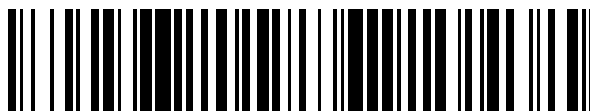


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 418**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/64** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 407/10** (2006.01)  
**C07D 413/10** (2006.01)  
**C07D 409/10** (2006.01)  
**A61K 31/4412** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2005 E 05787278 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 1799646**

54 Título: **Derivados de piridinona novedosos y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores mGluR2**

30 Prioridad:

**17.09.2004 GB 0420722**

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

**23.01.2015**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)**  
**1125 Trenton-Harbourton Road**  
**Titusville, NJ 08560 , US y**  
**ADDEX PHARMA SA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**IMOGAI, HASSAN J.;**  
**CID-NÚÑEZ, JOSÉ M.;**  
**DUVEY, GUILLAUME A. J.;**  
**BOLEA, CHRISTELLE M.;**  
**NHEM, VANTHÉA;**  
**FINN, TERRY, PATRICK;**  
**LE POUL, EMMANUEL CH.;**  
**ROCHER, JEAN-PHILIPPE F.C. y**  
**LÜTJENS, ROBERT J.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 527 418 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 piridinona novedosos y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores mGluR2

**Compendio de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos, en particular a derivados de piridinona novedosos que son moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos - subtipo 2 ("mGluR2") que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a disfunción de glutamato y enfermedades en las que participa el subtipo mGluR2 de receptores metabotrópicos. La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas, y al uso de tales compuestos para la prevención y el tratamiento de tales enfermedades en las que participa mGluR2.

**10 Antecedentes de la invención**

El glutamato es el principal transmisor de aminoácidos en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos. El glutamato desempeña una función importante en numerosas funciones fisiológicas, tales como el aprendizaje y la memoria, pero también la percepción sensorial, desarrollo de plasticidad sináptica, control motor, respiración y regulación de la función cardiovascular. Además, el glutamato está en el centro de varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas diferentes, en las que hay un desequilibrio en la neurotransmisión glutamatérgica.

15 El glutamato media en la neurotransmisión sináptica mediante la activación de los canales del receptor ionotrópico de glutamato (iGluR), los receptores de NMDA, AMPA y kainato que son responsables de la rápida transmisión excitadora (Nakanishi et al., (1998) *Brain Res Brain Res Rev.*, 26:230-235).

Además, el glutamato activa receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) que tienen una función más moduladora que contribuye al ajuste de la eficacia sináptica.

20 Los mGluR son receptores acoplados a la proteína G (GPCR) de siete transmembrana que pertenecen a la familia 3 de GPCR junto con los receptores sensores de calcio, GABA<sub>B</sub> y de feromonas.

El glutamato activa los mGluR mediante la unión al gran dominio del extremo amino extracelular del receptor, en el presente documento llamado el sitio de unión ortostérico. Esta unión induce un cambio conformacional en el receptor que produce la activación de las rutas de señalización de la proteína G e intracelular.

25 La familia de mGluR está compuesta por ocho miembros. Se clasifican en tres grupos (grupo I que comprende mGluR1 y mGluR5; grupo II que comprende mGluR2 y mGluR3; grupo III que comprende mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) según homología de secuencias, perfil farmacológico y naturaleza de las cascadas de señalización intracelular activadas (Schoepp et al. (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-76).

30 Entre los miembros de mGluR, el subtipo mGluR2 se acopla negativamente a adenilato ciclasa mediante la activación de la proteína G<sub>ai</sub>, y su activación conduce a la inhibición de la liberación de glutamato en la sinapsis (Cartmell & Schoepp (2000) *J Neurochem* 75:889-907). En el SNC, los receptores mGluR2 son abundantes principalmente en toda la corteza, regiones talámicas, bulbo olfatorio accesorio, hipocampo, amígdala, caudado-putamen y núcleo accumbens (Ohishi et al. (1998) *Neurosci Res* 30:65-82).

35 Se mostró en ensayos clínicos que la activación de mGluR2 era eficaz para tratar trastornos de ansiedad (Levine et al. (2002) *Neuropharmacology* 43: 294; Holden (2003) *Science* 300:1866-68; Grillon et al. (2003) *Psychopharmacology* 168:446-54; Kellner et al. (2005) *Psychopharmacology* 179: 310-15). Además, se mostró en ensayos clínicos que la activación de mGluR2 era eficaz, representando así un posible enfoque terapéutico novedoso para el tratamiento de esquizofrenia (revisado en Schoepp & Marek (2002) *Curr Drug Targets*. 1:215-25), epilepsia (revisado en Moldrich et al. (2003) *Eur J Pharmacol*. 476:3-16), migraña (Johnson et al. (2002) *Neuropharmacology* 43:291), adicción/drogodependencia (Helton et al. (1997) *J Pharmacol Exp Ther* 284: 651-660), enfermedad de Parkinson (Bradley et al. (2000) *J Neurosci*. 20(9):3085-94), dolor (Simmons et al. (2002) *Pharmacol Biochem Behav* 73:419-27), trastornos del sueño (Feinberg et al. (2002) *Pharmacol Biochem Behav* 73:467-74) y enfermedad de Huntington (Schiefer et al. (2004) *Brain Res* 1019:246-54).

45 Hasta la fecha, la mayoría de las herramientas farmacológicas disponibles que eligen mGluR como diana son ligandos ortostéricos que activan varios miembros de la familia ya que son análogos estructurales de glutamato (Schoepp et al. (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-76).

Un nuevo camino para desarrollar compuestos selectivos que actúan en mGluR es identificar moléculas que actúan mediante mecanismos alostéricos, modulando el receptor que se une a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico altamente conservado.

50 Los moduladores alostéricos positivos de mGluR han surgido recientemente como novedosas entidades farmacológicas que ofrecen esta atractiva alternativa. Este tipo de molécula se ha descubierto para varios mGluR (revisado en Mutel (2002) *Expert Opin. Ther. Patents* 12:1-8). En particular, se han descrito moléculas como moduladores alostéricos positivos de mGluR2 (Johnson MP et al. (2003) *J Med Chem*. 46:3189-92; Pinkerton et al.

(2004) J Med Chem. 47:4595-9).

Los documentos WO2004092135 (NPS & Astra Zeneca), WO04018386 (Merck) y WO0156990 (Eli Lilly) describen respectivamente derivados de fenilsulfonamida, acetofenona y piridilmetilsulfonamida como moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Sin embargo, ninguno de los compuestos específicamente desvelados está estructuralmente relacionado con los compuestos de la invención.

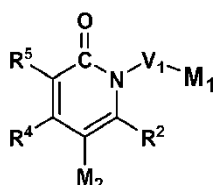
Se demostró que tales moléculas no activan el receptor por sí mismas (Johnson MP et al. (2003) J Med Chem. 46:3189-92; Schaffhauser et al. (2003) Mol Pharmacol. 64:798-810). Más bien, permiten que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato que por sí misma induce una respuesta mínima. Los análisis mutacionales han demostrado inequívocamente que la unión de moduladores alostéricos positivos de mGluR2 no se produce en el sitio ortostérico, sino en su lugar en un sitio alostérico situado dentro de la región de siete transmembrana del receptor (Schaffhauser et al. (2003) Mol Pharmacol. 64:798-810).

Datos de animales están sugiriendo que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 tienen los mismos efectos en modelos de ansiedad y psicosis que aquellos obtenidos con agonistas ortostéricos. Se mostró que los moduladores alostéricos de mGluR2 eran activos en sobresalto potenciado por el miedo (Johnson et al. (2003) J Med Chem. 46:3189-92; Johnson et al. (2005) Psychopharmacology 179:271-83) y en modelos de hipertermia inducida por estrés (Johnson et al. (2005) Psychopharmacology 179:271-83) de ansiedad. Además, se mostró que tales compuestos eran activos en la inversión de la hiperlocomoción inducida por ketamina (Govek et al. (2005) Bioorg Med Chem Lett 15(18):4068-72) o anfetamina (Galici et al. (2005) J Pharm Exp Ther Fast Forward, 2005 Aug 25, publicación electrónica antes de imprimir) y en la inversión de modelos de alteración inducida por anfetamina de la inhibición prepulso del efecto de sobresalto acústico (Galici et al. J Pharm Exp Ther Fast Forward, 2005 Aug 25, publicación electrónica antes de imprimir) de esquizofrenia.

Los moduladores alostéricos positivos permiten la potenciación de la respuesta del glutamato, pero también se ha mostrado que potencian la respuesta a agonistas de mGluR2 ortostéricos tales como LY379268 (Johnson et al. (2004) Biochem Soc Trans 32:881-87) o DCG-IV (Poisik et al. (2005) Neuropharmacology 49:57-69). Estos datos proporcionan pruebas de todavía otro enfoque terapéutico novedoso para tratar las enfermedades neurológicas anteriormente mencionadas que implican mGluR2, que usaría una combinación de un modulador alostérico positivo de mGluR2 junto con un agonista ortostérico de mGluR2.

### Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a compuestos que tienen actividad moduladora de receptores 2 metabotrópicos de glutamato. En su aspecto de compuesto más general, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (Vb),



(Vb)

una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma de *N*-óxido del mismo, en la que:

V<sub>1</sub> es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), opcionalmente sustituido con uno o más radicales -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, flúor o ciano; y

M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> son cada uno independientemente un radical opcionalmente sustituido seleccionado de arilo, tienilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, tionaftilo, indolilo, pirimidinilo, quinolilo, ciclohexilo y ciclopentilo; y

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -SH, -NH<sub>2</sub> y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-halógeno, -alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ciano, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-halógeno, -O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-ciano, -O-alquinilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -O-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -O-alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-OR<sup>18</sup>, -O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo, -O-alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, -alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-OR<sup>18</sup>, -cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-heteroarilo, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroarilo, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-halo-OR<sup>18</sup>, -alquinil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-OR<sup>18</sup>, -alquenil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-OR<sup>18</sup>, -alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-SR<sup>18</sup>, -O-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-SR<sup>18</sup>, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)R<sup>18</sup>, -O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)R<sup>18</sup>, -alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-O-alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>18</sup>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, -alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>18</sup>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, -alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>18</sup>-C(=O)-R<sup>19</sup>, -alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

$\text{NR}^{18}\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{19}$ , -alquil ( $\text{C}_0\text{-C}_6$ )- $\text{OC}(=\text{O})\text{-R}^{18}$ , -alquil ( $\text{C}_0\text{-C}_6$ )- $\text{C}(=\text{O})\text{-OR}^{18}$ , -O-alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{OC}(=\text{O})\text{-R}^{18}$ , -O-alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{C}(=\text{O})\text{-OR}^{18}$ , -alquil ( $\text{C}_0\text{-C}_6$ )- $\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{18}$  y -O-alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{C}(=\text{O})\text{-R}^{18}$ ;

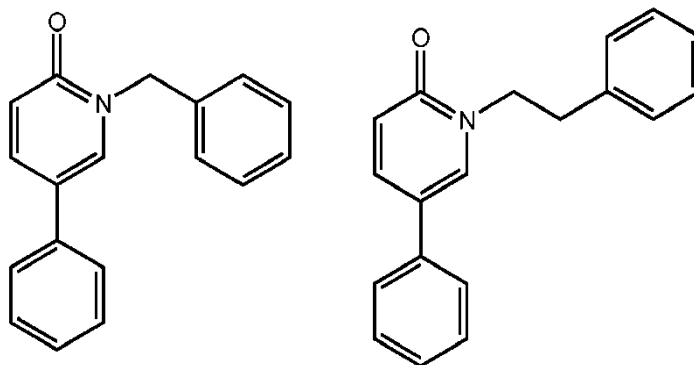
$\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{19}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y un radical opcionalmente sustituido  
5 seleccionado del grupo de -alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-halógeno, -alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), -alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-ciano, -alquinilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ), -alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ), -cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ), -alquil ( $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ )-cicloalquilo, heteroarilo, -alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-heteroarilo, arilo, -alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-arilo, -alquinil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ), -alquinil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-heteroarilo, -alquinil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-arilo, -alquenil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ), -alquenil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-heteroarilo y -alquenil ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )-arilo; y

$\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{19}$  pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros  
10 opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho anillo heterocíclico contiene uno o más átomos independientemente seleccionados de N, O y S;

en el que el término "opcionalmente sustituido" se refiere a radicales que llevan adicionalmente uno o más  
sustituyentes seleccionados del grupo de alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); hidroxialquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-  
alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-carbonilo; alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-carbonil-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );  
15 alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-carbonilo; alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-carbonilalquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-carbonilo; alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-  
carbonilalquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-carbonilo; alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-sulfonilo; sulfonilo heterocíclico; alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-sulfonilamino; alquenilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); arilo; carboxilalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); carbonilalquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); halo; hidroxil;  
hidroxialquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); fenilalquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); ciano; cianoalquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); trifluoroalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); trifluoroalquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );  
20 amino; aminoalquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); mono- y di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-amino; mono- y di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-carbonil)amino; mono- y di(alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-carbonil)amino; mono- y di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-carbonil)aminoalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); mono- y di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-  
sulfonil)aminoalquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); mono- y di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-aminoalquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); mono- y di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-  
carbonil)aminoalquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); mono- y di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-aminocarbonilo; mono- y di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-  
aminocarbonilalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); mono- y di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-aminocarbonilalquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-oxo; mono- y di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-  
aminoalquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-amino; nitro; trialquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-sililo; heterocíclico; alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) heterocíclico; y alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )  
heterocíclico;

25 y en el que el término "arilo" se refiere a radicales seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indilo e indenilo;

con la condición de que se excluyan los compuestos



30 Los compuestos preferidos particulares de la invención son compuestos como se mencionan en la siguiente lista (Lista de compuestos preferidos particulares), además de una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos y una forma de *N*-óxido de los mismos.

