H, m); 7.32 (2H, brs); 4.78 (2H, s) 4.70 (2H, brs); 3.02 (3H, s); 2.03 (3H, s).

APCI-MS m/z: 571 [MH⁺].

30 **Ejemplo 4** 6'-Metoxi-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidro-3,3'-bipiridin-5-carboxamida

¹H RMN (CDCl₃): δ 10.00 (1H, t); 8.58 (1H, s); 8.12 (1H, d); 7.89-7.74 (4H, m); 7.58-7.49 (5H, m); 6.85 (1H,d); 4.69 (2H, m); 4.00 (3H, s); 3.02 (3H, s); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 572[MH⁺].

35 **Ejemplo 5** 5-(2-Metoxipirimidin-5-il)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

¹H RMN (CDCl₃): δ 9.93 (1H, brt); 8.56 (1H, s); 8.51 (2H, s); 7.89-7.75 (4H, m); 7.57-7.48 (4H, m); 4.69 (2H, m); 4.09 (3H, s); 3.02 (3H, s); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 573[MH⁺].

40 **Ejemplo 6** 5-[4-(Acetilamino)fenil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

¹H RMN (CDCl₃): δ 10.05 (1H, brt); 8.61 (1H, s); 7.89-7.73 (4H, m); 7.61-7.49 (6H, m); 7.39 (1H, s); 7.24(1H, s) 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.21 (3H, s); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 598[MH⁺].

Ejemplo 7 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-Metil-2-oxo-5-(1H-pirrol-3-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Una mezcla de 5-yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (0.060 g, 0.10 mmol), ácido 1-trimetilsilil-1H-pirrol-3-il-borónico (0.033 g, 0.12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.005 g, 4.34 nmol), DME (2 ml) y Na₂CO₃ (2 ml, 2M) fue agitada vigorosamente bajo nitrógeno en un vial sellado a 80°C durante 2 horas. Se agregó otra porción de ácido 1-trimetilsilil-1H-pirrol-3-il-borónico (0.005 g) y Pd(PPh₃)₄ (0.004 g) y la reacción se dejó continuar durante otra hora. La mezcla se dejó enfriar y se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa fue extraída con otra porción de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, y luego se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación dieron un aceite crudo que fue purificado sobre sílica (heptano: EtOAc 2:1 a 1:1 a 1:2), que después de la evaporación de las fracciones puras dio 0.08 g (80%) del compuesto intermediario como un sólido blanco. Una solución de este sólido en THE (10 ml) conteniendo trihidrato de tetrabutilamoniofluoruro (0.025 g, 0.08 mmol) fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La evaporación y la purificación sobre sílica (heptano: EtOAc 2:1 a 1:1 a 1:2) proporcionaron 0.02 g (47%) del compuesto del título como un sólido blanco, el cual se oscureció por reposo.

¹H RMN (CDCl₃): δ 10.12 (1H, t, J 5.5 Hz); 8.68 (1H, s); 8.53 (1H, bs); 7.86 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.79 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.73 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.55 (1H, s); 7.52 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.47 (1H, d, J 7.8 Hz); 6.87-6.82 (2H, m); 6.28-6.24 (1H, m); 4.74-4.60 (2H, m); 3.00 (3H, s); 2.14 (3H, s).

APCI-MS m/z: 530.1 [MH⁺].

Usando el método general del Ejemplo 2, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 8 a 12:

Ejemplo 8 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-Furan-2-il-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

¹H RMN (CDCl₃): δ 9.96 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.85 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.7 Hz); 7.84 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.77 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.56 (1H, s); 7.54 (2H, d, J 8.0 Hz); 7.48 (1H, d, J 7.7 Hz); 6.55-6.49 (2H, m); 4.76-4.64 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.23 (3H, s).

APCI-MS m/z: 531.1 [MH⁺].

Ejemplo 9 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-Metil-2-oxo-5-tiofen-3-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.02 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.65 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.76 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.57 (1H, s); 7.53 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.49 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.46-7.42 (1H, m); 7.27-7.25 (1H, m); 7.10 (1H, dd, J 5.0 Hz y 1.2 Hz); 4.75-4.62 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.07 (3H, s).

APCI-MS m/z: 547 [MH⁺].

Ejemplo 10 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-Metil-2-oxo-5-tiofen-2-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

¹H RMN (CDCl₃): δ 9.95 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.68 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.83 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.75 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.56 (1H, s); 7.51 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.48 (1H, d, J 8.5 Hz); 7.42-7.39 (1H, m); 7.12-7.08 (1H, m); 7.04-7.01 (1H, m); 4.74-4.62 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.11 (3H, s).

APCI-MS m/z: 547 [MH⁺].

Ejemplo 11 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

¹H RMN (CDCl₃): δ 9.93 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.41 (1H, s); 7.86 (2H, d, J 8.7 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.76 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.54 (1H, bs); 7.50 (2H, d, J 8.7 Hz); 7.49-7.44 (1H, m); 4.73-4.60 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.34-2.28 (3H, ds); 2.20-2.14 (3H, ds); 1.90 (3H, s).

APCI-MS m/z: 560.1 [MH⁺].

Ejemplo 12 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

^1H RMN (CDCl_3): δ 9.98 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.49 (1H, s); 8.16 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.8 Hz); 7.83 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.76 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.58 (1H, s); 7.52 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.49 (1H, s); 4.76-4.60 (2H, m); 4.07 (3H, s); 4.02 (3H, s); 3.02 (3H, s); 1.91 (3H, s).

APCI-MS m/z : 603.1 [MH^+].

5 **Ejemplo 13** 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

Una mezcla de 5-yodo-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (0.075 g, 0.127 mmol), ácido 2,4-di-*tert*-butiloxi-pirimidin-5-borónico (0.044 g, 0.152 mmol), $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ (0.010 g, 8.69 nmol), DME (2 ml) y Na_2CO_3 (2 ml, solución acuosa 2M) fue agitada vigorosamente bajo nitrógeno en un vial sellado a 80°C durante 2 horas. Entonces se agregaron otra porción de ácido 2,4-di-*tert*-butiloxi-pirimidin-5-borónico (0.010 g) y $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ (0.004 g). Después de una hora adicional, la mezcla se dejó enfriar y después se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración y evaporación seguida de la purificación sobre sílica (heptano: EtOAc 2:1-1:1 a 1:2) dieron 0.060 g (69%) del intermediario protegido de *tert*-butil como un sólido blanco. A una solución del sólido en THF (5 ml), se agregó TFA (5 ml) en una porción y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se agregó EtOAc al residuo. La suspensión obtenida se agitó durante 10 minutos y el compuesto del título se recogió por filtración. Rendimiento 0.045 g (100%) como un sólido de color blancuzco.

20 ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 11.31 (1H, s); 11.13 (1H, d, J 6.0); 9.91 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.24 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.86 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.81 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.70 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.65-7.59 (1H, m); 7.53 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.52 (1H, d, J 6.0 Hz); 4.58 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 1.91 (3H, s).

APCI-MS m/z : 575.1 [MH^+].

Ejemplo 14 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-Metil-5-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

25 a) 2-metil-5-([4-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil)-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

En un autoclave de acero inoxidable se colocaron (100 ml) 5-yodo-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (108,1 mg, 0,18 mmol), acetato de paladio(II) (3.8 mg, 0.02 mmol), trifenilfosfina (10.3 mg, 0.04 mmol), trietilamina (2 ml, 14.4 mmol) y etanol (6 ml). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a 100°C bajo una presión de monóxido de carbono de 4 atmósferas durante la noche. Después de enfriar, el solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (77.6 mg, 79%).

35 ^1H RMN (CDCl_3): δ 9.73 (1H, t, J 5.9 Hz); 9.20 (1H, s); 7.90 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.85 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.78 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.53 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.69 (2H, t, J 5.9 Hz); 4.38 (2H, q, J 7.2 Hz); 3.03 (3H, s); 2.50 (3H, s); 1.42 (3H, t, J 7.2 Hz).

APCI-MS m/z : 537 [MH^+].

b) ácido 5-(4-Metanosulfonol-bencilcarbamoil)-2-metil-6-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico

40 A una solución de 2-metil-5-([4-(metilsulfonil)bencil]amino)carbonil)-6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (0.70 g, 1.30 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se agregó NaOH (1M, 2 ml, 2 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, controlando el progreso de la reacción por LC-MS. Se observó la conversión de 20% y se agregó otra porción de NaOH (1 M, 1 ml, 1 mmol), y la reacción se dejó correr durante otra hora. Este proceso se repitió hasta que se observó la conversión completa del éster (normalmente 3-4 horas). El resultado de la reacción es dos compuestos con la misma masa, en una proporción de 95:5. El producto principal es el compuesto del subtítulo, y el otro es un regioisómero. La mezcla de reacción se evaporó a fin de eliminar el THF, y la solución de agua residual se acidificó y después se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se recogió y se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y la evaporación dieron un producto crudo de 0.60 g (90%) de un sólido amarillento, que se utilizó sin más purificación. Una porción del producto se purificó usando HPLC preparativa.

50 ^1H RMN (CDCl_3): δ 9.90 (1H, t, J 6.2 Hz); 9.31 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.84 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.77 (1H, t, J 8.0 Hz); 7.51 (2H, d, J 8.5 Hz); 4.49 (1H, s); 7.41 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.92 (1H, bs); 4.78-4.63 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.53 (3H, s).

APCI-MS m/z : 509.2 [MH^+].

c) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(N¹-Acetil-hidrazinocarbonil)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

5 Una solución de ácido 5-(4-metanosulfonil-bencilcarbamoil)-2-metil-6-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (0.071 g, 0.14 mmol) en DCM (5 ml) que contiene SOCI₂ (5 ml) se agitó en un matraz cerrado herméticamente durante 2 horas y después se concentró. El sólido obtenido en 1,4-dioxano (5 ml, secado sobre tamices moleculares) y acetilhidrazida (0.1 g, 1.35 mmol) se agitaron durante 10 minutos y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando 0.041 g (52%) del compuesto del título como un sólido blanco.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.26 (1H, s); 9.95 (1H, s); 9.79 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.50 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.93-7.90 (1H, m); 7.87 (2H, d, *J* 8.4 Hz); 7.82 (1H, d, *J* 7.7 Hz); 7.74 (1H, d, *J* 8.0 Hz); 7.55 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 4.59 (2H, d, *J* 6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 2.18 (3H, s); 1.91 (3H, s).

APCI-MS m/z: 565.2 [MH⁺].

d) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

15 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(N¹-Acetil-hidrazinocarbonil)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (0.03 g, 0.053 mmol) y TMS-polifosfato como una solución en DCM (preparada como se describe en Synthesis 1982, página 591-592) (3 ml) se agitó en un vial sellado a 70°C durante 3 horas. La solución enfriada se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO_a), se filtró, y se concentró. El material sólido se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,019 g, 66%).

20

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.74 (1H, t, *J* 6.2 Hz); 8.78 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 7.87 (2H, d, *J* 8.1 Hz); 7.82 (1H, t, *J* 7.7 Hz); 7.55 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 4.61 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.13 (3H, s); 2.59 (3H, s); 2.43 (3H, s).

APCI-MS m/z: 547.2 [MH⁺].

Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 15 a 19 usando el método general del Ejemplo 14:

25 **Ejemplo 15** 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-2-oxo-5-(5-propil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.75 (1H, t, *J* 6.33 Hz); 8.78 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.94 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 7.87 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 7.86-7.83 (1H, m); 7.82 (1H, t, *J* 8.4 Hz); 7.55 (2H, d, *J* 8.4); 4.60 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.17 (3H, s); 2.92 (2H, t, *J* 7.3 Hz); 2.42 (3H, s); 1.78 (2H, sexteto, *J* 7.3 Hz); 0.99 (3H, t, *J* 7.3 Hz).

30 APCI-MS m/z: 575.2 [MH⁺].

Ejemplo 16 etil éster del ácido {5-[5-(4-Metanosulfonil-bencilcarbamoil)-2-metil-6-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-acético

35 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.73 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.77 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 7.87 (2H, d, *J* 8.1 Hz); 7.86-7.80 (2H, m); 7.55 (2H, d, *J* 8.1); 4.61 (2H, d, *J* 6.3 Hz); 4.30 (2H, s); 4.17(2H, q, *J* 7.2 Hz); 3.17(3H, s); 2.44 (3H, s); 1.22 (3H, t, *J* 7.2 Hz).

APCI-MS m/z: 619.2 [MH⁺].

Ejemplo 17 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-Cianometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.73 (1H, t, *J* 6.2 Hz); 8.76 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.94 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 7.87 (2H, d, *J* 8.1 Hz); 7.86-7.80 (2H, m); 7.55 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 4.70 (2H, s); 4.61 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.17 (3H, s); 2.42 (3H, s).

APCI-MS m/z: 572.2 [MH⁺].

Ejemplo 18 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-Amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-pheny)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

45 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.81 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.71 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.94 (1H, d, *J* 8.0 Hz); 7.88 (2H, d, *J* 8.0 Hz); 7.86-7.82 (1H, m); 7.80 (1H, d, *J* 8.3 Hz); 7.56 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 7.29 (2H, s); 4.62 (2H, 6.09 Hz); 3.18 (3H, s); 2.40 (3H, s).

APCI-MS m/z: 548.2 [MH⁺].

Ejemplo 19 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-Amino-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

5 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.83 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.46 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2); 7.83 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.79 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.42 (2H, s); 4.60 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.17 (3H, s); 2.21 (3H, s).

APCI-MS m/z: 564.1 [MH⁺].

Ejemplo 20 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-Etilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

10 a) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-Hidrazinocarbonil-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describe en los Ejemplos 14 (c) y 38 (a).

APCI-MS m/z: 523.2 [MH⁺]. Tiempo de retención 1.72 minutos.

15 b) 5-({2-[(Etilamino)carbonil]hidrazin}carbonil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil) bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Al 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-hidrazinocarbonil-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0.030 g, 0.057 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregó isocianato de etilo (0.016 g, 0.23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando 0.015 g (44%) del compuesto del título.

20 ¹H RMN (CDCl₃): δ 9.96-9.87 (1H, m); 8.82 (1H, s); 7.88 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.84 (2H, d, J 7.9 Hz); 7.83-7.80 (1H, m); 7.77 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.52 (1H, s); 7.47 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.47-7.41 (1H, m); 4.70-4.55 (2H, m); 3.23 (2H, q, J 6.8 Hz); 3.01 (3H, s); 2.31 (3H, s); 1.11 (3H, t, J 7.1 Hz).

APCI-MS m/z: 594.2 [MH⁺].

25 c) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-Etilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 5-({2-[(etilamin)carbonil]hidrazin}carbonil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida usando un método análogo al descrito en el Ejemplo 14 (d).

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.78 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.69 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.84 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.81-7.75 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.1 Hz); 4.60 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.26 (2H, p, J 6.6 Hz); 3.17 (3H, s); 2.38 (3H, s); 1.18 (3H, t, J 7.1 Hz).

APCI-MS m/z: 576.3 [MH⁺].

Ejemplo 21 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-N,N-Dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

35 a) 5-({2-[(N,N-Dimetilamino)carbonil]hidrazin}carbonil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

40 Al 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-hidrazinocarbonil-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0.030 g, 0.057 mmol) en THF (10 ml) se agregó Cloruro de N, N-dimetilcarbamoilo (0.0247 g, 0.23 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando 0.020 g (60%) del compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.92 (1H, bs); 9.80 (1H, t, 6.2 Hz); 8.50 (1H, s); 8.48 (1H, s); 7.94-7.89 (2H, m); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.82 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.73 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.5 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.17 (3H, s); 2.8 (6H, s); 2.19 (3H, s).

APCI-MS m/z: 594.1 [MH⁺].

b) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-N,N-Dimetilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 5-({2-[(N,N-dimetilamino)carbonil]hidrazino}carbonil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil) bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida utilizando el método general descrito en el Ejemplo 14 (d).

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.79 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.69 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.80 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 3.06 (6H, s); 2.36 (3H, s).

APCI-MS m/z : 576.3 [MH^+].

10 **Ejemplo 22** 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-(pirazin-2-il)-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Tris(dibenciliden-acetona)dipaladio(0) (1 mg) se agregó a 5-yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 1 (d), 20 mg, 0.034 mmol), 2-(tributylestannil)pirazina (25 mg, 0.068 mmol) y trifenilfosfina (1.6 mg, 0.006 mmol) en tolueno (1.5 ml) bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó en un vial sellado a 100°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de celita y se evaporó. El residuo se disolvió en tolueno y se agregó éter. El precipitado se filtró y se secó in vacuo (5 mg, 27%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 9.93 - 9.85 (1H, m); 8.82 - 8.77 (2H, m); 8.68 - 8.64 (1H, m); 8.60 (1H, d, J 14.0 Hz); 7.91 - 7.73 (4H, m); 7.59 - 7.46 (4H, m); 4.76 - 4.62 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.18 (3H, s).

APCI-MS m/z 543.3 [MH^+].

20 **Ejemplo 23** 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(oxazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

5-Yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (0.10 g, 0.169 mmol), 2-tributylestannil-oxazol (0.12 g, 0.33 mmol, preparado de acuerdo con procedimientos de la literatura), $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ (0.015 g, 0.012 mmol) y dimetoxietano (DME, 2.5 ml) y una barra de agitador magnético se colocaron en un vial. La suspensión se desgasificó y se selló el vial, y subsecuentemente se calentó (100°C) con agitación durante 4 horas. LCMS confirmó la conversión del yoduro en el producto deseado, y los solventes se eliminaron in vacuo. La purificación en HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (0.06 g, 67%) como un sólido blanco después del secado por congelación de las fracciones puras.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.79 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.91 (1H, s); 8.28 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.80 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.42 (1H, s); 4.67-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.46 (3H, s).

APCI-MS m/z : 532.2 [MH^+].

Ejemplo 25 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

5-Yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (0.06 g, 0.1 mmol), 1-metil-2-tributylestannil-1H-imidazol (0.11 g, 0.5 mmol, preparado de acuerdo con procedimientos de la literatura), $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ (0.015 g, 0.012 mmol), DME (2 ml) y una barra de agitador magnético se colocaron en un vial. La suspensión se desgasificó y se selló el vial, y posteriormente se calentó (100°C) con agitación durante la noche. LC-MS confirmó la conversión del yoduro en el producto deseado, y los solventes se eliminaron in vacuo. La purificación en HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (0.005 g, 10%) como un sólido blanco después del secado por congelación de las fracciones puras.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.88 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.30 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.85-7.81 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.31 (1H, s); 7.06 (1H, s); 4.66-4.55 (2H, m); 3.58 (3H, s); 3.17 (3H, s); 1.85 (3H, s).

APCI-MS m/z : 545.2 [MH^+].

Ejemplo 26 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-2-oxo-5-(1H-pirazol-4-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

5-Yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (0.080 g, 0.135 mmol), 4-tributylestannil-1-tritil-1H-pirazol (0.08 g, 0.13 mmol, preparado de acuerdo con procedimientos de la

literatura), Pd(PPh₃)₄ (0.020 g, 0.017 mmol), DME (3 ml) y una barra de agitador magnético se colocaron en un vial. El reactor se desgasificó, se selló el vial y la reacción se calentó (95°C) con agitación durante la noche. LC-MS mostró que casi todo el yoduro de partida se había consumido para dar un producto principal. La mezcla cruda se evaporó y el aceite residual se purificó sobre sílica (heptano:EtOAc 1:2), dando 0.060 g del producto intermedio protegido con tritilo. El intermedio se disolvió en DCM (3 ml) y se agregó TFA (3 ml). La mezcla se calentó (50°C) con agitación durante 30 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de metanol (5 ml). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (0.016 g, 22%) como un sólido blanco después del secado por congelación de las fracciones puras.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.98 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.38 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.84-7.80 (2H, m); 7.75 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.4 Hz); 5.76 (1H, s); 4.64-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.06 (3H, s).

APCI-MS m/z: 531.1 [MH⁺].

Ejemplo 27 6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-5-pirimidin-2-il-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (1 mg) se agregó a 5-yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (20 mg, 0.034 mmol), 2-(tributil-estannil)pirimidina

(25 mg, 0.068 mmol) y trifenilfosfina (1.9 mg, 0.007 mmol) en tolueno (1.6 ml) bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de celita y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones puras se secaron por congelación para dar el compuesto del título (5 mg, 27%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 9.91-9.85 (1H, m); 9.28 (1H, s); 8.84 (2H, d, J 5.2 Hz); 7.90 - 7.73 (4H, m); 7.57 - 7.45 (4H, m); 7.29 - 7.25 (1H, m); 4.76 - 4.62 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.40 (3H, s).

APCI-MS m/z: 543.1 [MH⁺].

Ejemplo 28 4-metanosulfonyl-bencilamida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

5-Yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (0.06 g, 0.1 mmol), 1-metil-5-trimetiletannil-1H-pirazol (0.07 g, 0.3 mmol, preparado de acuerdo con procedimientos de la literatura), Pd(PPh₃)₄ (0.015 g, 0.012 mmol), DME (2 ml) y una barra de agitador magnético se colocaron en un vial. La suspensión se desgasificó y se selló el vial, y subsecuentemente se calentó (100°C) con agitación durante la noche. LC-MS confirmó la conversión del yoduro en el producto deseado, y los solventes se eliminaron in vacuo. La purificación sobre sílica (heptano: EtOAc 1:2 a 1:3) proporcionó el compuesto del título (0.040 g, 75%) como un sólido blanco, el cual subsecuentemente se secó por congelación.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.89 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.31 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.85-7.80 (2H, m); 7.54 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 4.66-4.55 (2H, m); 3.72 (3H, s); 3.17 (3H, s); 1.82 (3H, s).

APCI-MS m/z: 545.2 [MH⁺].

Ejemplo 29 6-metil-5-(3-metilisoxazol-4-il)-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Se mezclaron 5-Yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (25 mg, 0.042 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (2.5 mg, 0.0022 mmol) y 3-metil-4-(tributylestannil)isoxazol [sintetizado como se describe por D. Uchiyama in Heterocycles, 43, 6, 1301, 1996] (32 mg, 0.086 mmol) en DME (0.45 ml) en un vial lleno con argón. El vial se cerró y se calentó con agitación a 100°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y agua. La mezcla se agitó, se separó la fase acuosa y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El producto se purificó por HPLC preparativa. Rendimiento: 12 mg, 0.022 mmol (52%).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.91 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.24 (1H, s); 8.96 (1H, s); 7.98 - 7.77 (6H, m); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 2.21 (3H, s); 1.88 (3H, s).