1-Bencil-5-(4-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona

1-((2,4-Difluorobencil)-5-(4-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona

35 1-((3-Clorobencil)-5-(4-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona

1-Bencil-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona

1-((3-(Trifluorometil)bencil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona

1-((2,4-Difluorobencil)-5-(tiofen-2-il)piridin-2(1H)-ona

1-Bencil-5-(4-clorofenil)piridin-2(1H)-ona

40 1-((3-(Trifluorometil)bencil)-5-(4-clorofenil)piridin-2(1H)-ona

1-((2,4-Difluorobencil)-5-(4-clorofenil)piridin-2(1H)-ona

- 1-((2,4-Diclorobencil)-5-(4-metoxifenil)pirimidin-2(1H)-ona  
 1-((3-Clorobencil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona  
 1-((3-Clorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-fenilpiridin-2(1H)-ona
- 5 1-((2,4-Difluorobencil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(3-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(3-clorofenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(4-cianofenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(3-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona
- 10 1-Bencil-5-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(naftalen-2-il)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(2-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-m-tolilpiridin-2(1H)-ona
- 15 1-Bencil-5-(3-cloro-4-isopropoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 4-(1-Bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoato de etilo  
 1-Bencil-5-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(4-tolil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona
- 20 1-Bencil-5-(4-acetilfenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((2-Fluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Fluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((3,4-Diclorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((3-Metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona
- 25 1-((Benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(4-isobutoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(2-feniletinil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(4-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona
- 30 1-((4-Clorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 3-(((5-(4-Metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo  
 1-((3-Fluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 5-((4-Metoxifenil)-1-(1-feniletil)piridin-2(1H)-ona  
 5-((4-Metoxifenil)-1-(piridin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona
- 35 1-Bencil-5-(4-etilfenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-2(1H)ona

- 1-Bencil-5-(3,4-dimetilfenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(3,4-diclorofenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(4-terc-butilfenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(indol-5-il)piridin-2(1H)-ona
- 5 1-Bencil-5-(4-propoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(4-(trimetilsilil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(3,5-difluorofenil)piridin-2(1H)-ona  
*N*-(4-Fluorobencil)-2-(5-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-*N*-metilacetamida  
 1-(((5-Fluorobenzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona
- 10 1-Bencil-5-(4-metoxifenil)-3-metilpiridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(4-metoxifenil)-4-metilpiridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-(4-metoxifenil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona  
 1-((3,4-Difluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona
- 15 1-((4-(Trifluorometil)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 4-(((5-(4-Metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo  
 5-((4-Metoxifenil)-1-(naftalen-2-ilmetil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((3-Fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((3-Cloro-4-fluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona
- 20 1-((4-Cloro-3-(trifluorometil)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((2-Fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((2-Fluoro-4-clorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-Bencil-5-fenetilpiridin-2(1H)-ona  
 1-((3-Fluorobencil)-3-cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona
- 25 5-((4-Metoxifenil)-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(2,5-difluorofenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(3-fluoro-4-metilfenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(2-etoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(quinolin-3-il)piridin-2(1H)-ona
- 30 1-((4-Clorobencil)-5-(4-tolil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona  
 3-(4-(1-(4-Clorobencil)-1,6-dihidro-6-oxopiridin-3-il)fenil)propanoato de metilo  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-isobutilfenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-sec-butilfenil)piridin-2(1H)-ona
- 35 1-((4-Clorobencil)-5-(4-vinilfenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(3-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-acetilfenil)piridin-2(1H)-ona

- Ácido 3-((4-(1-(4-clorobencil)-1,6-dihidro-6-oxopiridin-3-il)fenil)propanoico  
 3-(3-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propanoato de metilo  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(etiltio)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(3-etoxifenil)piridin-2(1H)-ona
- 5 *N*-(3-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)metanosulfonamida  
 1-((4-Clorobencil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(metoximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(3-metoximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-2(1H)-ona
- 10 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(metiltio)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(1-metil-1*H*-indol-5-il)piridin-2(1H)-ona  
 1-((3-Fluorobencil)-5-p-tolilpiridin-2(1H)-ona  
 5-((4-((2*H*-Tetrazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-clorobencil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona
- 15 1-((4-Clorobencil)-5-(1*H*-indol-5-il)piridin-2(1H)-ona  
 1-(((6-Cloropiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-3-fluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((3,4-Difluorobencil)-5-(4-(metoximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((3,4-Difluorobencil)-5-(4-acetilfenil)piridin-2(1H)-ona
- 20 1-((3,4-Difluorobencil)-5-(3-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 5-((4-Metoxifenil)-1-(3-fenilpropil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 5-((4-Metoxifenil)-1-(4-fenilbutil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona
- 25 1-((4-Clorobencil)-5-(4-isopropoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 2-(4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)acetato de etilo  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-fluorobencil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-sec-butoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 5-((3-Metoxibencil)-1-(4-clorobencil)piridin-2(1H)-ona
- 30 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-4-metil-5-fenilpiridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-3-fluorobencil)-5-(benzo[d]tiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona  
 1-((3,4-Difluorobencil)-5-(tiofen-2-il)piridin-2(1H)-ona  
 4-((1-(3,4-Difluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo  
*N*-(4-(1-(3,4-Difluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)metanosulfonamida
- 35 1-((3,4-Difluorobencil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridina-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona

- 1-((4-(Trifluorometoxi)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((2,4-Difluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((2,3-Difluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona
- 5 1-((2,4,6-Trifluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((2-Clorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 Clorhidrato de 5-((4-metoxifenil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona  
 4-((1-(4-Metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzotrilo  
 1-((4-Metoxibencil)-5-(4-acetilfenil)piridin-2(1H)-ona
- 10 Clorhidrato de 5-((4-metoxifenil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona
- 15 1-(((4-Fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-metoxietoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-3-(hidroximetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona
- 20 1-((Benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 2-((4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)acetitrilo  
 5-((4-((2H-Tetrazol-5-il)metoxi)fenil)-1-(4-cloro-2-fluorobencil)piridin-2(1H)-ona  
 Clorhidrato de 1-((4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(3-morfolinopropoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona
- 25 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 Carbonato de 4-((1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilmetilo  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-oxopropoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-isobutoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-metoxi-3-metilfenil)piridin-2(1H)-ona
- 30 2-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)acetato de metilo  
 5-((4-(1H-Tetrazol-5-il)fenil)-1-(4-cloro-2-fluorobencil)piridin-2(1H)-ona  
 Clorhidrato de 1-((4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(3-aminofenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona
- 35 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-3-fluoro-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((Ciclohexilmetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona



## ES 2 527 418 T3

- N*-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)acetamida  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-aminoetoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 5 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-propoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-4-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
*N*-(3-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)acetamida  
 10 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(aminometil)fenil)piridin-2-(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(3-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona  
*N*-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)bencil)acetamida  
*N*-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)bencil)metanosulfonamida  
*N*-(3-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)bencil)acetamida  
 15 *N*-(3-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)bencil)metanosulfonamida  
 1-((4-Cloro-3-fluorobencil)-5-bromo-4-metilpiridin-2(1H)-ona  
 5-((4-Metoxifenil)-1-((5-(trifluorometil)furano-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-3-fluorobencil)-5-bromo-4-metilpiridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 20 2-((4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)-*N*-metilacetamida  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(3-aminopropoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(etoximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
*N*-(2-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)etil)acetamida  
*N*-Acetil-*N*-(2-(4-[1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenoxi)etil)acetamida  
 25 *N*-(2-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)etil)metanosulfonamida  
*N*-(3-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)propil)metanosulfonamida  
*N*-Acetil-*N*-(3-(4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)propil)acetamida  
*N*-(3-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)propil)acetamida  
 1-((4-Clorobencil)-5-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona  
 30 1-((4-Clorobencil)-5-(3-amino-4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-morfolinofenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(5-metiltiofen-2-il)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(6-morfolinopiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona  
 35 5-((6-Metoxipiridin-3-il)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(etoximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(benciloximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona

- 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoato de metilo  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(3-hidroxipropil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 5 3-((1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo  
 1-((4-Clorobencil)-5-(6-cloropiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona  
*N*-(5-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida  
 1-(Ciclopropilmetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-(Ciclopentilmetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 10 2-(4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)acetato de metilo  
 1-((4-Clorobencil)-5-(quinolin-7-il)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(furano-2-ilmetoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 5-((3-(2H-Tetrazol-5-il)fenil)-1-(4-cloro-2-fluorobencil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 15 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(isobutoximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-((2-morfolinoetoxi)metil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 Ácido 2-((4-(1-(4-clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)acético  
 4-((1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N,N*-dimetilbenzamida  
 20 2-((4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-*N,N*-dimetilacetamida  
*N*-(2-(4-(1-(4-clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)enciloxi)etil)acetamida  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-((2-metoxietoxi)metil)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 2-((4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-*N*-metilacetamida  
 3-((4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-*N*-metilpropanamida  
 25 3-((4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-*N,N*-dimetilpropanamida  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-hidroxiopropoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilamino)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(2-metoxietilamino)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(propilamino)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 30 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-4-(2-hidroxi)etil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-fluorofenoxi)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-5-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona  
 35 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-4-(metoximetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-4-(2-metoxi)etil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona  
 1-((4-Clorobencil)-3-cloro-5-fenil)piridin-2(1H)-ona

1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-3-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona

N-(3-(1-(4-Clorobencil)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)acetamida

5-((Fenoximetil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona

mezcla de isómeros de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona

5 1-((4-Clorobencil)-3-cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona

1-((4-Clorobencil)-5-(4-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona

1-((4-Etoxibencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona

1-((4-Clorobencil)-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona

1-((4-Clorobencil)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona

## 10 Definición de términos

A continuación se enumeran definiciones de diversos términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones para describir la presente invención.

15 Para evitar dudas debe entenderse que en esta memoria descriptiva "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa un radical de carbono que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. "(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)" significa un radical de carbono que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En esta memoria descriptiva, "C" significa un átomo de carbono, "N" significa un átomo de nitrógeno y "S" significa un átomo de azufre.

En el caso en el que un subíndice sea el número entero 0 (cero), el radical al que se refiere el subíndice indica que el radical está ausente, es decir, hay un enlace directo entre los radicales.

20 Cuando dos o más enlaces son adyacentes entre sí, se asume que son iguales a un enlace. Por ejemplo, un radical -A-B-, en el tanto A como B pueden ser un enlace, el radical está representando un enlace sencillo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, el término "enlace" se refiere a un enlace covalente saturado.

25 En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, el término "alquilo" incluye tanto radicales alquilo de cadena lineal como ramificada y puede ser metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo o i-hexilo, t-hexilo. El término "alquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)" se refiere a un radical alquilo que tiene 0, 1, 2 o 3 átomos de carbono, y puede ser metilo, etilo, n-propilo e i-propilo.

30 En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, el término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo opcionalmente sustituido que no contiene heteroátomos, que incluye carbociclos saturados mono-, bi- y tricíclicos, además de sistemas de anillos condensados. Tales sistemas de anillos condensados pueden incluir un anillo que está parcialmente o completamente insaturado tal como un anillo de benceno para formar sistemas de anillos condensados tales como carbociclos benzo-condensados. Cicloalquilo incluye tales sistemas de anillos condensados como sistemas de anillos espirocondensados. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decahidronaftaleno, adamantano, indanilo, fluorenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares. El término "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

35 En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, el término "alqueno" incluye tanto radicales alqueno de cadena lineal como ramificada. El término "alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un radical alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces, y puede ser, pero no se limita a, vinilo, alilo, propenilo, i-propenilo, butenilo, i-butenilo, crotilo, pentenilo, i-pentenilo y hexenilo.

40 En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, el término "alquino" incluye tanto radicales alquino de cadena lineal como ramificada. El término alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) tiene 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos triple enlaces, y puede ser, pero no se limita a, etinilo, propargilo, butinilo, i-butinilo, pentinilo, i-pentinilo y hexinilo.

El término "arilo" se refiere a radicales seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indilo e indenilo.