APCI-MS m/z: 546.5 [MH⁺].

Ejemplo 30 4-metanosulfonyl-bencilamida del ácido 6-metil-5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

5-*Yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)encil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida* (0.236 g, 0.4 mmol), oxima de acetamida (0.088 g, 1.2 mmol), Pd(PP_{h3})₂Cl₂ (0.014 g, 0.020 mmol), trietilamina (0.081 g, 0.8 mmol), tolueno (15 ml) y una barra de agitador magnético se cargaron en un reactor de acero de presión segura. El reactor se desgasificó con CO, y cuando se había eliminado todo el aire, se aplicó una presión de 4 atmósferas de CO, y el reactor se calentó a 95°C. La reacción se dejó proceder durante la noche. LC-MS mostró que casi todo el yoduro de partida se había consumido para dar un producto principal. La mezcla cruda se evaporó y el aceite residual se sometió a partición entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, y se secó y se evaporó. La purificación sobre sílica (heptano: EtOAc 1:2) dio material puro (0.083 g, 38%) como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.68 (1H, t, *J* 6.2 Hz); 8.91 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.95 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 7.87 (2H, d, *J* 8.02 Hz); 7.86 (1H, t, *J* 7.16 Hz); 7.81 (1H, d, *J* 7.86 Hz); 7.55 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 4.67-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.47 (3H, s); 2.41 (3H, s).

APCI-MS *m/z*: 547.0 [MH⁺].

Ejemplo 31 6-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)-*N*-[4-(metilsulfonyl)encil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

15 El compuesto del título se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 29 pero partiendo de 5-yodo-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)encil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (50 mg, 0.085 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5 mg, 0.0043 mmol) y 3-metil-5-(tributilestannil)isoxazol [sintetizado como se describe en Tetrahedron, 47, 28, 5111, 1991] (63 mg, 0.169 mmol) en DME (0.85 ml). Rendimiento: 15 mg, 0.033 mmol (39 %).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.79 (1H, t, *J*=6.0 Hz); 8.57 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.94 - 7.79 (5H, m); 7.55 (2H, d, *J*=8.4 Hz); 6.67 (1H, s); 4.60 (2H, d, *J*=6.2 Hz); 3.17 (3H, s); 2.30 (3H, s); 2.17 (3H, s).

APCI-MS *m/z*: 546.4 [MH⁺].

Los compuestos de los Ejemplos 32 a 37 se prepararon utilizando métodos análogos a los descritos en los Ejemplos 1 (a) a 1 (d) y 2.

25 **Ejemplo 32** 5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-*N*-[4-(isopropilsulfonyl)encil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

¹H RMN (CDCl₃): δ 10.12 (1H, bt,); 8.44 (1H, s); 7.86-7.67 (4H, m); 7.56 (1H, bs,); 7.51-7.47 (3H, m); 4.76-4.66 (2H, m); 3.21-3.11 (1H, m,); 2.34 (3H, d, *J* 6.8 Hz); 2.20 (3H, d, *J* 6.8 Hz); 1.93 (3H, s); 1.27 (6H, d, *J* 7.0 Hz).

APCI-MS *m/z*: 588 [MH⁺].

30 **Ejemplo 33** 5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-*N*-[4-(etilsulfonyl)encil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

¹H RMN (CDCl₃): δ 10.15 (1H, bt,); 8.43 (1H, s); 7.86-7.83 (3H, m); 7.78 (1H, bt,); 7.57 (1H, bs,) 7.53-7.47 (3H, m); 4.73-4.69 (2H, m); 3.09 (2H, q, *J* 7.4 Hz,); 2.34 (3H, d, *J* 6.9 Hz); 2.20 (3H, d, *J* 6.9 Hz); 1.94 (3H, s); 1.26 (3H, t, *J* 7.4 Hz).

35 APCI-MS *m/z*: 574 [MH⁺].

Ejemplo 34 *N*-[4-(Ciclopropilsulfonyl)encil]-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

40 ¹H RMN (CDCl₃): δ 10.06 (1H, bt,); 8.43 (1H, s); 7.88-7.76 (4H, m); 7.56 (1H, bs,) 7.51-7.47 (3H, m); 4.74-4.63 (2H, m); 2.45-2.38 (1H, m); 2.33 (3H, d, *J* 6.7 Hz); 2.19 (3H, d, *J* 6.7 Hz); 1.92 (3H, s); 1.35-1.30 (2H, m); 1.07-0.99 (2H, m).

APCI-MS *m/z*: 586 [MH⁺].

Ejemplo 35 1-(3-Cianofenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)encil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

45 ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.88 (1H, bt,); 8.44 (1H, s); 7.90-7.86 (3H, m); 7.77 (1H, bt,); 7.62-7.51 (4H, m); 4.74-4.63 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.33 (3H, d, *J* 5.7 Hz); 2.19 (3H, d, *J* 5.6 Hz); 1.93 (3H, s).

APCI-MS *m/z*: 517 [MH⁺].

Ejemplo 36 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 1-(3-Clorofenil)-5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

^1H RMN (CDCl_3): δ 9.98 (1H, bt.); 8.42 (1H, s); 7.88 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.57-7.52 (4H, m); 7.30-7.29 (1H, m); 7.19-7.17 (1H, m); 4.68 (2H, d, J 5.6 Hz); 3.02 (3H, s); 2.32 (3H, d, J 4.0 Hz); 2.18 (3H, d, J 4.2 Hz); 1.95 (3H, s).

5 APCI-MS m/z: 526 [MH^+].

Ejemplo 37 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-m-tolil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

^1H RMN (CDCl_3): δ 10.11 (1H, bt.); 8.40 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.54-7.47 (3H, m); 7.35 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.06-7.03 (2H, m); 4.67 (2H, d, J 5.9 Hz); 3.02 (3H, s); 2.46 (3H, s); 2.32 (3H, d, J 2.5 Hz); 2.18 (3H, d, J 3.0 Hz); 1.93 (3H, s).

10

APCI-MS m/z: 506 [MH^+].

Ejemplo 38 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-Isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

15

a) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-Hidrazinocarbonil-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

El compuesto obtenido en el Ejemplo 14 (b) (0.051 g, 0.14 mmol) en DCM (5 ml) se trató con SOCl_2 (5 ml), y el matraz se selló y se agitó magnéticamente durante 2 horas, cuando LC-MS mostró que la reacción era completa. La mezcla cruda se evaporó in vacuo, dando el cloruro de ácido intermediario como un sólido amarillo. El sólido se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml, secado sobre tamices moleculares) y se agregó hidrato de hidrazina (0.05 g, 1.0 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y LC-MS mostró la formación completa del compuesto del título. La mezcla se concentró in vacuo y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (0.036 g, 70%) como un sólido blanco después de secar por congelación las fracciones puras.

20

APCI-MS m/z: 523.2 [MH^+].

25

b) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(N^1 -Isobutiril-hidrazinocarbonil)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

El compuesto obtenido en la etapa (a) (0.025 g, 0.047 mmol) en THF seco (10 ml) se agitó y se agregó anhídrido isobutírico (0.040 g, 0.25 mmol). La mezcla obtenida se agitó durante 15 minutos, y LC-MS mostró la conversión completa del material de partida a la amida deseada. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del subtítulo (0.024 g, 85%) como un polvo blanco después de secar por congelación las fracciones puras.

30

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 10.25 (1H, bs); 9.89 (1H, bs); 9.79 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.50 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.94-7.90 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.84 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.74 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.63-4.56 (2H, m); 3.18 (3H, s); 2.55-2.49 (1H, p, J 6.8 Hz); 2.18 (3H, s); 1.08 (6H, d, J 6.8 Hz).

APCI-MS m/z: 593.2 [MH^+].

35

c) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-Isopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

El compuesto obtenido en la etapa (b) (0.02 g, 0.034 mmol) en TMS-polifosfato (3 ml, PPSE en DCM, Synthesis 1982, página 591-592) se agitó en un vial sellado y se calentó a 70°C durante 3 horas. LC-MS mostró la conversión completa del material de partida lineal a un compuesto con el peso molecular esperado. La solución enfriada se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de DCM (10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y después se secó con Na_2SO_4 . La filtración y la evaporación de la solución dieron un sólido blanco. La purificación de este material por HPLC preparativa proporcionó fracciones puras las cuales se secaron por congelación. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0.015 g, 77%).

40

45

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9.76 (1H, t, J =6.29 Hz); 8.77 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.6 Hz); 7.84-7.78 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.65-4.56 (2H, m); 3.30 (1H, p, J 6.9 Hz); 3.18 (3H, s); 2.41 (3H, s); 1.36 (6H, d, J 7.0 Hz).

APCI-MS m/z: 575.2 [MH^+].

Ejemplo 39 ácido 6-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

a) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-[N¹-(Formil-hidrazinocarbonil)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

5 El compuesto obtenido en el Ejemplo 38 (a) (0.025 g, 0.048 mmol) en THF seco (10 ml) se agitó y se agregó anhídrido formilacetil mixto (0.06 g, 0.68 mmol; preparado de acuerdo con procedimientos de la literatura). La mezcla se agitó durante 20 minutos y LC-MS mostró la conversión completa del material de partida. La evaporación y la purificación por HPLC preparativa, y el subsecuente secado por congelación, proporcionó el compuesto del subtítulo (0.022 g, 83%) como un polvo blanco.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.43 (1H, s); 10.13 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.52 (1H, s); 8.11 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.65 Hz); 7.87 (1H, d, J 8.21); 7.74 (1H, d, J 8.21 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.21 Hz); 4.63-4.54 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.18 (3H, s).

APCI-MS m/z: 551.2 [MH⁺].

b) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 38 (c) a partir de 0.020 g (0.036 mmol) del compuesto obtenido en la etapa (a). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (0.010 g, 52%) después de la purificación en HPLC preparativa y secado por congelación de las fracciones puras.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.74 (1H, t, J 6.3 Hz); 9.38 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.0 Hz); 7.87-7.84 (1H, m); 7.81 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.0 Hz); 4.65-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.45 (3H, s).

APCI-MS m/z: 533.2 [MH⁺].

Ejemplo 40 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-Hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

25 a) etil éster del ácido N¹-[5-(4-Metanosulfonil-bencilcarbamoil)-2-metil-6-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,6-dihidro-piridin-3-carbonil]-hidrazinacarboxílico

El compuesto obtenido en el Ejemplo 38 (a) (0.025 g, 0.048 mmol) en THF seco (2 ml) se agitó y se agregó pirocarbonato de dietilo (0.023 g, 0.14 mmol). El vial se selló y se agitó a 40°C durante 3 horas, controlando la reacción por LC-MS. La mezcla se evaporó y luego se purificó por HPLC preparativa, dando el compuesto del subtítulo (0.023 g, 80%) como un sólido blanco después del secado por congelación de las fracciones puras.

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10.23 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.1 Hz); 9.23 (1H, s); 8.47 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.74 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.65-4.55 (2H, m); 4.14-4.01 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.16 (3H, s); 1.25-1.15 (3H, m).

APCI-MS m/z: 595.2 [MH⁺].

35 b) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-Hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 38 (c) a partir de 0.015 g (0.025 mmol) del compuesto obtenido en la etapa (a). El tiempo de reacción fue de 4 días. El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.008 g, 58%) después de la purificación en HPLC preparativa y el secado por congelación de las fracciones puras.

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 12.61 (1H, bs); 9.73 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.63 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.64-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.30 (3H, s).

APCI-MS m/z: 549.1 [MH⁺].

45 **Ejemplo 41** 4-metilsulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

El compuesto del Ejemplo 38 (a) (0.017 g, 0.0325 mmol), tolueno (1 ml), NMP (0,5 ml), trietilamina (0,5 ml), clorhidrato de acetamido de etilo (0.030 g, 0.24 mmol) y una barra de agitador magnético, se colocaron en un vial

de vidrio. El vial se selló y la mezcla se calentó con agitación a 100°C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y después se concentró in vacuo. La purificación por HPLC preparativa y el subsecuente secado por congelación de las fracciones puras proporcionaron el compuesto del título (0.005 g, 28%) como un sólido blanco.

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 13.79 (1H, bs); 9.89 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.99 (1H, s); 7.97 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.83 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.78 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.67-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.41 (3H, s); 2.41 (3H, s).

APCI-MS m/z : 546.2 [MH^+].

Ejemplo 42 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(4,5-Dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

10 A Una solución de POCl_3 (0.030 g, 0.2 mmol) en CHCl_3 (1 ml) y piridina (1 ml) se agregó a N-metilacetamida (0.015 g, 0.2 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y se agitó durante 90 minutos. A esta solución se agregó una solución de 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-hidrazinocarbonil-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (Ejemplo 38 (a), 0.040 g, 0.076 mmol) en CHCl_3 (2 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto intermedio lineal

15 (0.020 g). Este material se suspendió en EtOAc (2 ml) y se calentó (90°C) con agitación durante 4 horas, dando lugar a una mezcla de tres componentes. Esta mezcla se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título (0.003 g, 7%) después del secado por congelación de las fracciones puras.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.89 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.29 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.6 Hz); 7.87-7.83 (2H, m); 7.55 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.66-4.55 (2H, m); 3.45 (3H, s); 3.17 (3H, s); 2.39 (3H, s); 1.87 (3H, s).

20 APCI-MS m/z : 560.2 [MH^+].

Ejemplo 43 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-Metoximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

a) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-[N^1 -(2-Metoxi-acetil)-hidrazinocarbonil]-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

25 El compuesto obtenido en el Ejemplo 38 (a) (0.028 g, 0.053 mmol) en THF seco (2 ml) se trató con trietilamina (0.020 g, 0.20 mmol) y cloruro de 2-metoxiacetilo (0.02 g, 0.18 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y LCMS mostró la conversión completa del material de partida a una mezcla de tres compuestos. La reacción se detuvo mediante la adición de MeOH, y la subsecuente evaporación y la purificación por HPLC preparativa proporcionaron el compuesto del subtítulo (0.015 g, 47%) como un sólido blanco después del secado por congelación de las

30 fracciones puras.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10.29 (1H, s); 9.95 (1H, s); 9.79 (1H, t, J 6.3 Hz); 8.51 (1H, s); 7.93 (1H, s); 7.94-7.89 (1H, m); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.74 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.1 Hz); 4.65-4.55 (2H, m); 3.97 (2H, s); 3.36 (3H, s); 3.17 (3H, s); 2.18 (3H, s).

APCI-MS m/z : 595.2 [MH^+].

35 b) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(5-Metoximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 38 (c) a partir de 0.015 g (0.025 mmol) del compuesto obtenido en la etapa (a). El compuesto del título (0.011 g, 80%) se obtuvo como un sólido blanco después de la purificación en HPLC preparativa y secado por congelación de las fracciones puras.

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.73 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.79 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.14 Hz); 7.86-7.84 (1H, m); 7.71 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.56 (2H, d, J 8.1 Hz); 4.75 (2H, s); 4.65-4.55 (2H, m); 3.39 (3H, s); 3.17 (3H, s); 2.45 (3H, s).

APCI-MS m/z : 577.2 [MH^+].

45 **Ejemplo 44** N-[4-(Isopropilsulfonil)bencil]-6-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 14

^1H RMN (CDCl_3): δ 9.96 (1H, bt.); 9.08 (1H, s); 7.89-7.78 (4H, m); 7.55-7.45 (4H, m); 4.78-4.65 (2H, m); 3.20-3.13 (1H, m.); 2.68 (3H, s); 2.62 (3H, s); 1.28 (6H, d, J 6.9 Hz).

APCI-MS m/z: 575 [MH⁺].

Ejemplo 45 N-[4-(Etilsulfonil)bencil]-6-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 14.

- 5 ¹H RMN (CDCl₃): δ 9.80 - 9.71 (1H, m); 9.09 (1H, s); 7.90 - 7.74 (4H, m); 7.56 - 7.42 (4H, m); 4.79 - 4.63 (2H, m); 3.08 (2H, q, J 7.5 Hz); 2.64 (3H, s); 2.62 (3H, s); 1.27 (3H, t, J 7.4 Hz).

APCI-MS m/z: 561.1 [NH⁺].

Ejemplo 46 N-[4-(Ciclopropilsulfonil)bencil]-6-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

- 10 El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 14.

¹H RMN (CDCl₃): δ 9.74 (1H, bt,); 9.09 (1H, s); 7.87-7.77 (4H, m); 7.54-7.45 (4H, m); 4.75-4.64 (2H, m); 2.64 (3H, s); 2.62 (3H, s); 2.46-2.39 (1H, m); 1.35-1.31 (2H, m); 1.04-0.99 (2H, m).

APCI-MS m/z: 573 [MH⁺].

- 15 **Ejemplo 47** 4-(propan-2-sulfonil)-bencilamida del ácido 6-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

El compuesto del título (0.025 g, 64%) se preparó mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 39.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.75 (1H, t, J 6.2 Hz); 9.38 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.89-7.82 (2H, m); 7.80 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.56 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.68-4.56 (2H, m); 3.37 (1H, p, J 6.8 Hz); 2.45 (3H, s); 1.13 (6H, d, J 6.2 Hz).

- 20 APCI-MS m/z: 561.2 [MH⁺].

Ejemplo 48 4-ciclopropanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

El compuesto del título (0.023 g, 80%) se preparó mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 39.

- 25 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.74 (1H, t, J 6.2 Hz); 9.38 (1H, s); 8.82 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.94 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.89-7.80 (2H, m); 7.84 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.66-4.56 (2H, m); 2.84-2.77 (1H, m); 2.44 (3H, s); 1.12-1.05 (2H, m); 1.05-0.97 (2H, m).

APCI-MS m/z: 559.2 [MH⁺].

Ejemplo 50 6-metil-5-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

- 30 a) 5-(1-Butoxivinil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5-Yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 1 (d), 101.5 mg, 0.17 mmol), bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]-paladio (0) (16.5 mg, 18.3 mmol), n-butil vinil éter (60 ml, 0.46 mmol), trietilamina (0.5 ml, 3.6 mmol) y DMF (6 ml) se colocaron en un recipiente de Schlenk equipado con una barra de agitación magnética. El recipiente se purgó con argón, se selló, y se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (27.3 mg, 28 %).

- 35 ¹H RMN (CDCl₃): δ 9.96 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.64 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.82 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.75 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.56 - 7.50 (3H, m); 7.46 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.69 (2H, ddd, J 22.1, 15.7, 6.2 Hz); 4.43 (1H, d, J 2.6 Hz); 4.26 (1H, d, J 2.6 Hz); 3.83 (2H, t, J 6.5 Hz); 3.03 (3H, s); 2.11 (3H, s); 1.74 (2H, quinteto J 9.2 Hz); 1.46 (2H, sexteto, J 9.1 Hz); 0.98 (3H, t, J 7.4 Hz).

APCI-MS m/z: 563 [MH⁺].

- b) 5-Acetil-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Se agregó ácido clorhídrico acuoso (2.0M, 50 ml) a una solución de 5-(1-butoxivinil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (38 mg, 67.5 mmol) en DMF (0.5 ml). Después de 20 minutos la solución se neutralizó con carbonato de hidrógeno de sodio acuoso. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (17.6 mg, 51%).

- 5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 9.75 (1H, t, J 5.7 Hz); 9.08 (1H, s); 7.90 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.85 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.78 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.70 (2H, t, J 6.0 Hz); 3.03 (3H, s); 2.66 (3H, s); 2.43 (3H, s).

APCI-MS m/z : 507 [MH^+].

c) 5-Bromoacetil-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

- 10 Se agregó bromo (34 ml, 0.66 mmol) en THF (5 ml) a una solución de 5-acetil-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (320 mg, 0.63 mmol) en THF (10 ml). Después de 2 horas, el color amarillo había desaparecido. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía sobre sílica utilizando acetato de etilo/heptano (1/1, 2/1, 4/1) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (150 mg, 41%).

15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 9.67 (1H, t); 9.00 (1H, s); 7.89 (2H, d); 7.86 (1H, d); 7.78 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d); 4.69 (2H, m); 4.41 (2H, s); 3.02 (3H, s); 2.42 (3H, s).

d) 6-metil-5-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)-*N*-[4-(metilsulfonyl)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

- 20 Una mezcla de 5-(bromoacetil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (90 mg, 0.15 mmol) y acetamida (44 mg, 0.75 mmol), xileno (300 ml) y H_2SO_4 concentrado (10 ml) se calentó con agitación durante 3 horas. La reacción se diluyó con agua y CH_3CN y se purificó por HPLC preparativa, produciendo el compuesto del título (37 mg, 45%).

- 25 ^1H RMN (CDCl_3): δ 10.08 (1H, t); 8.69 (1H, s); 7.88 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.72 (1H, s); 7.54 (1H, s); 7.52 (2H, d); 7.46 (1H, d); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.56 (3H, s); 2.19 (3H, s).

APCI-MS m/z : 546.4 [MH^+].

Ejemplo 51 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)benzil]-5-(1,3-oxazol-4-il)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

- 30 Una mezcla de 5-(bromoacetil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 50 (c), 100 mg, 0.17 mmol), formamida (135 ml, 3.4 mmol), xileno (300 ml) y H_2SO_4 concentrado (10 ml) se calentó con agitación durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua y CH_3CN y se purificó por HPLC preparativa, produciendo el compuesto del título (23 mg, 31%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 9.95 (1H, t); 8.75 (1H, s); 7.99 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.86 (1H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.72 (1H, s); 7.52 (2H, d); 7.47 (1H, d); 4.69 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.24 (3H, s).

- 35 APCI-MS m/z : 523.3 [MH^+].