45 En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos insaturado monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O o S. Ejemplos de "heteroarilo" pueden ser, pero no se limitan a, tiofeno, tienilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolonoilo, oxazolonoilo, tiazolonoilo, tetrazolilo y tiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrotiazolopiridilo, tetrahidrotiazolopirimidinilo, benzofurilo, tionaftilo, indolilo,

50

isoindolilo, piridonilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, piridilo, imidazopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, cinolilo, pteridinilo, furazanilo, benzotriazolilo, pirazolopiridinilo, purinilo y similares.

5 En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, el término "alquilario", "alquilheteroario" y "alquilcicloalquilo" se refiere respectivamente a un sustituyente que está unido mediante el radical alquilo a un radical arilo, heteroario o cicloalquilo, respectivamente. El término "alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-arilo" incluye aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, radicales tales como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, o similares. El término "alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heteroario" incluye radicales heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en los que los ejemplos de  
10 heteroario son los mismos que aquellos ilustrados en la definición anterior, tales como 2-furilmetilo, 3-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 1-imidazolilmetilo, 2-imidazolilmetilo, 2-tiazolilmetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 1-quinolilmetilo, o similares.

En esta memoria descriptiva, el término "heterociclo" se refiere a un sistema de anillos opcionalmente sustituido, monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O y S.

15 En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene uno o más átomos independientemente seleccionados de C, N, O y S, incluye anillos aromáticos y heteroaromáticos, además de anillos carbocíclicos y heterocíclicos que pueden estar saturados o insaturados. Ejemplos de tales anillos pueden ser, pero no se limitan a, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, triazolilo, morfolinilo, piperazinilo,  
20 piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, y similares.

En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, un anillo de 3 a 10 miembros, que contiene uno o más átomos independientemente seleccionados de C, N, O y S, incluye anillos aromáticos y heteroaromáticos, además de anillos carbocíclicos y heterocíclicos que están saturados o insaturados. Ejemplos de tales anillos  
25 pueden ser, pero no se limitan a, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tetrahidrotiopirano, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxazolidinonilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, triazolilo, fenilo, ciclopropilo, aziridinilo, ciclobutilo, azetidilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, y similares.

30 En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, el término "halo" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, el término "alquilhalo" significa un radical alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo. El término "alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-halo" puede incluir, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo y difluoroetilo. El término "O-  
35 alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-halo" puede incluir, pero no se limita a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y fluoroetoxi.

En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, el término "alquiliano" significa un radical alquilo como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más ciano.

En esta memoria descriptiva, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a radicales que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes que se seleccionan preferentemente del grupo de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
40 hidroxialquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo; alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carboniloxi; alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo; alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carboniloxi; alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tieno; alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo; sulfonilo heterocíclico, preferentemente morfolinilsulfonilo y pirrolidinilsulfonilo; alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino; alquenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); arilo, preferentemente fenilo; carboxilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); carbonilalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); halógeno,  
45 preferentemente flúor y cloro; hidroxil; hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); fenilalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); ciano; cianoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); trifluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); trifluoroalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); amino; aminoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); mono- y di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-amino; mono- y di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonil)-amino; mono- y di(alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonil)-amino; mono- y di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonil)-aminoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); mono- y di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-aminoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); mono- y di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonil)-aminoalquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); mono- y di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-aminocarbonilo; mono- y di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-aminocarbonilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); mono- y di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-aminocarbonilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-oxo; mono- y di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-aminoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino; nitro; trialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sililo; heterocíclico, preferentemente morfolinilo; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) heterocíclico, preferentemente alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-tetrazolilo; y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) heterocíclico, siendo el heterocíclico preferentemente piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con oxo, isoxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo o tiazolilo.

55 En esta memoria descriptiva, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) y un disolvente. El disolvente es un disolvente farmacéuticamente aceptable como preferentemente agua; tal disolvente no debe interferir con la actividad biológica del soluto.

En esta memoria descriptiva, a menos que se establezca de otro modo, el término "modulador alostérico positivo de

mGluR2" o "modulador alostérico de mGluR2" también se refiere a una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma de *N*-óxido del mismo.

#### Composiciones farmacéuticas

5 Los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 descritos en el presente documento, y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse en preparaciones farmacéuticas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas sólidas inertes o diluyentes y disoluciones acuosas u orgánicas estériles. Los  
10 moduladores alostéricos positivos de mGluR2 estarán presentes en composiciones farmacéuticas tales en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en el presente documento. Técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente invención pueden encontrarse en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995).

15 La cantidad de moduladores alostéricos positivos de mGluR2 administrados al sujeto dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad o afección y de las características del sujeto, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a fármacos. El experto será capaz de determinar dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Dosificaciones eficaces para los fármacos del SNC comúnmente usados son muy conocidas para el experto. La dosis diaria total normalmente oscila de aproximadamente 0,05 - 2000 mg.

20 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que proporcionan de aproximadamente 0,01 a 1000 mg de principio activo por dosis unitaria. Las composiciones pueden administrarse por cualquier vía adecuada. Por ejemplo, por vía oral en forma de cápsulas, etc., parenteralmente en forma de disoluciones para inyección, tópicamente en forma de ungüentos o lociones, ocularmente en forma de colirios, rectalmente en forma de supositorios, intranasalmente o transcutáneamente en forma de sistema de administración como parches.

25 Para administración por vía oral, los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 de los mismos pueden combinarse con un vehículo o diluyente sólido o líquido adecuado para formar cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, jarabes, disoluciones, suspensiones y similares.

30 Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares contienen de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de principio activo y un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, un lubricante tal como estearato de magnesio; y un edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Si una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

35 Pueden estar presentes diversos otros materiales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con Shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como edulcorante, metil- y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como sabor a cereza o naranja.

40 Para administración parenteral, los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 desvelados pueden combinarse con medios acuosos u orgánicos estériles para formar disoluciones o suspensiones inyectables. Por ejemplo, pueden usarse disoluciones en aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso y similares, además de disoluciones acuosas de sales farmacéuticamente aceptables solubles en agua de los compuestos. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones de almacenamiento y uso habituales, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

45 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación, por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente, o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, como emulsión en un aceite aceptable, o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como sales moderadamente solubles.

50 Preferentemente, los moduladores alostéricos positivos de mGluR2 o formulaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos desvelados están en forma de dosificación unitaria para administración a un mamífero. La forma de dosificación unitaria puede ser cualquier forma de dosificación unitaria conocida en la técnica que incluye, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido o un vial. La cantidad de principio activo en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y puede variarse según el tratamiento particular implicado. Puede apreciarse que puede ser necesario hacer variaciones rutinarias a la dosificación dependiendo de la edad y condición del  
55 paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración, que puede ser mediante una variedad de vías que incluyen oral, aerosol, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal e intranasal.

## Farmacología

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos, en particular son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. No parece que los compuestos de la presente invención se unan al sitio de reconocimiento de glutamato, el sitio de ligando ortostérico, sino en su lugar a un sitio alostérico dentro de la región de siete transmembrana del receptor. En presencia de glutamato o un agonista de mGluR2, los compuestos de la presente invención aumentan la respuesta de mGluR2. Se espera que los compuestos proporcionados en la presente invención tengan su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad para aumentar la respuesta de tales receptores a agonistas de glutamato o de mGluR2, potenciando la respuesta del receptor. Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso como una medicina, además de a un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección en un mamífero, que incluye un ser humano, el tratamiento o la prevención del cual está afectado o se facilita por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2, en particular moduladores alostéricos de mGluR2 positivos.

Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto según la invención o una composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento, o prevención, mejora, control o reducción del riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a disfunción de glutamato en un mamífero, que incluye un ser humano, el tratamiento o la prevención del cual está afectado o se facilita por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

Donde se dice que la invención se refiere a un compuesto o composición según la invención para la fabricación de un medicamento para su uso en, por ejemplo, el tratamiento de un mamífero, se entiende que tal uso debe interpretarse en ciertas jurisdicciones como un método de, por ejemplo, tratamiento de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de, por ejemplo, un tratamiento tal, una cantidad eficaz de un compuesto o composición según la invención.

En particular, los trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a disfunción de glutamato incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficits cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardíaca e injerto, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneoencefálico, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico, demencia (incluyendo demencia inducida por el SIDA), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, daño ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados a espasticidad muscular que incluyen temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo jaqueca), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, retirada de sustancias (incluyendo sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia del trigémino, sordera parcial, tinitus, degeneración macular del ojo, vómito, edema cerebral, dolor (incluyendo estados agudos y crónicos, dolor grave, dolor incoercible, dolor neuropático y dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastorno de la conducta.

En particular, la afección o enfermedad es un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de la personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad seleccionado del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático (TEPT), fobia social y otras fobias.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia, trastorno del pensamiento, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo de trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno esquizoide esquizotípico.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de consumo excesivo ocasional de alcohol, consumo excesivo habitual de alcohol, abstinencia alcohólica, delirio de abstinencia alcohólica, trastorno psicótico inducido por el alcohol, dependencia de anfetaminas, retirada de anfetaminas, dependencia de cocaína, retirada de cocaína, dependencia de nicotina, retirada de nicotina, dependencia de opioides y retirada de opioides.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la alimentación seleccionado del grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es migraña.

- 5 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico de pequeño mal, estado epiléptico de gran mal, epilepsia parcial con o sin alteración de la consciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua, y otras formas de epilepsia.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

- 10 Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad del VIH, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia del tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.

- 15 De los trastornos mencionados anteriormente, el tratamiento de ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia son de particular importancia.

- 20 Actualmente, la cuarta edición de Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en el presente documento. El experto en la materia reconocerá que existen nomenclaturas alternativas, nosologías y sistemas de clasificación para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento, y que éstos se desarrollan con progresos médicos y científicos.

Debido a que tales moduladores alostéricos positivos de mGluR2, que incluyen compuestos de fórmula (I), potencian la respuesta de mGluR2 a glutamato, es una ventaja que los presentes métodos utilicen glutamato endógeno.

- 25 Debido a que los moduladores alostéricos positivos de mGluR2, que incluyen compuestos de fórmula (I), potencian la respuesta de mGluR2 a agonistas, se entiende que la presente invención se extiende al tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a disfunción de glutamato administrando una cantidad eficaz de un modulador alostérico positivo de mGluR2, que incluye compuestos de fórmula (I), en combinación con un agonista de mGluR2.

- 30 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o varios de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos pueden tener utilidad, en los que la combinación de los fármacos juntos son más seguros o más eficaces que cualquier fármaco solo.

#### Métodos de síntesis

- 35 Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), (II), (II-a), (II-b), (II-c), (II-c1), (II-c2), (II-c3), (III), (III-a), (III-b), (III-c), (III-c1), (III-c2), (III-c3), (IV), (V), (V-a) y (V-b), pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica de síntesis orgánica o por los siguientes esquemas de síntesis. En todos los esquemas descritos a continuación se entiende que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando sean necesarios según los principios generales de la química orgánica. Los grupos protectores se manipulan según métodos convencionales (T.W. Green y P.G.M. Wuts, 1991, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.). Estos grupos se eliminan a continuación en una etapa conveniente de la síntesis usando métodos que son fácilmente evidentes para aquellos expertos en la materia.

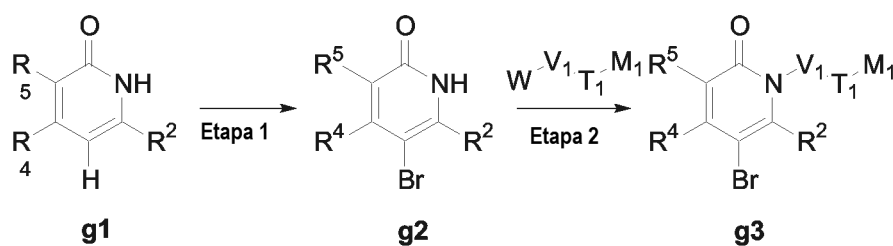
- 40 Los compuestos según la invención pueden representarse como una mezcla de enantiómeros que puede resolverse en sus enantiómeros *R* o *S* individuales. Si, por ejemplo, se requiere un enantiómero particular, puede prepararse por síntesis asimétrica o por derivación con un auxiliar quiral y separarse la mezcla diaestereomérica resultante. El grupo auxiliar puede a continuación escindirarse para proporcionar los enantiómeros puros deseados.
- 45 Alternativamente, si la molécula contiene un grupo funcional básico tal como un grupo funcional amino o ácido tal como un grupo funcional carboxilo, puede realizarse resolución mediante cristalización fraccionada en diversos disolventes como la sal de un ácido activo óptico o por otros métodos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, cromatografía en columna quiral).

- 50 La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida puede realizarse por cualquier método adecuado conocido en la técnica (E.L. Eliel, S.H. Wilen y L.N. Mander, 1984, Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience).

Muchos de los compuestos heterocíclicos de fórmula (I) a (V-b), en las que  $M_1$  o  $M_2$  es un grupo heteroaromático o heterocíclico, pueden prepararse usando rutas de síntesis muy conocidas en la técnica (A.R. Katritzky y C. W. Rees, 1984, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press).

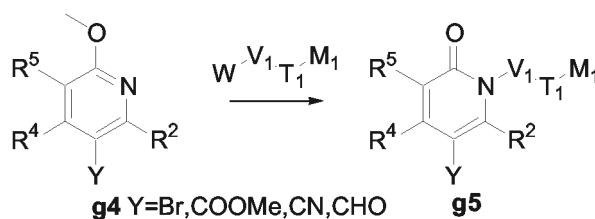
La síntesis de moduladores de mGluR2 desvelados en el presente documento se muestra en los siguientes esquemas sintéticos. Condiciones específicas para llevar a cabo estas reacciones se proporcionan en los ejemplos. En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula V, en la que el grupo  $V_1T_1M_1$  puede introducirse por alquilación (formación de enlaces N-C) usando los materiales de partida apropiados (es decir, derivados de piridina o derivados de piridinona). El grupo  $V_1T_1M_1$  puede introducirse por una alquilación (formación de enlaces O-C o N-C), una aminación reductora (formación de enlaces C-N), o por desplazamiento de un grupo saliente Cl, Br, I o OP, definiéndose OP como un grupo saliente (por ejemplo, tosilato y mesilato) (formación de enlaces C-N o C-O). La formación de enlaces C-N, C-O y C-C se entiende bien por un experto en la materia de la química orgánica. Los esquemas sintéticos descritos a continuación muestran enfoques ejemplificados a compuestos de la presente invención, pero estas rutas no deben considerarse como las únicas rutas de síntesis posibles para los compuestos de la presente invención.

Las piridinonas **g1** están comercialmente disponibles o pueden sintetizarse en las formas descritas en la bibliografía (Synthesis, 2002, 79-82; Tetrahedron Asymmetry, 1998, 2027; J. Heterocycl. Chem., 1974, 251; Synth. Commun., 1994, 1367). La bromación selectiva de una piridinona adecuadamente sustituida **g1** conduce a la bromopiridinona **g2**. Es muy conocido que tales bromaciones puedan conducir a isómeros (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 197-202) que pueden separarse por cristalización o cromatografía en columna. El grupo  $V_1T_1M_1$  puede introducirse a continuación en una etapa por alquilación usando un grupo  $W-V_1T_1M_1$  elaborado (en el que W es Cl, Br o OP) o alternativamente un grupo  $HO-V_1T_1M_1$  usando condiciones de Mitsunobu (Tetrahedron Letters, 1994, 2819-2822). Se describe en la bibliografía que este procedimiento puede dar producto O-alkilado no deseado que puede separarse por cristalización o cromatografía en columna.



Esquema 1

Alternativamente, el grupo  $V_1T_1M_1$  puede introducirse haciendo reaccionar una 2-metoxipiridinona adecuadamente sustituida con un  $W-V_1T_1M_1$  elaborado en el que W es Cl, Br o OP (Esquema 2).



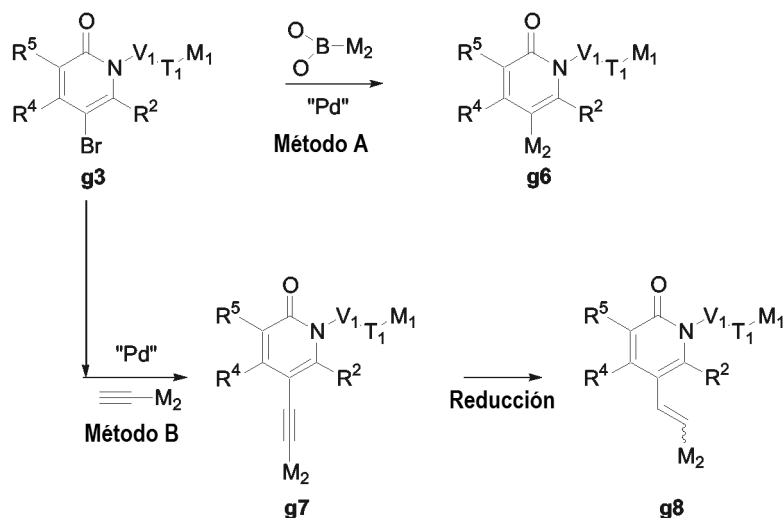
Esquema 2

Adecuadamente sustituido significa, en el contexto de la invención, sustituyentes como se definen en la lista de sustituyentes preferidos o sustituyente que puede ser precursor de los sustituyentes preferidos anteriormente mencionados y están, por tanto, protegidos de un modo que reconocería un experto en la materia.

La introducción de  $V_2T_2M_2$  puede hacerse mediante formación de enlaces carbono-carbono (Esquema 3).

- Usando un ácido borónico en condiciones de Suzuki-Miyaura (Chem. Rev., 1995, 95, 54, 263) en el que  $V_2T_2$  son enlaces y  $M_2$  es arilo, heteroarilo, cicloalquenoarilo o cicloalquenoheteroarilo (Método A).
- Usando un grupo alquilidínico adecuado bajo condición de Sonogashira (J. Med. Chem., 2000, 43, 4288-4312) en el que  $V_2T_2$  es un grupo alquilidínico y  $M_2$  es arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo (Método B).
- Usando un grupo alquilidénico adecuado bajo condición de Heck en el que  $V_2T_2$  es grupo alquilidénico y  $M_2$  es arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo.

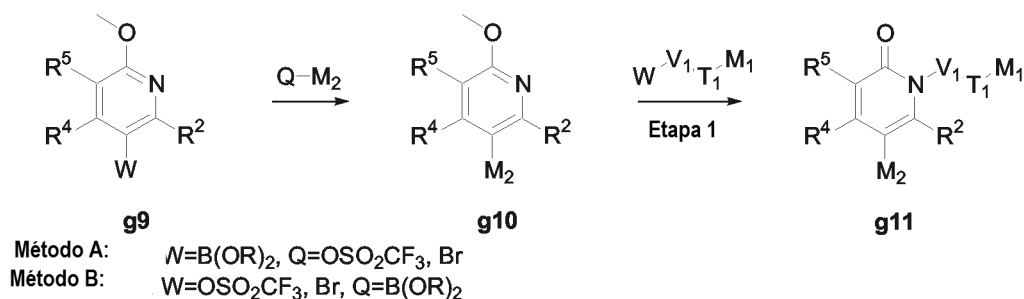




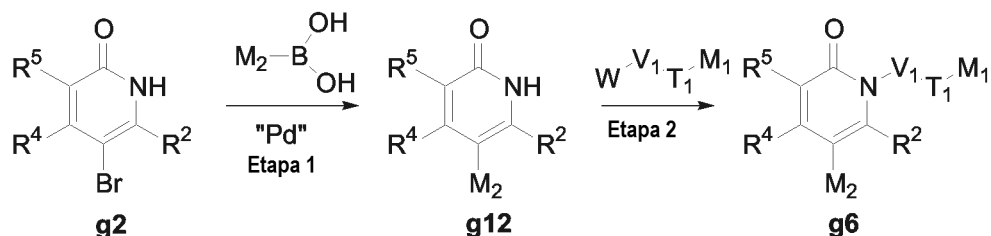
La reacción de acoplamiento de carbono-carbono de Suzuki-Miyaura (Método A, Esquema 3) requiere un catalizador tal como  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dppf})$  o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y una base acuosa o no acuosa tal como carbonato sódico, carbonato de potasio, hidróxido sódico o fluoruro de cesio en un disolvente adecuado tal como dioxano, tolueno, dimetoxietano o DMF. La reacción de acoplamiento de carbono-carbono de Sonogashira (Método B, Esquema 3) requiere un catalizador tal como  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  en un disolvente adecuado tal como DMF, acetonitrilo o benceno. Normalmente, un co-catalizador tal como yoduro de cobre (I) y una base tal como trietilamina, diisopropilamina o KOAc también estarán presentes en la mezcla de reacción. Las reacciones de Suzuki-Miyaura y Sonogashira normalmente reaccionan a temperaturas que oscilan de  $0^\circ\text{C}$  a  $150^\circ\text{C}$ . Normalmente, la reacción se mantiene durante 1 a 24 horas, siendo normalmente 12 horas suficientes. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas convencionales tales como extracción con disolvente, cromatografía en columna, cristalización, destilación y sublimación.

Para un experto en la materia de la química orgánica es bien sabido que el compuesto **g7** puede hidrogenarse en condiciones catalíticas usando por ejemplo  $\text{Pd/C}$  e  $\text{H}_2$  o formiato de amonio (como fuente de hidrógeno) para proporcionar los análogos parcialmente reducidos **g8** que también son parte de la presente invención. Es de notar que no puede lograrse una versión hidrogenada completa bajo estas condiciones y, por tanto, debe preverse otro enfoque para lograr compuestos completamente reducidos (Esquema 8).

Los inventores saben que algunos grupos químicos dentro de  $\text{V}_1\text{T}_1\text{M}_1$  no pueden ser compatibles con la reacción de formación de enlaces carbono-carbono anteriormente mencionada (es decir, Sonogashira, Heck o Suzuki-Miyaura). Por tanto, el grupo  $\text{V}_1\text{T}_1\text{M}_1$  puede introducirse después en la síntesis (Esquema 4, Método A) y, por ejemplo, la reacción de Sonogashira podría realizarse en la primera etapa sobre un ácido 2-metoxipiridin-5-borónico **g9** adecuadamente sustituido. La síntesis de tal ácido borónico se describe bien en la bibliografía (J. Org. Chem., 2002, 67, 7541-7543) a partir de precursores comerciales con triflatos o bromuros de arilo y heteroarilo. Los bromuros de arilo y heteroarilo están disponibles de fuentes comerciales. La síntesis también puede realizarse a partir de una 2-metoxipiridina adecuadamente sustituida que tiene en la posición 5 un haluro o un triflato que reacciona en una reacción de Suzuki-Miyaura con un compuesto borónico  $\text{Q-M}_2$  en el que Q es  $\text{B}(\text{OR})_2$ . (Método B)



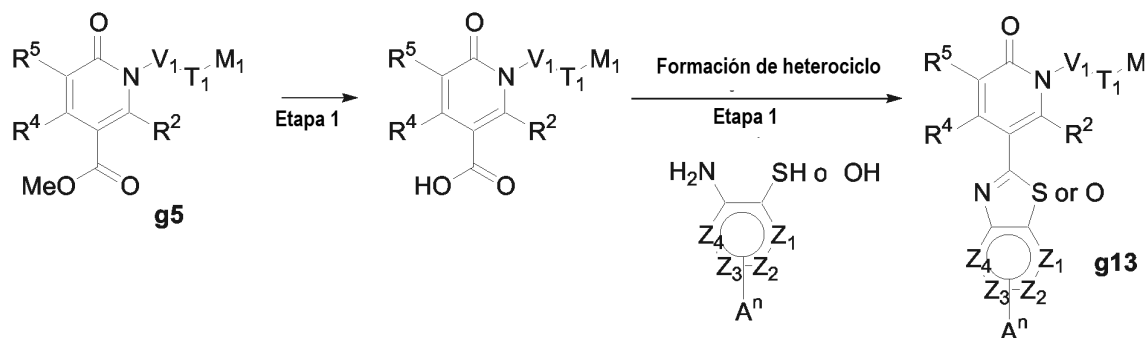
Asimismo, el grupo  $V_2T_2M_2$  (en este caso  $V_2$  y  $T_2$  son enlaces y  $M_2$  es arilo, alquenarilo, arilo o heteroarilo) puede introducirse sobre **g2** en la primera etapa (Esquema 5), dando el compuesto **g12** que a continuación se somete a  $W-V_1T_1M_1$  en condiciones similares a aquellas descritas en el Esquema 1, Etapa 2.



5

Esquema 5

Para un experto en la materia de la química orgánica es bien sabido que las funcionalidades presentes en el compuesto **g5** (en el que Y es COOMe, CN o CHO) pueden transformarse adicionalmente en el compuesto **g13** como se ejemplifica, en el que Y es COOMe (Esquema 6).