Ejemplo 52 4-metanosulfonyl-bencilamida del ácido 5-(2-Amino-tiazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

- 40 4-metanosulfonyl-bencilamida del ácido 5-Bromoacetil-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (Ejemplo 50 (c), 0.04 g, 0.067 mmol), tiourea (0.0067 g, 0.086 mmol), NaOAc (0.011 g, 0.136 mmol), EtOH (2 ml) y una barra agitadora magnética se colocaron en un tubo diseñado para la síntesis de microondas. El vial se selló y la mezcla se calentó en un aparato de microondas CEM Discover (100W, 90°C) durante 20 minutos, dando una conversión completa del material de partida a un solo producto de acuerdo con LC-MS. Los solventes se evaporaron para dar una mezcla en crudo que se purificó en HPLC preparativa dando el compuesto del título (0.026 g, 66%) como un sólido ligeramente amarillento después del secado por congelación de las fracciones puras.

- 45 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.92 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.64 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.81 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.75 (1H, d, J 7.75 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.11 (2H, bs); 6.64 (1H, s); 4.65-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.17 (3H, s). APCI-MS m/z : 563 [MH^+].

Ejemplo 53 5-(2,5-Dimetil-1,3-oxazol-4-il)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonyl)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-propionil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Una solución de 5-yodo-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 1 (d), 1500 mg, 2.5 mmol), bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio(0) (230 mg, 0.25 mmol), trietilamina (7.5 ml, 54 mmol) y etilpropenil éter (900 ml, 7.5 mmol) en DMF (45 ml) se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Después, el producto bruto se disolvió en DMF (25 ml) y HCl 2 M (25 ml) y después se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se separaron, se evaporaron bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía sobre sílica usando acetato de etilo/heptano (2/1, 4/1, 10/1) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título (1.3 g, > 99%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 9.76 (1H, t); 9.06 (1H, s); 7.89 (2H, d); 7.84 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.49 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.02 (3H, s); 3.00 (2H, q); 2.39 (3H, s); 1.22 (3H, t).

b) 5-(2-Bromopropanoil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Se agregó bromo (84 ml, 1.61 mmol) en THF (5 ml) a una solución de 6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-5-propionil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (700 mg, 1.34 mmol) en THF (10 ml). Después de 2 horas, el color amarillo había desaparecido. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (800 mg, 99%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 9.71 (1H, t); 8.97 (1H, d); 7.89 (2H, d); 7.85 (1H, d); 7.77 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.46 (1H, d); 7.40 (1H, d); 5.28 (1H, q); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.36 (3H, s); 1.90 (3H, d).

c) 5-(2,5-Dimetil-1,3-oxazol-4-il)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Una mezcla de 5-(2-bromopropanoil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (130 mg, 0.22 mmol), acetamida (262 mg, 4.4 mmol), xileno (300 ml) y H₂SO₄ concentrado (10 ml) se calentó con agitación durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua y CH₃CN y se purificó por HPLC preparativa, produciendo el compuesto del título (45 mg, 36%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 10.00 (1H, t); 8.54 (1H, s); 7.88 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.54 (1H, d); 7.52 (2H, d); 7.47 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.51 (3H, s); 2.34 (3H, s); 2.11 (3H, s).

APCI-MS m/z: 560.4 [MH⁺].

Ejemplo 54 6-metil-5-(5-metil-1,3-oxazol-4-il)-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Una mezcla de 5-(2-bromopropanoil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 53 (b), 130 mg, 0.22 mmol), formamida (176 ml, 4.4 mmol), xileno (300 ml) y H₂SO₄ concentrado (10 ml) se calentó con agitación durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua y CH₃CN y se purificó por HPLC preparativa, produciendo el compuesto del título (27 mg, 23%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 10.02 (1H, t); 8.57 (1H, d); 7.89 (1H, s); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.55 (1H, d); 7.52 (2H, d); 7.48 (1H, d); 4.69 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.41 (3H, s); 2.09 (3H, s).

APCI-MS m/z: 546.3 [MH⁺].

Ejemplo 55 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(2-Amino-5-metil-tiazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

5-(2-Bromopropanoil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 53 (b), 0.04 g, 0.067 mmol), tiourea (0.0067 g, 0.086 mmol), NaOAc (0.011 g, 0.136 mmol), EtOH (2 ml) y una barra agitadora magnética se colocaron en un tubo diseñado para la síntesis de microondas. El vial se selló y la mezcla se calentó en un aparato de Microondas CEM Discover (100W, 90°C) durante 20 minutos, dando una conversión completa del material de partida a un solo producto de acuerdo con LC-MS. Los solventes se evaporaron para dar una mezcla cruda la cual se purificó en HPLC preparativa, dando el compuesto del título (0.026 g, 66%) como un sólido ligeramente amarillento después del secado por congelación de las fracciones puras.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.90 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.32 (1H, s); 7.98 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.83 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.77 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.67-4.55 (2H, m); 3.18 (3H, s); 2.12 (3H, s); 1.91 (3H, s).

APCI-MS m/z : 577.1 [MH^+].

- 5 **Ejemplo 56** 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(2-Hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

5-(2-Bromopropanoil)-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 53 (b), 0.06 g, 0.10 mmol), 2-amino-2-tioxoetil pivalato (0.022 g, 0.125 mmol), EtOH (2 ml) y una barra agitadora magnética se colocaron en un tubo diseñado para la síntesis de microondas. El vial se selló y la mezcla se calentó en un aparato de Microondas CEM Discover (100W, 80°C) durante 40 minutos, dando una conversión completa del material de partida a un solo producto de acuerdo con LC-MS. Los solventes se evaporaron para dar una mezcla cruda la cual se purificó sobre sílica para dar 0.045 g (76%) del éster pivalilo intermedio. Este compuesto se disolvió en THF (2 ml) y agua (2 ml). A esta solución se agregó NaOH (0,2 mmol, 0.1 ml de una solución 2 M), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El THF se evaporó y la fase acuosa se acidificó, se extrajo, y los extractos se evaporaron. La purificación por HPLC preparativa dio fracciones puras que se secaron por congelación para dar el compuesto del título (0.040 g, 68%) como un sólido blanco.

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.92 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.30 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92-7.88 (1H, d); 7.87 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.88-7.78 (2H, m); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 6.02 (1H, J 5.8 Hz); 4.69 (2H, d, J 5.8 Hz); 4.64-4.54 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.34 (3H, s); 1.89 (3H, s)

20 APCI-MS m/z : 592.1 [MH^+].

Ejemplo 57 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

a) 5-Ciano-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

25 Una mezcla de 5-yodo-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 1 (d), 120 mg, 0.20 mmol) y cianuro de cobre (I) (66.7 mg, 0.74 mmol) en NMP (2.5 ml) se agitó durante la noche a 140°C. La mezcla de reacción se enfrió y se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó primero por HPLC preparativa y luego por cromatografía instantánea eluyendo con diclorometano/metanol (10:0.2) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (24 mg, 24%).

30 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.55 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.49 (1H, s); 7.96 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.88 -7.81 (3H, m); 7.77 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.52 (2H, d, J 8.4 Hz); 4.56 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.16 (3H, s); 2.22 (3H, s).

APCI-MS m/z : 490 [MH^+].

b) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(*N*-Hidroxicarbamimidoil)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

35 5-Ciano-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (0.040 g, 0.082 mmol), hidrocloreuro de hidroxilamina (0.015 g, 0.209 mmol), NaOAc (0.017 g, 0.209 mmol), etanol (3 ml), agua (0.1 ml) y una barra de agitador magnético se colocaron en un vial. La mezcla se calentó (90°C) durante la noche. LC-MS mostró una mezcla 50:50 de dos componentes, uno de los cuales tenía el peso molecular esperado. El producto se aisló por HPLC preparativa dando 0.012 g (28%) del intermedio *N*-hidroxilamidina.

40 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.85 (1H, t, J 6.2 Hz); 9.53 (1H, s); 8.33 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.86 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.85 (1H, s); 7.83 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.69 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.3 Hz); 5.88 (2H, bs); 4.64-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.07 (3H, s).

APCI-MS m/z : 523.2 [MH^+].

45 c) 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(*N*-Hidroxicarbamimidoil)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (0.011 g, 0.021 mmol), anhídrido acético (0,02 g, 0,195 mmol), tolueno (2 ml) y una barra de agitador magnético fueron colocados en un vial. El vial se selló y se calentó (110°C) con agitación durante 5 horas. LC-MS confirmó el consumo del material de partida y la formación de un producto con el peso molecular esperado.

La evaporación y la purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (0.004 g, 35%) como un sólido blanco después del secado por congelación de las fracciones puras.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.77 (1H, t, *J* 6.2 Hz); 8.90 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.93 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.87 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 7.87-7.79 (2H, m); 7.55 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 7.67-7.53 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.69 (3H, s); 2.37 (3H, s).

5 APCI-MS *m/z*: 547.2 [MH⁺].

Ejemplo 58 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

5-Ciano-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil] 1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 57 (a), 0.040 g, 0.082 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (0.015 g, 0.209 mmol), NaOAc (0.017 g, 0.209 mmol), etanol (3 ml), agua (0.1 ml) y una barra de agitador magnético fueron colocados en un vial. La mezcla se calentó (90°C) durante la noche. Los solventes se evaporaron in vacuo. El residuo se disolvió en ortoformiato de trietilo (3 ml) en un vial y se agregó una barra de agitador magnético. El vial se selló y se calentó (130°C) con agitación durante 2 horas. LC-MS confirmó la formación de un producto con el peso molecular esperado. Los volátiles se eliminaron in vacuo, y el residuo se purificó en HPLC preparativa dando el compuesto del título (0.012 g, 27%) como un sólido blanco después del secado por congelación de las fracciones puras.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.78 (1H, s); 9.77 (1H, t, *J* 6.2 Hz); 8.93 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.93 (1H, d, *J* 7.7 Hz); 7.87 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 7.86-7.80 (2H, m); 7.56 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 4.65-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.39 (3H, s).

APCI-MS *m/z*: 533.2 [MH⁺].

20 **Ejemplo 59** 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-2-oxo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

5-Ciano-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 57 (a), 0.018 g, 0.037 mmol), NaN₃ (0.020 g, 0.307 mmol), NH₄Cl (0.016 g, 0.307 mmol), NMP (1 ml) y una barra agitadora magnética se colocaron en un tubo diseñado para la síntesis de microondas. El vial se selló y la mezcla se calentó en un aparato de Microondas CEM Discover (100W, 140°C) durante 30 minutos, dando una conversión completa del nitrilo de acuerdo con LC-MS. La mezcla cruda se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y agua (2 ml) y se purificó directamente por HPLC preparativa bajo condiciones ácidas, dando el compuesto del título (0.012 g, 61%) como un sólido de color beige después del secado por congelación de las fracciones puras.

30 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.81 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.79 (1H, bs); 8.02 (1H, bs); 7.93 (1H, d, *J* 7.89 Hz); 7.87 (2H, d, *J* 8.5 Hz); 7.88-7.85 (1H, m); 7.82 (1H, d, *J* 8.2 Hz); 7.56 (2H, d, *J* 8.4 Hz); 4.67-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.34 (3H, s).
APCI-MS *m/z*: 533.2 [MH⁺].