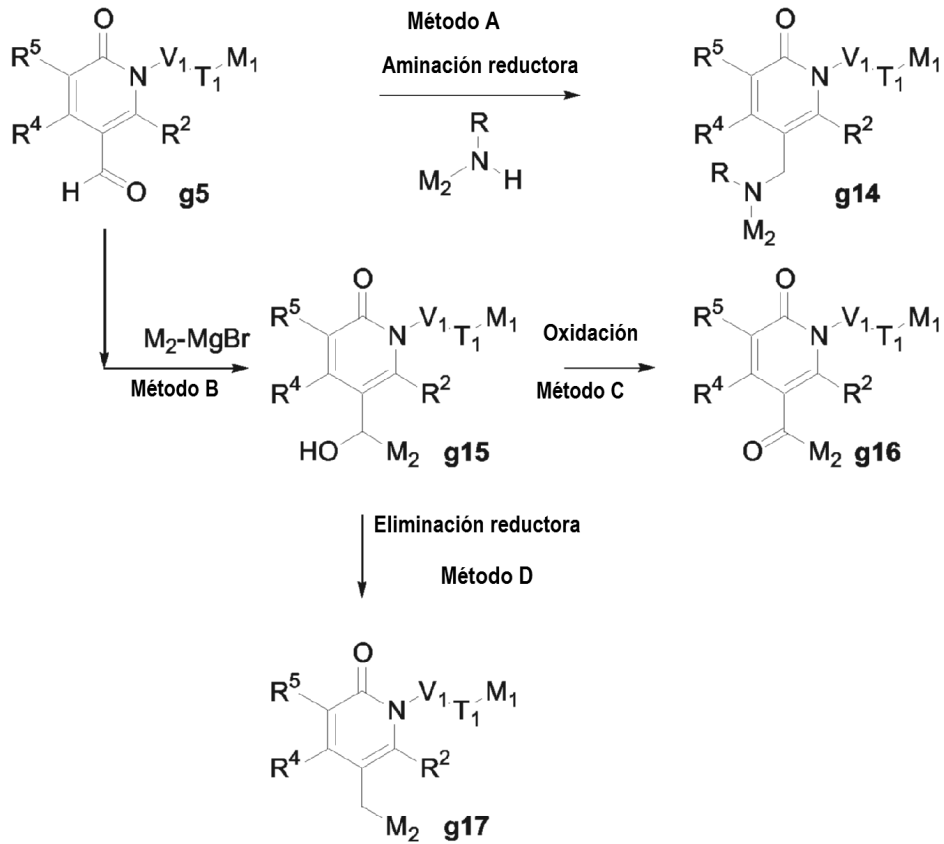
10

Esquema 6

El compuesto ácido generado a partir del éster **g5** es un excelente punto de anclaje para la formación de heterociclos tal como benzotiazol, oxadiazol, benzoxazol o isoxazol. La composición de la invención no se limita solo a los heterociclos anteriormente mencionados, sino que amplía lista preferida de heterociclos de los presentes inventores que pueden sintetizarse mediante un esquema similar. (A. R. Katrizky y C. W. Rees, 1984, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press).

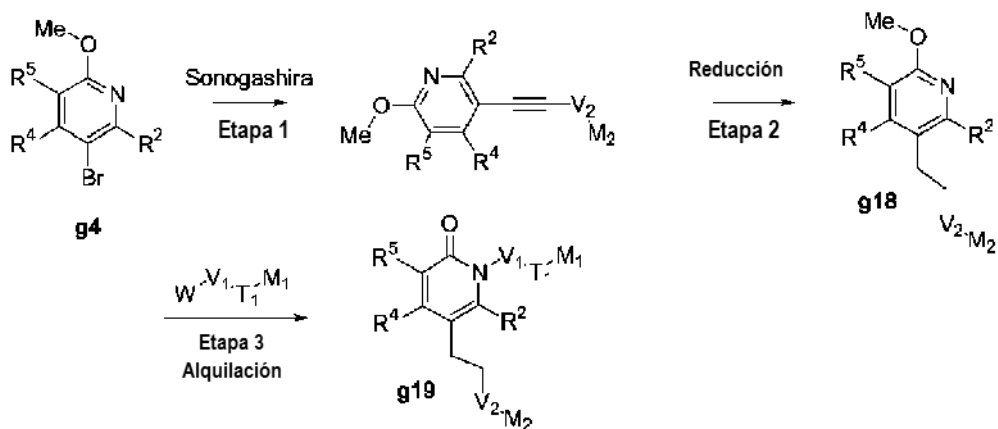
15

Para un experto en la materia de la química orgánica es bien sabido que las funcionalidades presentes en el compuesto **g5** (en el que Y es COOMe, CN o CHO) pueden transformarse adicionalmente en los compuestos **g14**, **g15**, **g16** y **g17** (Esquema 7).



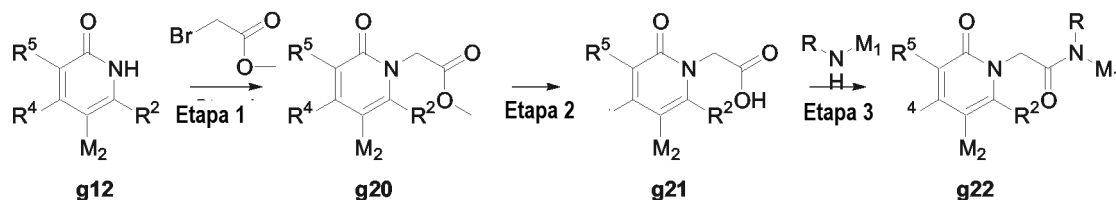
5 La aminación reductora para proporcionar el compuesto **g14** está bien documentada en la bibliografía (Helv. Chim. Acta, 1998, 81, 1754). La síntesis del alcohol **g15** puede utilizar reactivos organometálicos tales como el reactivo de Grignard ejemplificado aquí. Sin embargo, pueden usarse muchos reactivos organometálicos alternativos y su preparación y uso está bien ejemplificada en la bibliografía (M. Schlosser, 1994, Organometallics in Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.). El compuesto **g15** puede transformarse posteriormente en cetona **g16** mediante oxidación o en alquilo **g17** mediante eliminación reductora.

10 Los inventores saben que para compuestos específicos de la invención, por ejemplo, el compuesto **g19**, ni el compuesto **g5** ni el compuesto **g3** son productos intermedios compatibles, por tanto, el compuesto **g4** sería un material de partida adecuado (Esquema 8).



Todos los métodos usados en el Esquema 8 se han descrito en esquemas previos.

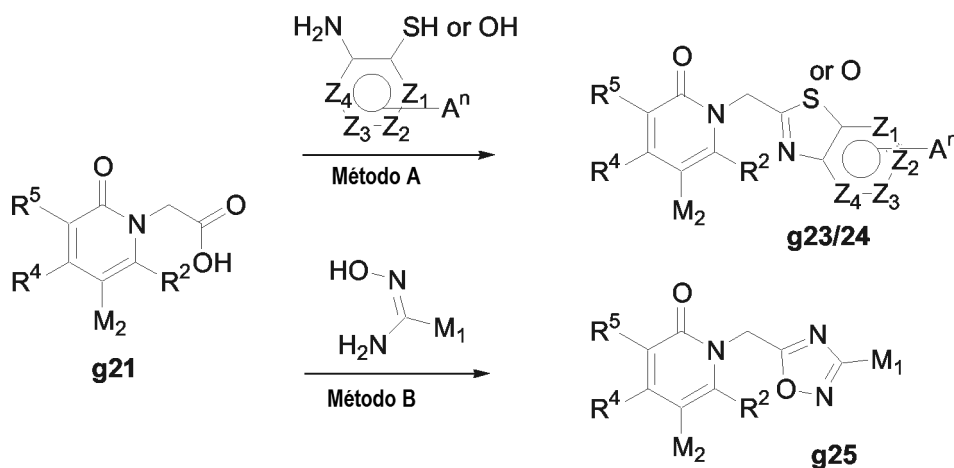
Un experto en la materia de la química orgánica reconocería que el ensamblaje del grupo  $V_1T_1M_1$  puede construirse escalonado para proporcionar los compuestos **g20** y **g22** (Esquema 9).



5 **Esquema 9**

El resto ácido presente en **g21** es un excelente punto de anclaje para la formación de heterociclos tales como benzotiazol **g23**, benzoxazol **g24**, oxadiazol **g25** e isoxazol (Esquema 10), que también son compuestos de la presente invención. La composición de la invención no se limita solo a los heterociclos anteriormente mencionados, sino que amplía la lista preferida de heterociclos de los presentes inventores que pueden sintetizarse mediante un esquema similar (A. R. Katrizky y C. W. Rees, 1984, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press; Chem. Pharm. Bull., 1999, 47, 120-122).

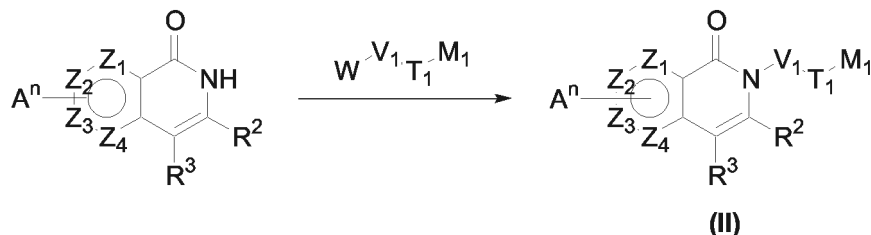
10



**Esquema 10**

15 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (II) (Esquema 11). Las síntesis de materiales de partida (es decir, derivados de isoquinolin-1-ona) cuando no están comercialmente disponible se describen bien en la bibliografía (Chem. Ber., 1972, 3726-3747; Chem. Pharm. Bull., 1982, 1680-1691, Chem. Pharm. Bull., 1986, 2754-2759). Para un experto en la materia de la química orgánica es bien sabido que los sustituyentes preferidos como se definen en las reivindicaciones pueden introducirse usando química similar.  $V_1T_1M_1$  puede introducirse usando un  $W-V_1T_1M_1$  elaborado (en el que W es Cl, Br o OP) en presencia de base tal como NaH,  $K_2CO_3$  o NaHMDS en un disolvente adecuado tal como THF o DMF. Es de notar que estos procedimientos pueden conducir a producto O-alkilado no deseado que puede separarse por cristalización o cromatografía en columna.

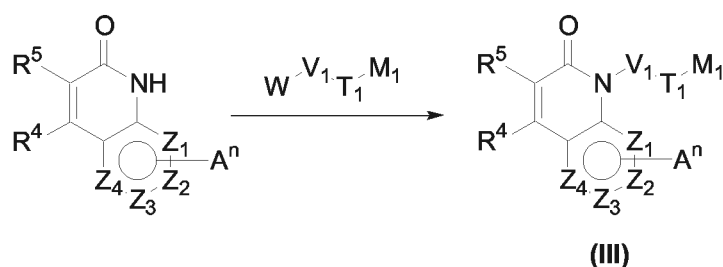
20



**Esquema 11**

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (III) (Esquema 12). Las síntesis de compuestos

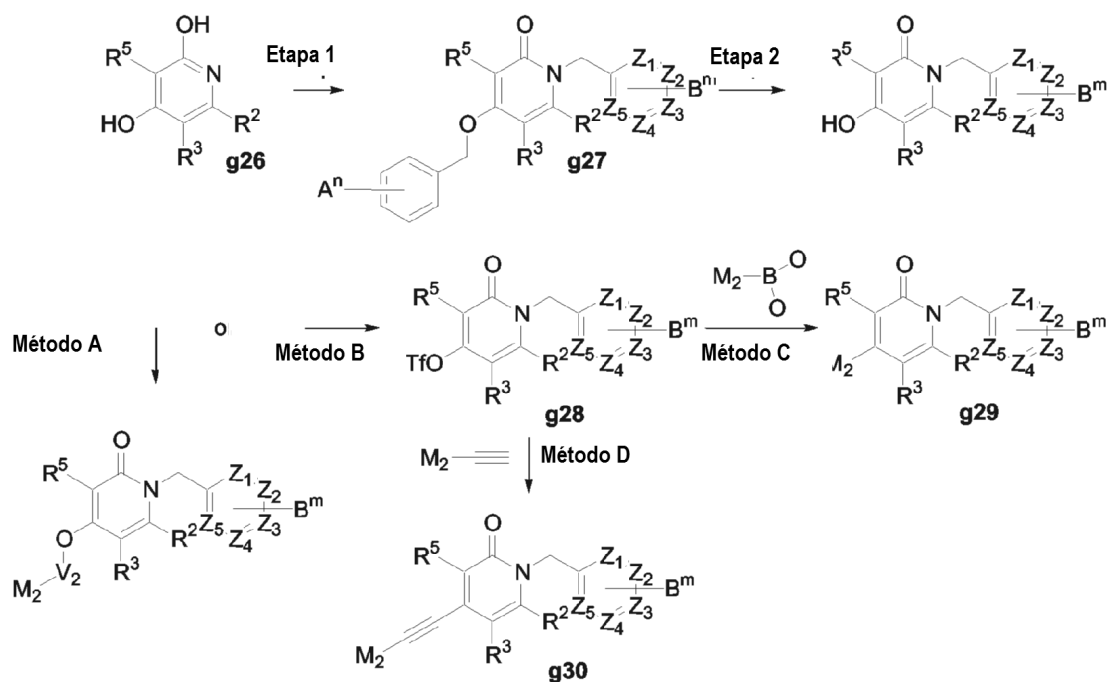
similares se describen bien en la bibliografía (Magn. Reson. Chem., 26, 1988, 511-517; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1980, 197-202; J. Heterocycl. Chem., 1983, 1707-1708, Heterocycles, 1997, 483-492). Para un experto en la materia de la química orgánica es bien sabido que los sustituyentes preferidos como se definen en las reivindicaciones pueden introducirse usando química similar.  $V_1T_1M_1$  puede introducirse usando un  $W-V_1T_1M_1$  elaborado (en el que W es Cl, Br o OP) en presencia de base tal como NaH o  $K_2CO_3$  o, alternativamente, con  $HO-V_1T_1M_1$  usando condición de Mitsunobu (Tetrahedron Letters, 1994, 2819-2822). Es de notar que este procedimiento puede conducir a producto O-alkilado no deseado que puede separarse por cristalización o cromatografía en columna.