Ejemplo 60 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-5-(4-metil-oxazol-2-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

35 5-amida 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico [preparado a partir del cloruro de ácido del ácido 5-(4-metanosulfonil-bencilcarbamoil)-2-metil-6-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico [descrito en el Ejemplo 14 (b)] y amoníaco] (0.05 g, 0.098 mmol), 1-cloroacetona (0.025 g, 0.27 mmol), CaCO₃ (0.015 g, 0.15 mmol), NMP (1.5 ml) y una barra agitadora magnética se colocaron en un tubo diseñado para la síntesis de microondas. El vial se selló y la mezcla se calentó en un aparato de Microondas CEM Discover (100W, 155°C) durante 60 minutos, dando una conversión completa de la amida de acuerdo con LC-MS. La mezcla cruda se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y agua (2 ml) y se purificó directamente por HPLC preparativa dando el compuesto del título (0.006 g, 11%) como un sólido después del secado por congelación de las fracciones puras.

40 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.79 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.89 (1H, s); 7.98 (1H, bs); 7.97-7.95 (1H, m); 7.92 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 7.87 (2H, d, *J* 8.1 Hz); 7.85 (1H, t, *J* 7.9 Hz); 7.79 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 4.66-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.45 (3H, s); 2.17 (3H, s).

45 APCI-MS *m/z*: 546.2 [MH⁺].

Ejemplo 61 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 5-(4,5-Dimetil-oxazol-2-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

50 5-amida 4-metanosulfonil-bencilamida del ácido 6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico (véase Ejemplo 60, 0.05 g, 0.098 mmol), 3-bromo-2-butanona (0.020 g, 0.20 mmol), CaCO₃ (0.015 g, 0.15 mmol), NMP (1.5 ml) y una barra agitadora magnética se colocó en un tubo diseñado para la síntesis de microondas. El vial se selló y la mezcla se calentó en un aparato de Microondas CEM Discover (100W, 140°C)

durante 2 horas. La reacción se detuvo y la mezcla cruda se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y agua (2 ml) y se purificó directamente por HPLC preparativa, dando el compuesto del título (0.007 g, 13%) como un sólido ligeramente parduzco después del secado por congelación de las fracciones puras.

5 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.81 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.85 (1H, s); 7.98 (1H, bs); 7.92 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.1 Hz); 7.85 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.55 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.66-4.55 (2H, m); 3.17 (3H, s); 2.44 (3H, s); 2.33 (3H, s); 2.17 (3H, s)

APCI-MS m/z : 560.2 [MH^+].

Ejemplo 63 *N*-(Ciclohexilmetil)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) Etil 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato

10 Una suspensión de ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Ejemplo 1 (b), 13.1 g, 43.9 mmol), carbonato de sodio (5.2 g, 48.3 mmol) y yodoetano (10.6 g, 67.7 mmol) en NMP (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se recogió, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica eluyendo con *tert*-butil metil éter/metanol (10:0.4) para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro

15 (12.5 g, 87%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 8.21 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.75 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.68 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.49 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 7.8 Hz); 6.25 (1H, d, J 7.4 Hz); 4.36 (2H, q, J 7.2 Hz); 2.03 (3H, s); 1.37 (3H, t, J 7.2 Hz).

APCI-MS m/z : 326.1 [MH^+].

20 b) 5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

Se agregó *N*-Yodosuccinimida (6.89 g, 30.6 mmol) a una solución de 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (9.9 g, 30.5 mmol) en DCM (45 ml) y TFA (38 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 19 horas de agitación a temperatura ambiente el solvente se concentró in vacuo. Se agregaron solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y acetato de etilo al residuo para neutralizar el TFA restante. La fase orgánica se recogió, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica eluyendo con DCM/metanol (10:0.2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (11.4 g, 83%).

25

^1H RMN (CDCl_3): δ 8.52 (1H, s); 7.76 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.69 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.46 (1H, s); 7.38 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.36 (2H, q, J 7.1 Hz); 2.26 (3H, s); 1.37 (3H, t, J 7.2 Hz).

30 APCI-MS m/z : 452.0 [MH^+].

c) 6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (2.6 g, 5.76 mmol), feniltributiletannano (2.24 mg, 6.10 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (17.3 mg, 0.02 mmol), tolueno (15 ml) y DME anhidro (1.5 ml) se colocaron en un recipiente de Schlenk equipado con una barra de agitación magnética. El recipiente se purgó con argón, se selló y se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.8 g, 35%).

35

40 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.26 (1H, s); 7.72 (2H, m); 7.56 (1H, s); 7.51 - 7.36 (4H, m); 7.34 - 7.28 (2H, m); 4.37 (2H, q, J 7.1 Hz); 1.97 (3H, s); 1.37 (3H, t).

APCI-MS m/z : 402.3 [MH^+].

d) ácido 6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

Se agregó una solución de hidróxido de sodio acuosa 2M (2.5 ml, 5.0 mmol) a una solución de 6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (0.85 g, 2.12 mmol) en THF (5 ml), metanol (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró in vacuo. El acetonitrilo (3 ml) se agregó al residuo y la solución se acidificó con TFA. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y acetona y se secó al aire para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.62 g, 78%).

45

^1H RMN (CDCl_3): δ 13.75 (1H, s); 8.59 (1H, s); 7.87 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.80 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.61 (1H, s); 7.54 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.51 - 7.40 (3H, m); 7.31 (2H, m); 2.08 (3H, s).

APCI-MS m/z: 374.2 [MH^+].

e) *N*-(Ciclohexilmetil)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

- 5 Se agregó (Ciclohexilmetil)amina en NMP (135 ml, 0.3M, 0.04 mmol) a una mezcla de ácido 6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (12 mg, 0.03 mmol), HATU (15 mg, 0.04 mmol), HOAT (7 mg, 0.04 mmol) y DIEA (13 mg, 0.1 mmol) en NMP (160 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó in vacuo, y el residuo se disolvió en acetonitrilo/agua, 50/50, para un volumen total de 1.6 ml, y se purificó utilizando HPLC preparativa para dar el compuesto del título (7 mg, 50%).

- 10 Temperatura ambiente (C_{18} , UV220 nm): 7.0 min.

APCI-MS m/z: 469.1 [MH^+].

Los compuestos de los Ejemplos 64 a 90 se prepararon usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 63 y la amina apropiada.

Ejemplo 64 6-metil-*N*-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

- 15 Temperatura ambiente (C_{18} , UV 220 nm): 4.6 min.

APCI-MS m/z: 486.2 [MH^+].

Ejemplo 65 6-metil-2-oxo-5-fenil-*N*-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C_{18} , UV 220 nm): 5.2 min.

APCI-MS m/z: 440.2 [MH^+].

- 20 **Ejemplo 66** *N*-[2-(1H-Indol-3-il)etil]-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C_{18} , UV 220 nm): 6.5 min.

APCI-MS m/z: 516.2 [MH^+].

Ejemplo 67 6-metil-2-oxo-5-fenil-*N*-(1-feniletíl)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C_{18} , UV 220 nm): 6.8 min.

- 25 APCI-MS m/z: 477.2 [MH^+].

Ejemplo 68 6-metil-2-oxo-5-fenil-*N*-(2-feniletíl)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C_{18} , UV 220 nm): 6.7 min.

APCI-MS m/z: 477.2 [MH^+].

Ejemplo 69 6-metil-2-oxo-5-fenil-*N*-[(2R)-2-fenilciclopropil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

- 30 Temperatura ambiente (C_{18} , UV 220 nm): 6.9 min.

APCI-MS m/z: 489.2 [MH^+].

Ejemplo 70 *N*-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C_{18} , UV 220 nm): 6.8 min.

- 35 APCI-MS m/z: 489.2 [MH^+].

Ejemplo 71 *N*-[(1-Etilpirrolidin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 4.7 min.

APCI-MS m/z: 484.2 [MH⁺].

Ejemplo 72 6-metil-N-(1-naftilmetil)-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 7.0 min.

5 APCI-MS m/z: 513.2 [MH⁺].

Ejemplo 73 N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 6.5 min.

APCI-MS m/z: 507.2 [MH⁺].

10 **Ejemplo 74** N-(2-Cloro-4-fluorobencil)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 7.0 min.

APCI-MS m/z: 515.2 [MH⁺].

Ejemplo 75 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-(2-tienilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 6.5 min.

15 APCI-MS m/z: 469.1 [MH⁺].

Ejemplo 76 N-(2-Ciclohex-1-en-1-iletal)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 7.2 min.

APCI-MS m/z: 481.3 [MH⁺].

20 **Ejemplo 77** 6-metil-2-oxo-N-(4-fenoxibencil)-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 7.3 min.

APCI-MS m/z: 555.2 [MH⁺].

Ejemplo 78 N-[(2,5-Dimetil-3-furil)metil]-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

25 APCI-MS m/z: 481.4 [MH⁺].

Ejemplo 79 N-[2-[4-(Aminosulfonil)fenil]etil]-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 5.8 min.

APCI-MS m/z: 556.1 [MH⁺].

30 **Ejemplo 80** 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 6.4 min.

APCI-MS m/z: 529.1 [MH⁺].

Ejemplo 81 6-metil-2-oxo-N-fenoxi-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxamida

35 Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 6.6 min.

APCI-MS m/z: 465.1 [MH⁺].

- Ejemplo 82** N-[(6-Fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il)metil]-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
- Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 6.6 min.
- APCI-MS m/z: 539.2 [MH⁺].
- 5 **Ejemplo 83** 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
- Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 6.0 min.
- APCI-MS m/z: 485.2 [MH⁺].
- 10 **Ejemplo 84** 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
- Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 5.7 min.
- APCI-MS m/z: 481.1 [MH⁺].
- Ejemplo 85** 6-metil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
- 15 Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 5.4 min.
- APCI-MS m/z: 467.2 [MH⁺].
- Ejemplo 86** 6-metil-2-oxo-5-fenil-N-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
- Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 6.5 min.
- 20 APCI-MS m/z: 529.1 [MH⁺].
- Ejemplo 87** N-[(5-Metoxi-4-oxo-4H-piran-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
- Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 5.4 min.
- APCI-MS m/z: 511.1 [MH⁺].
- 25 **Ejemplo 88** N-(3-Azepan-1-ilpropil)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
- Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 5.0 min.
- APCI-MS m/z: 512.3 [MH⁺].
- Ejemplo 89** N-(4-Cianobencil)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,3-dihidropiridin-3-carboxamida
- Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 6.4 min.
- 30 APCI-MS m/z: 488.2 [MH⁺].
- Ejemplo 90** 6-metil-2-oxo-N-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)propil]-5-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
- Temperatura ambiente (C₁₈, UV 220 nm): 5.0 min.
- APCI-MS m/z: 497.2 [MH⁺].
- 35 **Ejemplo 91** (3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico
- a) prop-2-inilamida del ácido 6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

Se agregó SOCl_2 (10 ml) en una porción a una solución de ácido 6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Ejemplo 1 (b), 1.0 g, 3.36 mmol) en DCM (10 ml). La solución se agitó magnéticamente durante 1 hora momento en el cual LC-MS mostró la conversión completa. La mezcla cruda se evaporó in vacuo, dando el cloruro de ácido intermediario como un sólido de color amarillo. Este sólido se disolvió en 1,4-dioxano se añadieron (10 ml, secado sobre tamices moleculares) y propargilamina (0.23 g, 4.17 mmol) y trietilamina (1 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, y LC-MS mostró la formación completa del producto. La mezcla se concentró in vacuo y el residuo se purificó sobre sílica, para dar el compuesto del subtítulo (0.93 g, 83%) como un sólido amarillento después de evaporar las fracciones puras.