10

Esquema 12

En otra realización de la invención se proporcionan compuestos de fórmula (IV) (Esquema 13).

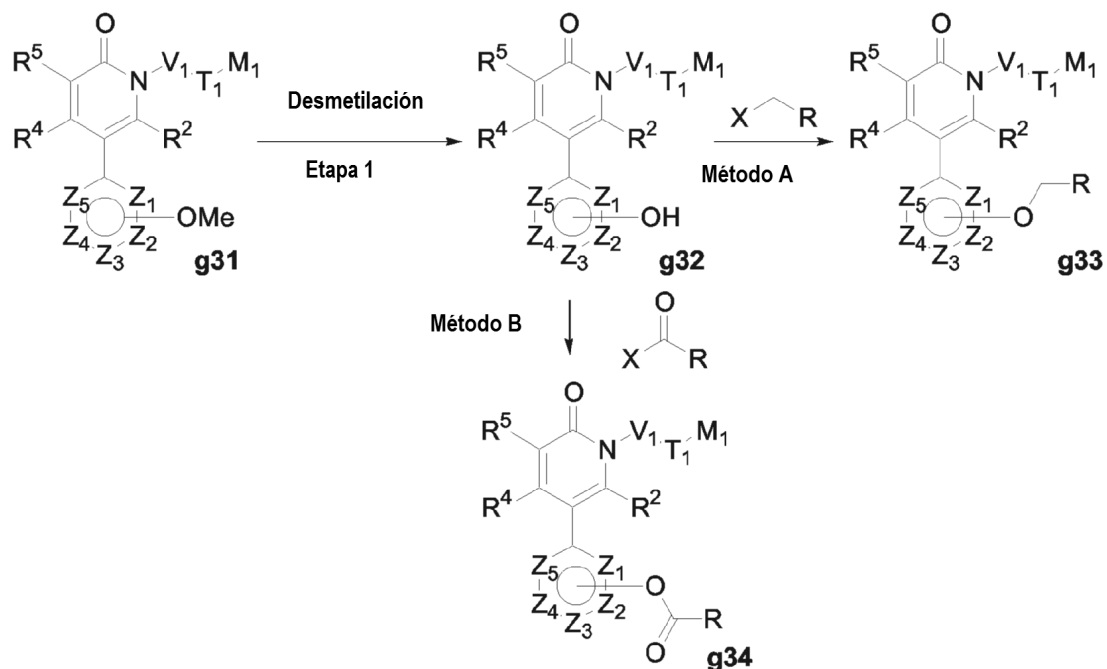


Esquema 13

La alquilación de 2,4-dihidroxipiridina (comercialmente disponible) con un haluro de bencilo sustituido se logra usando una base tal como  $K_2CO_3$  en un disolvente adecuado tal como THF,  $CH_3CN$  o DMF con calentamiento a 80 °C. Esta transformación puede conducir a una mezcla de productos que puede separarse a continuación para aislar el producto intermedio **g27**. La desprotección del resto hidroxibencilo puede lograrse selectivamente usando Pd/C e  $H_2$  o formiato de amonio (como fuente de hidrógeno). El posterior alcohol puede tanto alquilarse como se describe previamente como transformarse en un triflato. El triflato **g28** es una molécula bastante sensible y se usa en la formación de enlaces carbono-carbono (ejemplificada aquí con una reacción de Suzuki-Miyaura o acoplamiento de Sonogashira, Esquema 3).

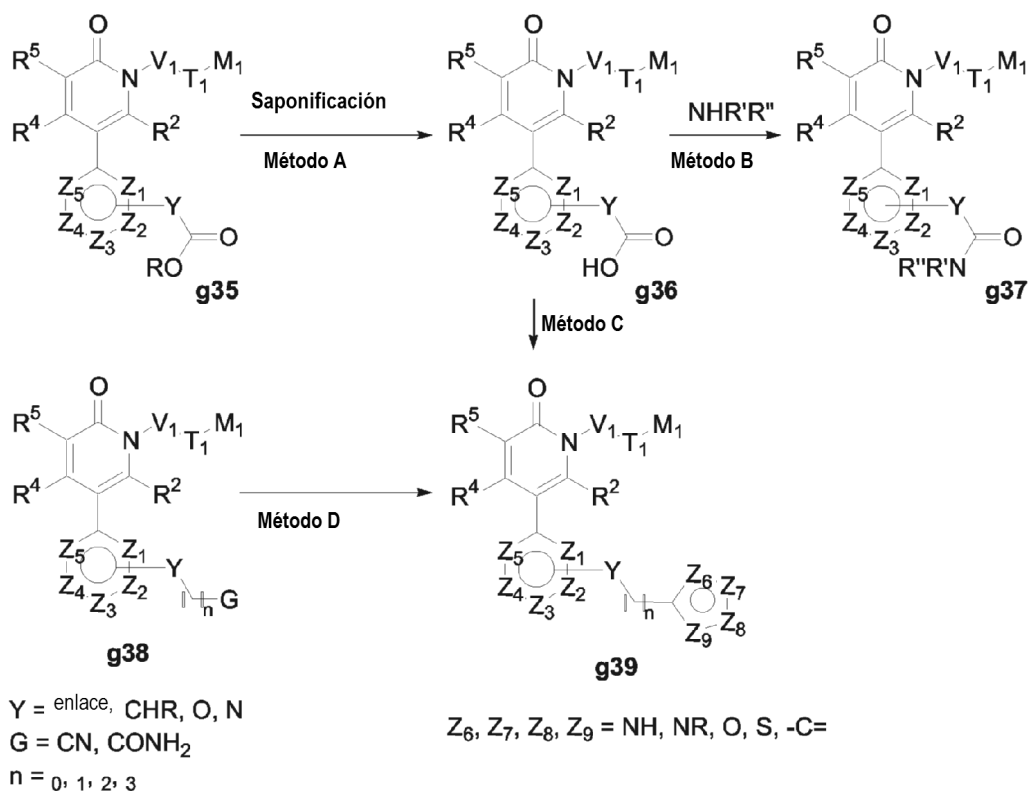
En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse según el Esquema 14. El compuesto **g31** puede desprotegerse en presencia de  $BBr_3$  (J. Med. Chem., 1997, 40, 2085-2101). El alcohol resultante **g32** puede alquilarse por  $XCH_2R$  en la que X puede ser un buen grupo saliente tal como Cl, Br, I o OP en presencia de una base tal como  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  o NaH en un disolvente adecuado tal como DMF, acetona o

tetrahidrofurano a una temperatura apropiada o acilarse por XCOR en la que X es Cl en presencia de una base tal como Et<sub>3</sub>N o DIEA en un disolvente adecuado.



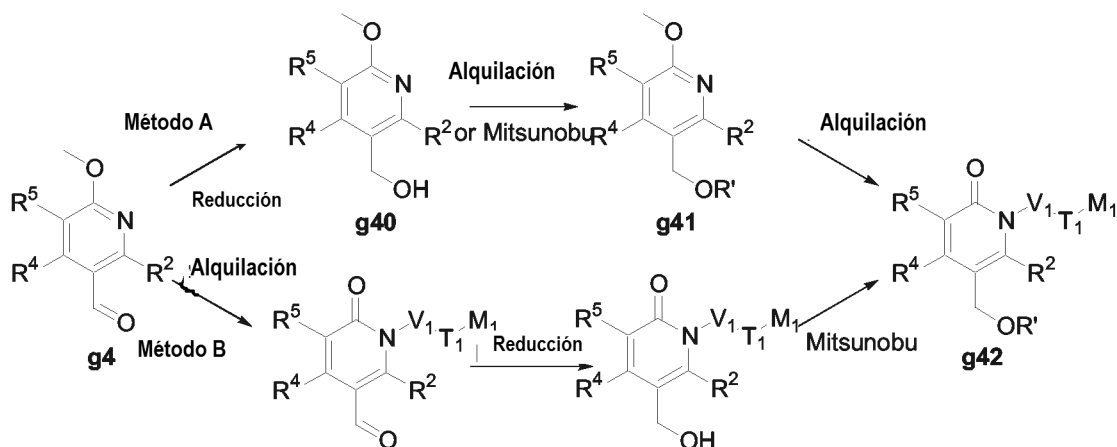
Esquema 14

- 5 En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse según las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 15. El compuesto **g35** puede hidrolizarse mediante procedimientos convencionales, seguido de reacción con una amina primaria o secundaria con el fin de conducir al compuesto **g37** (Esquema 6). Los compuestos **g36** y **g38** representan un excelente punto de anclaje (ácido, nitrilo o amida) para la formación de heterociclos tales como tiazol, oxadiazol, oxazol o isoxazol. La composición de la invención no se limita solo a los heterociclos anteriormente mencionados, sino que amplía la lista preferida de heterociclos de los presentes inventores que puede sintetizarse mediante un esquema similar (A. R. Katrizky y C. W. Rees, 1984, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press).
- 10



Esquema 15

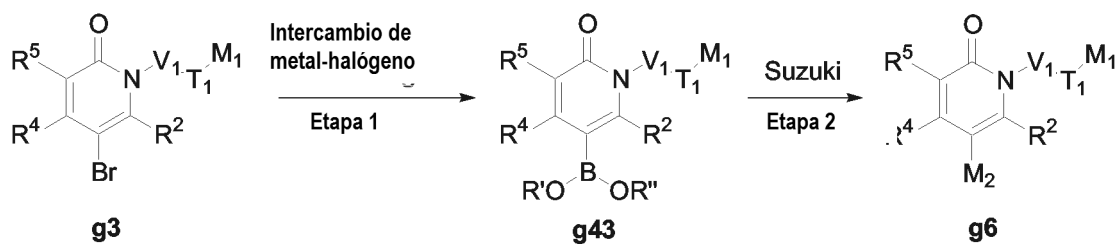
5 En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse según el Esquema 16. Para un experto en la materia de la química orgánica es bien sabido que el aldehído **g4** puede reducirse usando LiAlH<sub>4</sub> para proporcionar el alcohol **g40**, que puede alquilarse usando bien R'X (en la que X es Cl, Br o OP) en presencia de una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaH en un disolvente adecuado tal como DMF, acetona o tetrahidrofurano, o bien alternativamente usando R'OH con condiciones de Mitsunobu como se describen en el Esquema 1. Otra forma para sintetizar el compuesto **g42** es alquilar primero el compuesto **g4**, a continuación reducirlo y finalmente alquilar una segunda vez.



Esquema 16

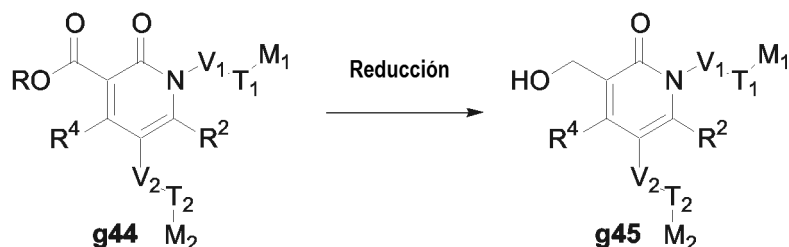
10 En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (V-b) pueden prepararse según las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 17. El compuesto **g3** puede transformarse en ésteres borónicos mediante intercambio de metal-halógeno en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Los ésteres borónicos resultantes pueden acoplarse a M<sub>2</sub> mediante acoplamiento de Suzuki-Miyaura como se describe en el Esquema 3.