5
10
 ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9.82 (1H, t, J 7.4 Hz); 8.36 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.91 (1H, s); 7.90 (1H, d); 7.82 (1H, t, J 8.1 Hz); 7.73 (1H, d, J 8.1 Hz); 6.63 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.10-4.04 (2H, m); 3.11 (1H, t, J 2.4 Hz); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z : 335.1 [MH^+].

b) (3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

El compuesto obtenido en la etapa (a) (0.050 g, 0.15 mmol) se disolvió en EtOAc (15 ml) bajo agitación magnética. A esta solución se agregó cloruro de N-hidroxiacetimidoilo (0.15 g, 1.6 mmol), agua (0.3 ml) y KHCO_3 (0.16 g, 1.6 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días momento en el cual LC-MS mostró una conversión de 90%. La reacción se detuvo y la mezcla se sometió a partición entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lavó (agua, salmuera) y se secó. La filtración y la evaporación dieron una mezcla cruda la cual se purificó por cromatografía sobre sílica. El secado por congelación de las fracciones puras proporcionó el compuesto del subtítulo (0.031 g, 53%) como un polvo blanco.

15
20
 ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9.86 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.37 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.91 (1H, s); 7.90 (1H, d); 7.81 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.7 Hz); 6.63 (1H, d, J 7.6 Hz); 6.15 (1H, s); 4.58 (2H, d, 5.9 Hz); 2.17 (3H, s); 2.03 (3H, s).

APCI-MS m/z : 392.2.2 [MH^+].

c) (3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

El compuesto obtenido en la etapa (b) (0.019 g, 0.048 mmol) se disolvió en DCM (1.5 ml) y TFA (1.5 ml). Se agregaron una barra de agitador magnético y N-yodosuccinimida (0.011 g, 0.048 mmol) y el vial se selló y se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. LC-MS mostró la conversión completa del material de partida. Los volátiles se eliminaron in vacuo y el material crudo se purificó sobre sílica, dando el intermediario 5-yodado (0.014 g). Este intermedio se disolvió en DME (2.5 ml) en un vial, y se agregaron 5-trimetilestannil-1-metil-1H-pirazol (0.02 g, 0.082 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ (0.010 g, 8.7 mmol). El vial se selló y la mezcla se calentó (130°C) con agitación durante 1 hora. LC-MS mostró ahora la conversión completa del yoduro a un producto con el peso molecular esperado. La evaporación y purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (0.008 g, 35%, dos etapas) como un sólido blanco después del secado por congelación de las fracciones puras.

25
30
35
 ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9.82 (1H, t, J =6.0 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.88-7.78 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.9 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.9 Hz); 6.16 (1H, s); 4.60 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.72 (3H, s); 2.17 (3H, s); 1.82 (3H, s).

APCI-MS m/z : 472.1 [MH^+].

Ejemplo 92 (5-metanosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3 ilmetil)-amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

40 a) Ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 63 (b), 0.77 g, 1.7 mmol), DME (25 ml), 5-trimetilestannil-1-metil-1H-pirazol (0.49 g, 2 mmol), $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ (0.10 g, 0.087 mmol) y una barra de agitador magnético se pusieron en un recipiente de vidrio de seguridad de presión. El recipiente se selló y se calentó (130°C) con agitación durante la noche. LC-MS mostró la formación completa del producto. La mezcla se dejó enfriar, y luego se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua y salmuera, y adicionalmente se secó con Na_2SO_4 . La filtración y la evaporación y la purificación subsecuente en sílica dieron el éster intermediario. Este material se disolvió en THF (10 ml) y agua (5 ml) y NaOH (2 M, 1 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. El THF se evaporó y la solución acuosa se acidificó después de lo cual precipitó el producto. El producto se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para dar el ácido carboxílico (0.3 g, 47%) como un sólido amarillento.

45
50
 ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 13.80 (1H, s); 8.25 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.99-7.93 (1H, m); 7.90-7.85 (2H, m); 7.54 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.36 (1H, d, J 1.8 Hz); 3.73 (3H, s); 1.86 (3H, s).

APCI-MS m/z: 363.3 [MH⁺].

b) cianometil amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

5 El compuesto obtenido en la etapa (a) se disolvió (0.2 g, 0.53 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), HBTU (0.19 g, 0.5 mmol) y DIEA (0.32 g, 2.5 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se agregó clorhidrato de aminoacetónitrilo (0.55 g, 0.6 mmol). Después de 1 h, la mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílica para dar la amida (0.15 g, 72%) como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.75 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.22 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.25 Hz); 7.88-7.81 (2H, m); 7.54 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.34 (1H, d, J 1.8 Hz); 4.31 (2H, d, J 5.9 Hz); 3.72 (3H, s); 1.83 (3H, s).

10 APCI-MS m/z: 416.2 [MH⁺]. Tiempo de retención 2.2 minutos.

c) (N-hidroxicarbamidoilmetil)-amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

15 El compuesto obtenido en la etapa (b) (0.21 g, 0.5 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (0.070 g, 1 mmol), NaOAc (0.080 g, 1 mmol), EtOH (2 ml) y una barra de agitador magnético se colocaron en un vial. El vial se selló y la mezcla se calentó (90°C) con agitación durante 3 horas. LC-MS mostró la conversión completa del nitrilo en una mezcla de dos compuestos con las masas 449 y 465 ([MH⁺]). La evaporación y la purificación por HPLC preparativa dieron una mezcla de los dos productos que conteniendo 90% del compuesto deseado. Este material se usó sin purificación adicional.

APCI-MS m/z: 449.2 [MH⁺].

20 d) (5-metanosulfonilmetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

25 El compuesto obtenido en la etapa (c) (0.019 g, 0.042 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (seco, 1 ml) y CH₃CN (seco, 1 ml) en un vial. Se agregó 2-Metanosulfonilacetilcloruro (preparado de acuerdo con procedimientos de la literatura, 0.015 g, 0.095 mmol), el vial se selló y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El aislamiento de este material y la purificación por HPLC preparativa dio, después del secado por congelación, el producto intermedio requerido (0.011 g). Este sólido se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) en un vial y se agregó ácido acético (5 gotas). El vial se selló y la mezcla se calentó (90°C) con agitación durante 5 horas (seguimiento de la reacción por LC-MS). Cuando la reacción se completó, la mezcla se dejó enfriar, y los volátiles se eliminaron in vacuo. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (0.008 g, 35%, 2 etapas) como un sólido blanco después del secado por congelación de las fracciones puras.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.93 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.21 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.93 Hz); 7.88-7.82 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.9 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.9 Hz); 5.18 (2H, s); 4.70 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.72 (3H, s); 3.19 (3H, s); 1.83 (3H, s).

APCI-MS m/z: 551.2 [MH⁺].

35 **Ejemplo 93** ([1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico

40 (N-hidroxicarbamidoilmetil)-amida del ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (Ejemplo 92 (c), 0.017 g, 0.038 mmol), trietil-ortoformiato (1 ml) y una barra de agitador magnético se colocaron en un vial. El vial se selló y la mezcla se calentó (130°C) con agitación durante 3 horas. LC-MS mostró la conversión completa del material de partida a un producto con el peso molecular esperado. Los volátiles se eliminaron in vacuo y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones puras se secaron por congelación para dar el compuesto del título (0.009 g, 53%) como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.92 (1H, t, J 5.9 Hz); 9.54 (1H, s); 8.21 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.93 (1H, d, J 7.0 Hz); 7.88-7.82 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 4.69 (2H, d, J 5.9 Hz); 3.72 (3H, s); 1.83 (3H, s).

45 APCI-MS m/z: 459.1 [MH⁺].

Ejemplo 94 6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) 5-(Metiltio)piridin-2-carbonitrilo

- 5-Bromo-piridin-2-carbonitrilo (2.63 g, 13.7mmol), metanotiolato de sodio (1.44 g, 20.5 mmol), carbonato de potasio (3.79 g, 27.4 mmol) en NMP (60 ml) se agitaron en un matraz sellado durante la noche. La mezcla se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua varias veces, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (2.0 g, 99%).
- ¹H RMN (CD₃OD): δ 8.54 (1H, d, J 2.3 Hz); 7.83 - 7.71 (2H, m); 2.60 (3H, s).
- b) 5-(Metilsulfonyl)piridin-2-carbonitrilo
- Se disolvió 5-(Metiltio)piridin-2-carbonitrilo (2.0 g, 13.3 mmol) en DCM (20 ml) y se enfrió a -15°C y se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (6.75 g, 27.4 mmol) en porciones mientras que la temperatura se mantuvo entre -15°C a -10°C. Cuando se completó la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron KOH 2M y DCM. La fase orgánica se separó, se lavó dos veces con KOH 2M, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.15 g, 89%).
- ¹H RMN (CD₃OD): δ 9.22 (1H, d, J 2.3 Hz); 8.54 (1H, dd, J 8.1, 2.3 Hz); 8.13 (1H, d, J 8.3 Hz); 3.27 (3H, s).
- c) clorhidrato de {[5-(Metilsulfonyl)piridin-2-il]metil}amina
- Se disolvió 5-(Metilsulfonyl)piridin-2-carbonitrilo (2.15 g, 11.8 mmol) en metanol (230 ml). Se agregaron HCl 6M (1 ml) y paladio sobre carbono al 10% (234 mg) y la mezcla se agitó bajo una presión atmosférica de hidrógeno durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración a través de celita y el solvente se evaporó, se agregó agua y la solución se secó por congelación para dar el compuesto del título como un polvo amarillo (2.34 g, 89%).
- ¹H RMN (CD₃OD): δ 9.10 (1H, d, J 2.2 Hz); 8.36 (1H, dd, J 5.2, 2.4 Hz); 7.68 (1H, d, J 8.8 Hz); 4.29 (2H, s); 3.22 (3H, s).
- d) 6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
- Se agregó HBTU (30 mg, 0.079 mmol) a clorhidrato de {[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil}amina (20 mg, 0.090 mmol), ácido 6-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (Ejemplo 92 (a), 27 mg, 0.072 mmol) y DIEA (23 µl, 0.31 mmol) en NMP (0.25 ml) y la mezcla se agitó en un vial sellado durante la noche. El producto se purificó por HPLC preparativa y se secó por congelación para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8 mg, 20%).
- ¹H RMN (CD₃OD): δ 9.01 (1H, d, J 2.2 Hz); 8.37 (1H, s); 8.28 (1H, dd, J 8.4, 2.3 Hz); 7.93 - 7.80 (3H, m); 7.73 - 7.60 (2H, m); 7.57 (1H, d, J 2.0 Hz); 6.38 (1H, d, J 2.0 Hz); 4.83 (2H, s); 3.79 (3H, s); 3.18 (3H, s); 1.94 (3H, s).
- APCI-MS m/z: 546.1 [M⁺].
- Ejemplo 95** 5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-metil-N-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida
- a) ácido 5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico
- 5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxulato de etilo (Ejemplo 63 (b), 0.72 g, 1.6 mmol), DME (20 ml), ácido 3,5-dimetilisoxazolil-4-borónico (0.28 g, 2 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.036 g, 0.039 mmol), PP_{H3} (0.062 g, 0.23 mmol), Na₂CO₃ 2M (10 ml) y una barra de agitador magnético se colocaron en un recipiente de vidrio de seguridad de presión. El recipiente se selló y se calentó (120°C) con agitación durante la noche. LC-MS mostró la formación completa del producto requerido (incluyendo la hidrólisis del éster). La mezcla se dejó enfriar, la fase acuosa se acidificó, y la fase orgánica se diluyó con EtOAc (50 ml) y las fases se dejaron separar. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó adicionalmente con Na₂SO₄. La filtración y la evaporación dieron una mezcla cruda la cual se purificó por HPLC preparativa dando el ácido carboxílico (0.27 g, 43%) como un sólido amarillento.
- ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 13.93 (1H, s); 8.25 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.99-7.93 (1H, m); 7.89-7.85 (2H, m); 2.35 (3H, m); 2.15-2.10 (3H, m); 1.85 (3H, s).
- APCI-MS m/z: 393.1 [MH⁺].
- b) 5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-6-metil-N-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico usando un método análogo al descrito en el Ejemplo 94.

¹H RMN (CD₃OD): δ 9.01 (1H, d, J 1.8 Hz); 8.31 (1H, s); 8.28 (1H, dd, J 8.2, 2.4 Hz); 7.92 - 7.80 (3H, m); 7.70 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.62 (1H, d, J 8.2 Hz); 4.82 (2H, s); 3.18 (3H, s); 2.34 (3H, d, J 2.2 Hz); 2.18 (3H, d, J 2.0 Hz); 1.93 (3H, s).

5 APCI-MS m/z: 561.1 [MH⁺].

Selección

Ensayo FRET detenido de elastasa de neutrófilos humana

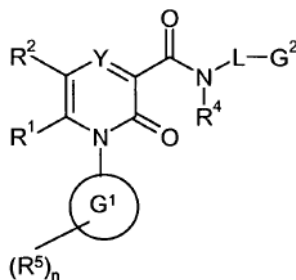
10 El ensayo usa elastasa de neutrófilos humana (HNE) purificados de suero (Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. *et al.*, 1976, *Biochemistry*. 15, 836-841). La HNE fue almacenada en NaOAc 50 mM, NaCl 200 mM, pH 5,5 con glicerol al 30% agregado a -20°C. El sustrato de la proteasa usado fue Elastase Substrate V Fluorogenic, MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. *et al.*, 1979, *Anal. Biochem.* 99, 53-64). El sustrato fue almacenado en DMSO a -20°C. Las adiciones del ensayo fueron como sigue: Los compuestos de prueba y controles fueron agregados a placas de fondo plano de 96 pozos negros (Greiner 655076), 1 µL en DMSO al 100%, seguido de 30 µL de HNE en regulador de ensayo con TritonX-100 al 0.01%. La constitución del regulador de ensayo fue: 15 Tris 100 mM (pH 7.5) y NaCl 500 mM. La enzima y los compuestos fueron incubados a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego fueron agregados 30 µl de sustrato en regulador de ensayo. El ensayo fue parado después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente agregando 60 µl de solución de parada (ácido acético 140 mM, monocloroacetato de sodio 200 mM, acetato de sodio 60 mM, pH 4.3). La fluorescencia fue medida en un instrumento Wallac 1420 Victor 2 con los ajustes: Excitación 380 nm, Emisión 460 nm. Los valores de IC₅₀ fueron 20 determinados usando un ajuste de curva Xlfit usando el modelo 205.

25 Cuando se examinaron en la selección anterior, los compuestos de los Ejemplos dieron valores de IC₅₀ para una inhibición de la actividad de elastasa de neutrófilos humana de menos de 30 µM, lo que indica que se espera que los compuestos de la invención posean propiedades terapéuticas útiles. Los resultados de los especímenes se muestran en la Tabla siguiente:

Compuesto	Inhibición de la Elastasa de Neutrófilos Humana IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 2	46
Ejemplo 5	48
Ejemplo 1	47
Ejemplo 32	3
Ejemplo 36	17
Ejemplo 46	7
Ejemplo 91	12

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

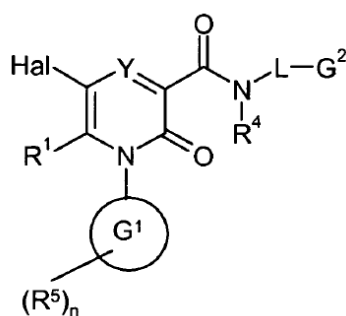
en donde:

- 5 Y representa CR³ o N;
 R¹ representa H o alquilo C1 a 6;
 R² representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, halógeno, alquilo C 1 a 6, alcoxi C1 a 6, NR⁵⁸COR⁵⁰,
 10 COOR⁵¹, COR⁵², CONR⁵³R⁵⁴ y NR⁴⁷R⁴⁸, estando dicho alquilo sustituido opcionalmente además con OH, alcoxi C1 a 6, CN o CO₂R⁴⁹;
- R⁴⁷ y R⁴⁸ representan independientemente H, alquilo C1 a 6 o alcanilo C2 a 6;
 R³ representa H o F;
 15 G¹ representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N;
 R⁵ representa H, halógeno, alquilo C1 a 6, CN, alcoxi C1 a 6, NO₂, NR¹⁴R¹⁵, alquilo C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F o alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F;
 R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente H o alquilo C1 a 3; estando dicho alquilo sustituido opcionalmente además con uno o más átomos de F;
- 20 n representa un entero 1, 2 o 3 y cuando n representa 2 o 3, cada grupo R⁵ se selecciona independientemente;
 R⁴ representa H o alquilo C1 a 6 alquilo; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido además por OH o alcoxi C1 a 6;
 o R⁴ y L se unen juntos tal que el grupo -NR⁴L representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR¹⁶;
- 25 L representa un enlace, O, S (O)p, NR²⁹ o alquilo C1 a 6; incorporando dicho alquilo opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S y NR¹⁶, y dicho alquilo está sustituido opcionalmente además por OH o OMe;
- G² representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de:
- i) fenilo o fenoxi,
 ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados
 30 independientemente de O, S y N,
 iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o

- iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, S (O)_p y NR¹⁷ y que incorpora opcionalmente además un grupo carbonilo; o
- 5 G² representa un sistema de anillo bicíclico en el cual cada uno de los dos anillos se selecciona independientemente de:
- i) fenilo,
- ii) un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- 10 iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, S (O)_p y NR¹⁷ y que incorpora opcionalmente además un grupo carbonilo;
- y los dos anillos se fusionan ya sea juntos, o se unen directamente juntos o se separan mediante un grupo enlazante seleccionado de O, S (O)_q o CH₂,
- 15 estando dicho sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido además por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, OH, alquilo C1 a 6, alcoxi C1 a 6, halógeno, NR¹⁸R¹⁹, NO₂, OSO₂R³⁸, CO₂R²⁰, C(=NH)NH₂, C(O)NR²¹R²², C(S)NR²³R²⁴, SC(=NH)NH₂, NR³¹C(=NH)NH₂, S(O)SR²⁵, SO₂NR²⁶R²⁷, alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F y alquilo C1 a 3 sustituido por SO₂R³⁹, NR⁵⁶R⁵⁷ o por uno o más átomos de F;
- o
- 20 cuando L no representa un enlace, G² también puede representar H;
- En cada ocurrencia, p, q, s y t representan independientemente un entero 0, 1 o 2;
- R¹⁸ y R¹⁹ representan independientemente H, alquilo C1 a 6, formilo, alcanilo C2 a 6, S(O)_tR³² o SO₂NR³³R³⁴, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido además por halógeno, CN, alcoxi C1 a 4 o CONR⁴¹R⁴²;
- 25 R²⁵ representa H, alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6; estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, CONR³⁵R³⁶, CO₂R³⁷, OCOR⁴⁰, cicloalquilo C3 a 6, un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, S(O)_p y NR⁴³ y fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; dicho anillo aromático está sustituido opcionalmente además por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, alquilo C1
- 30 a 4, alcoxi C1 a 4, OH, CONR⁴⁴R⁴⁵, CO₂R⁴⁶, S(O)_sR⁵⁵ y NHCOCH₃;
- R³² representa H, alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6;
- R¹⁶, R¹⁷, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³¹, R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ y R⁵⁸ representan independientemente H o alquilo C1 a 6;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 2. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde Y representa CR³.
3. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G¹ representa fenilo.
- 40 4. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ representa Cl, CH₃, CN o CF₃.
5. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ representa CH₃.
- 45 6. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde G¹ representa fenilo, R⁵ representa CF₃ y n representa el entero 1.

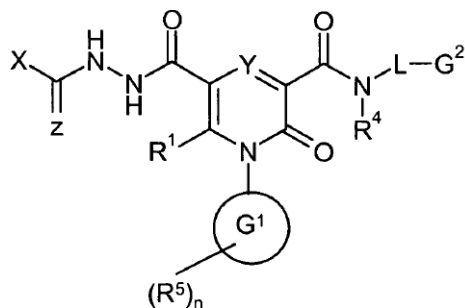
7. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L representa alquilo C1 a 6.
8. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L representa -CH₂-.
- 5 9. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, el cual es una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de 6-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[[5-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida.
- 10 11. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es 4-metanosulfonyl-bencilamida del ácido 5-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 12. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
13. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 14. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones humanas en las cuales la inhibición de la actividad de la elastasa de neutrófilos es beneficiosa.
15. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones inflamatorias.
- 25 16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, e isómeros ópticos, racematos y tautómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, el cual comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

- 30 en donde R¹, R⁴, R⁵, Y, G¹, G², L y n son como se define en la fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente bromo o yodo;
- con un nucleófilo R²-M en donde R² es como se define en la fórmula (I) y M representa un grupo ácido órgano-estaño u órgano borónico, o
- 35 b) cuando R² representa un anillo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)

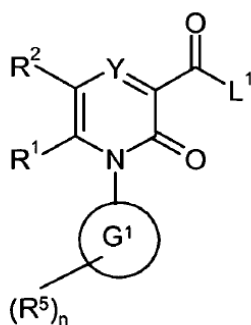


(III)

en donde R^1 , R^4 , R^5 , Y , G^1 , G^2 , L y n son como se define en la fórmula (I), Z representa O u S y X representa alquilo C1 a 6 o $NR^{47}R^{48}$ y R^{47} y R^{48} son como se define en la fórmula (I);

con un agente deshidratante adecuado tal como cloruro de fosforilo o polifosfato de trimetilsililo; o

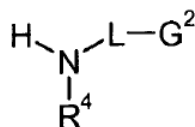
- 5 c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV)



(XV)

en donde R^1 , R^2 , R^5 , n , G^1 e Y son como se define en la fórmula (I) y L^1 representa un grupo saliente,

con un compuesto de fórmula (IX) o una sal del mismo



(IX)

- 10 en donde R^4 , G^2 y L son como se define en la fórmula (I);

y cuando se desee o sea necesario, convertir el compuesto resultante de fórmula (I), u otra sal del mismo, en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I), y cuando se desee, convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en un isómero óptico del mismo.