15



Esquema 17

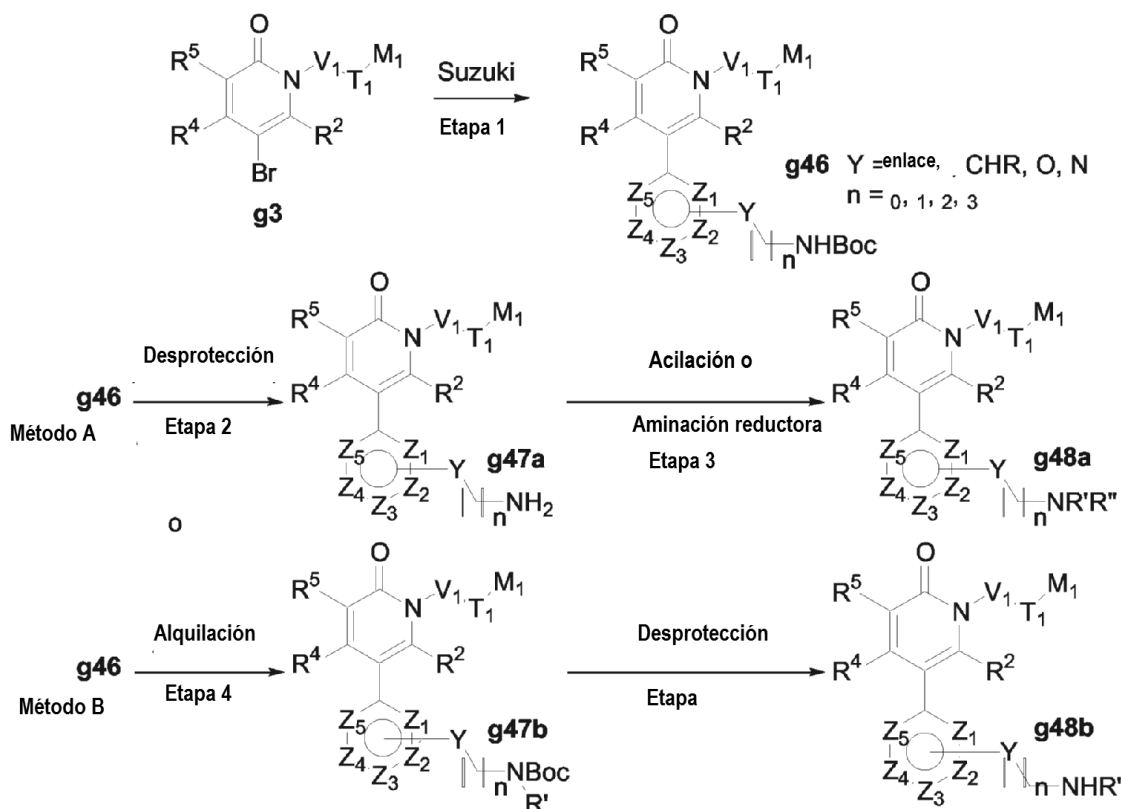
En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse según el Esquema 18. Para un experto en la materia de la química orgánica es bien sabido que el éster g44 puede reducirse usando  $\text{LiAlH}_4$  para proporcionar el alcohol g45.



Esquema 18

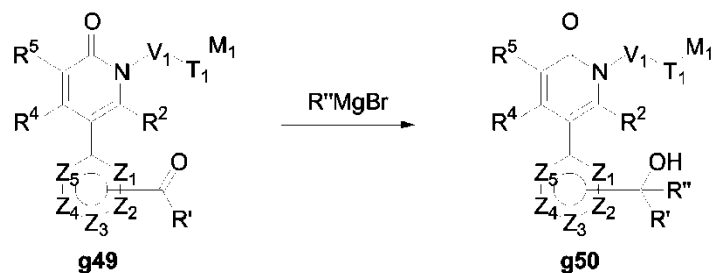
En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (V) también pueden prepararse según las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 19. El compuesto g3 puede someterse a acoplamiento de Suzuki-Miyaura con compuestos borónicos que están sustituidos con un resto amino protegido. Entonces, en el Método A, la eliminación del grupo Boc en el compuesto g46 puede lograrse en condiciones clásicas muy conocidas en la técnica tales como HCl o TFA. La amina primaria resultante puede a continuación someterse al procedimiento convencional como someterse a aminación reductora (Esquema 7). Y en el Método B, el compuesto g46 puede someterse primero a alquilación usando preferencialmente NaH como base y tetrahidrofurano como disolvente orgánico, seguido de desprotección en condiciones ácidas (por ejemplo, la reacción puede hacerse en un disolvente orgánico tal como DCM con un ácido tal como TFA normalmente a temperatura ambiente para dar el compuesto g48b.





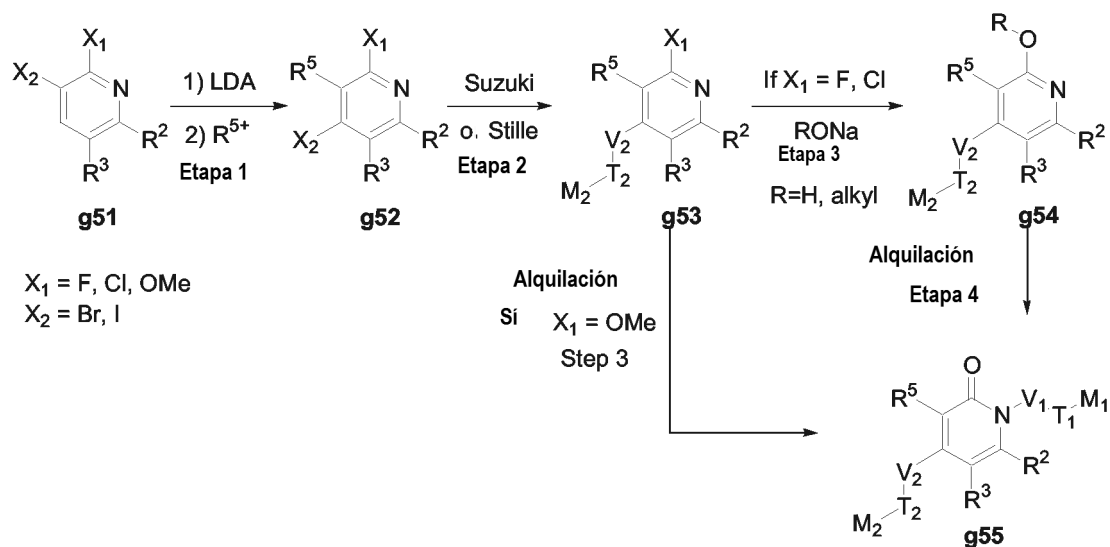
Esquema 19

La síntesis del alcohol **g50** puede requerir reactivos organometálicos tales como el reactivo de Grignard ejemplificado aquí (Esquema 20). Sin embargo, pueden usarse muchos reactivos organometálicos alternativos y su preparación y uso se ejemplificará en la bibliografía (M. Schlosser, 1994, Organometallics in Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.).



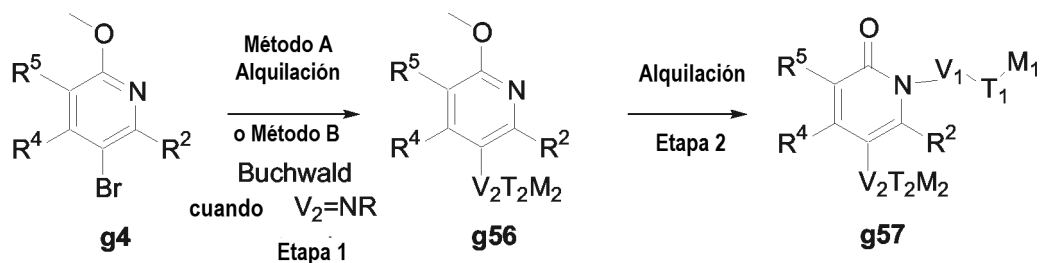
Esquema 20

Otra realización de la invención proporciona compuestos de fórmula (IV) (ejemplificados en el Esquema 21). La 3-bromo-piridina o 3-yodopiridina sustituida **g51** puede someterse a orto-metalación dirigida a bajas temperaturas (por ejemplo, -78 °C) en un disolvente tal como THF o éter dietílico con diisopropilamida de litio y posteriormente extinguirse con una fuente de halógeno electrófilo (por ejemplo, Br<sub>2</sub> o I<sub>2</sub>). La 4-halopiridina **g52** puede funcionalizarse a continuación por reacción de formación de enlaces carbono-carbono (Etapa 2, ejemplificada aquí por reacción de Suzuki-Miyaura o Stille) bajo condición similar a aquella descrita en el Esquema 3. El desplazamiento de 2-halopiridina **g53** por metóxido de sodio en metanol dio 2-metoxipiridina **g54**. La posterior alquilación se realizó a continuación como se describe en el Esquema 2 dando la piridinona **g55**.

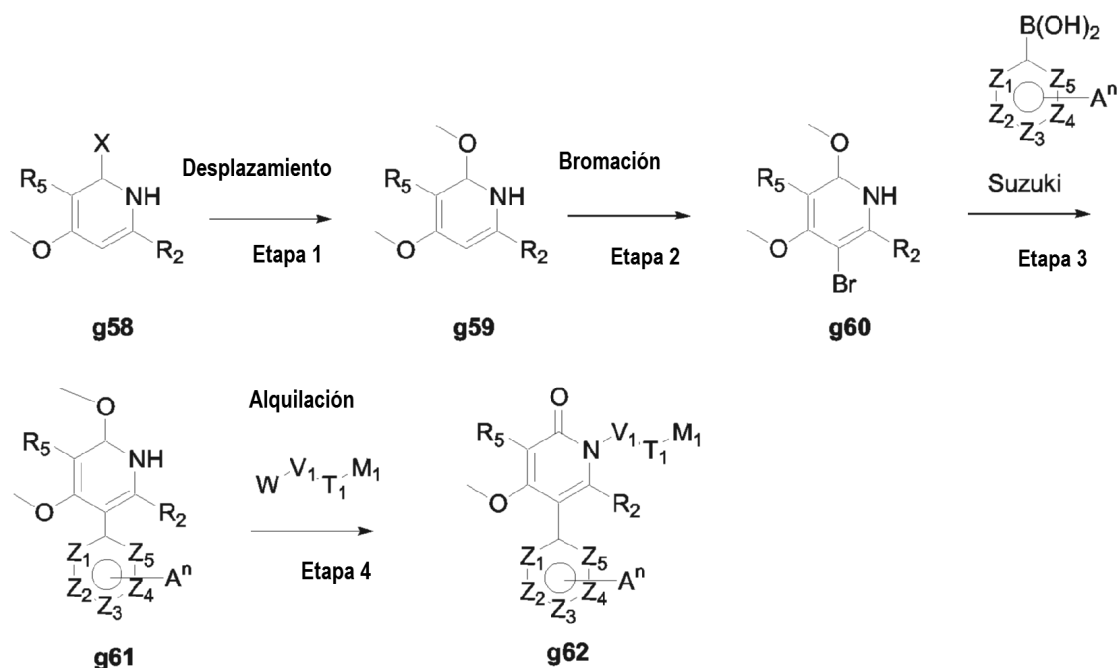


Otra realización de la invención proporciona compuestos de fórmula (V) (ejemplificados en el Esquema 22). Método A, se sometió 5-bromo-2-metoxi-piridina sustituida **g4** a intercambio de litio-halógeno a -78 °C en un disolvente tal como THF o éter dietílico con butil-litio y se extinguió con un bromuro de alquilo sustituido (M<sub>2</sub>V<sub>2</sub>T<sub>2</sub>X) dando el compuesto **g56**. A continuación se realizó la alquilación como se describe en el Ejemplo 1 dando el compuesto **g57**.

De una manera similar, el compuesto **g4** puede participar en una reacción de Buchwald (Método B) con una amina en condiciones conocidas en la técnica usando paladio, un catalizador adecuado y un ligando para proporcionar después de la alquilación el compuesto **g57** (en el que V<sub>2</sub> = NH o N-alquilo).

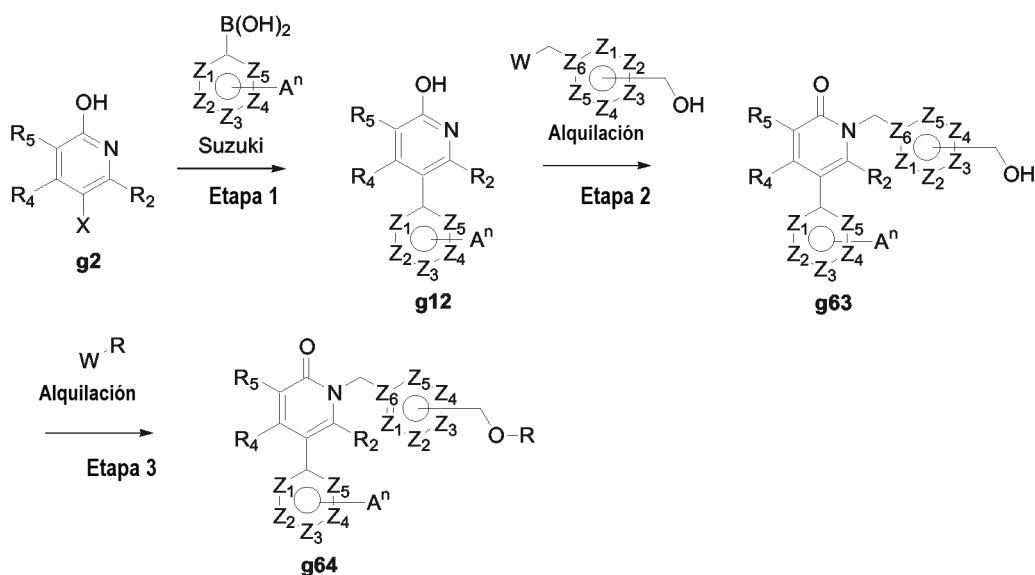


Otra realización de la invención proporciona compuestos de fórmula (V-b) (Esquema 23). Etapa 1, el desplazamiento nucleófilo de 2-halopiridina **g58** (en la que X = I, Br, Cl o F) por metóxido de sodio en metanol dio 2-metoxipiridina **g59**. La bromación se logró usando bromo, bromuro de potasio acuoso, hidróxido potásico y agua (Etapa 2). A continuación, la bromopiridina **g60** se funcionalizó por reacción de formación de enlaces carbono-carbono (Etapa 3, ejemplificado aquí por la reacción de Suzuki-Miyaura) en condiciones similares a aquellas descritas en el Esquema 3. Etapa 4, a continuación se realizó la alquilación como se describe en el Esquema 2 dando el compuesto **g62**.



Esquema 23

5 Otra realización de la invención proporciona compuestos de fórmula (V-b) (Esquema 24). Etapa 1, la piridina sustituida **g2** (en la que X = Br, I o TfO) se funcionalizó primero por reacción de formación de enlaces carbono-carbono (Etapa 1, ejemplificado aquí por la reacción de Suzuki-Miyaura) en condiciones similares a aquellas descritas en el Esquema 3. La alquilación se realizó con haluros de alquilo (W-R<sub>1</sub>), NaI en MeCN a 70 °C (Etapa 2). El alcohol **g63** resultante se alquiló usando síntesis estándar de éter de Williamson (Etapa 3, NaH, DMF y haluro de alquilo a 0 °C) dando el compuesto **g64**.

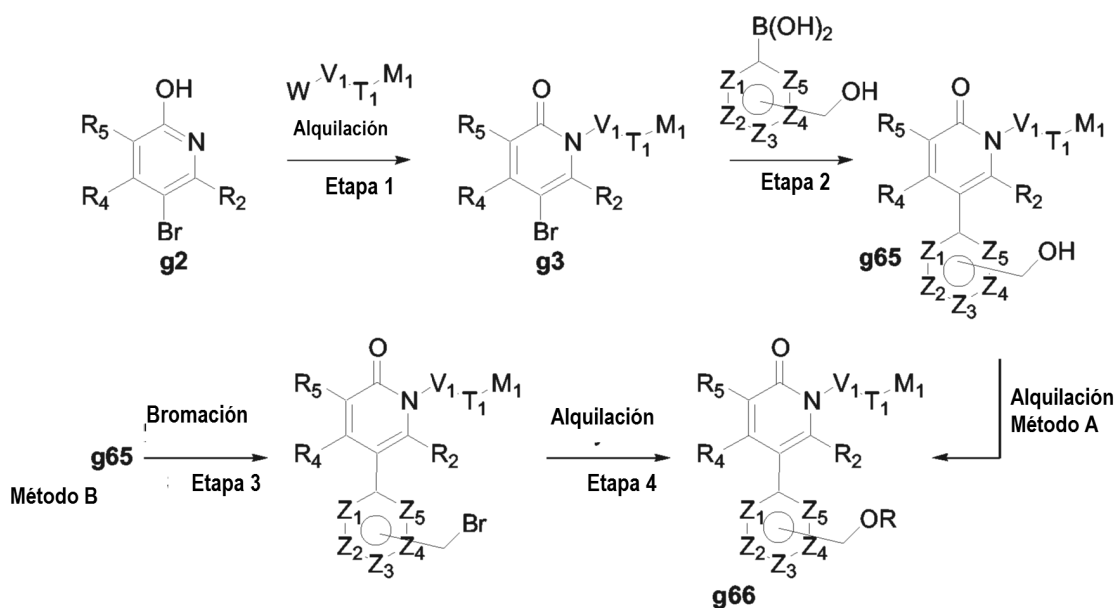


Esquema 24

10 Otra realización de la invención proporciona compuestos de fórmula (V-b) (Esquema 25). La alquilación de 2-hidroxipiridina **g2** se realizó como se describe en el Ejemplo 1. Etapa 2, se funcionalizó primero bromopiridina 3 por reacción de formación de enlaces carbono-carbono (ejemplificado aquí por la reacción de Suzuki-Miyaura) en condiciones similares a aquellas descritas en el Esquema 3. A continuación, el alcohol **g65** se alquiló para obtener el compuesto **g66**. O la bromación del compuesto **g65** se logró usando PPh<sub>3</sub>, NBS y Et<sub>2</sub>O a -20 °C (Etapa 3). El

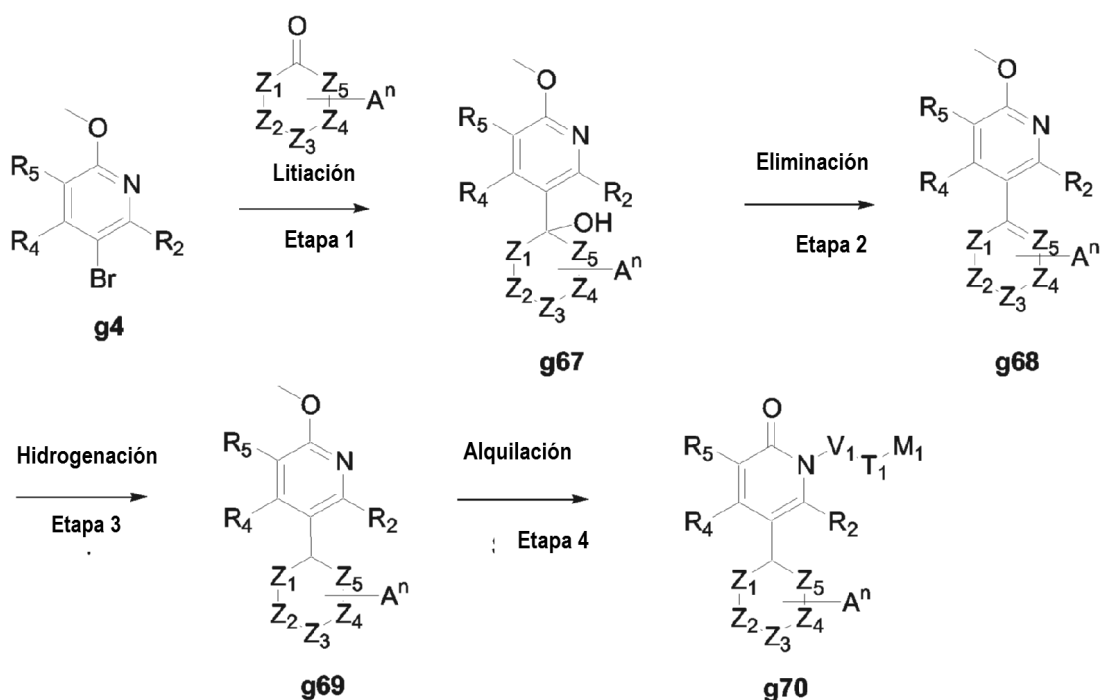
15

bromuro resultante se alquiló usando síntesis estándar de éter de Williamson dando el éter **g66** (Etapa 4, alcohol alquílico, NaH y DMF a 0 °C).



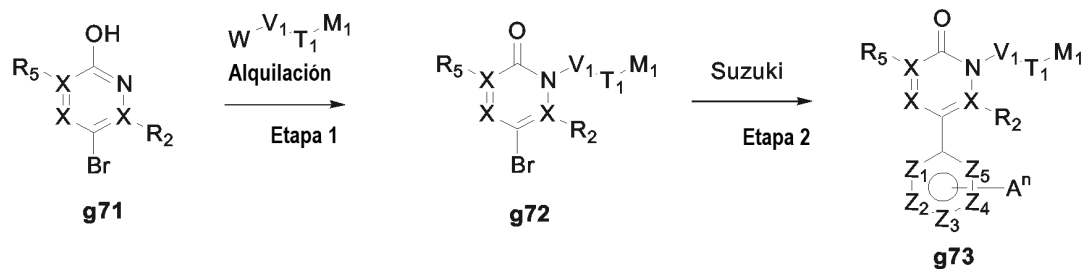
Esquema 25

- 5 Otra realización de la invención proporciona compuestos de fórmula (V-b) (Esquema 26). Etapa 1, el intercambio de litio-halógeno sobre 5-bromo-2-metoxi-piridina sustituida **g4** a -78 °C en THF con butil-litio se hizo reaccionar con compuestos de carbonilo sustituidos. A continuación, el alcohol resultante **g67** se eliminó usando MsCl, TEA y DCM a temperatura ambiente (Etapa 2). A continuación, la olefina **g68** se hidrogenó usando condiciones estándar (H<sub>2</sub>, Pd/C en EtOH). Finalmente, el compuesto se alquiló como se ha descrito para el Esquema 2 dando el compuesto **g70**.



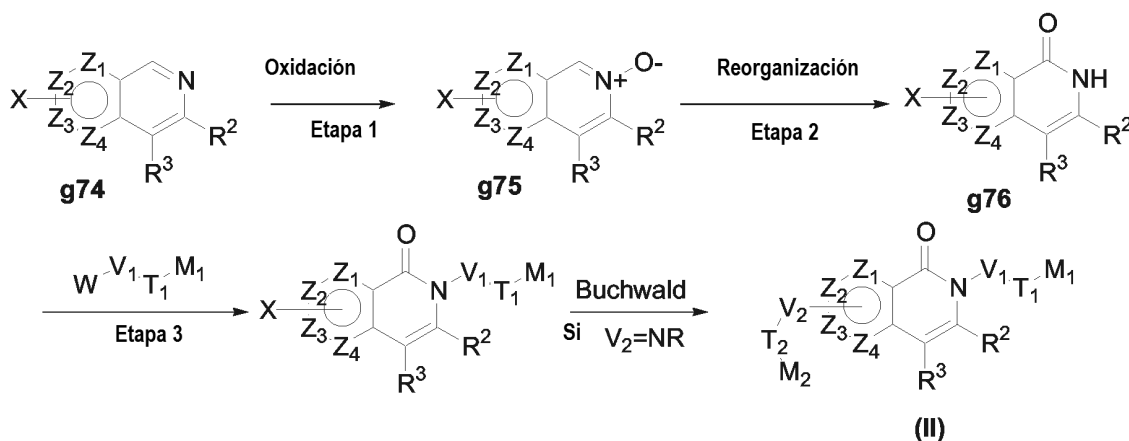
Esquema 26

- Otra realización de la invención proporciona compuestos de fórmula (I) (Esquema 27). Si W es Cl, Br, I y OTf, la pirazina **g71** se alquiló usando condiciones estándar (Etapa 1), NaH, DMF o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, a temperatura ambiente, temperaturas elevadas o con irradiación microondas. Alternativamente, si W es OH, la alquilación podría realizarse por reacción de Mitsunobu usando DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF a temperatura ambiente o 60 °C. A continuación, la bromopirazina **g72** se sometió a una reacción de formación de enlaces carbono-carbono (Etapa 2, ejemplificado aquí por la reacción de Suzuki-Miyaura) en condiciones similares a aquellas descritas en el Esquema 3 dando el compuesto **g73**.



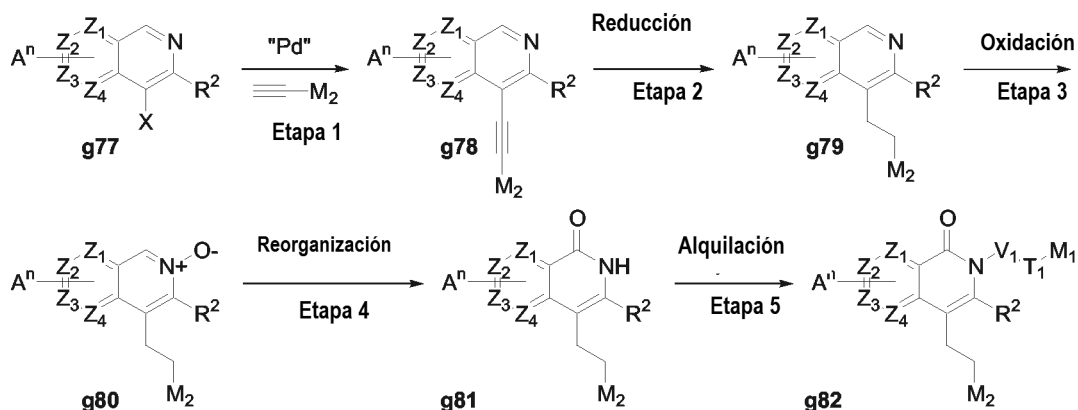
Esquema 27

- En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse según las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 28. La isoquinolina **g74** puede convertirse en isoquinolona **g76** (Heterocycles, 1996, 42, 415) mediante oxidación con mCPBA, seguido de transposición del N-óxido en presencia de anhídrido acético y a continuación por escisión básica con hidróxido sódico. Finalmente, la isoquinolona resultante **g76** puede alquilarse como se describe en el Esquema 1 y someterse a acoplamiento de Buchwald (si V<sub>2</sub>=NR) como en el Esquema 22. Es obvio que la introducción de grupos V<sub>1</sub>T<sub>1</sub>M<sub>1</sub> o V<sub>2</sub>T<sub>2</sub>M<sub>2</sub> puede hacerse mediante el mismo proceso que se ha descrito antes.



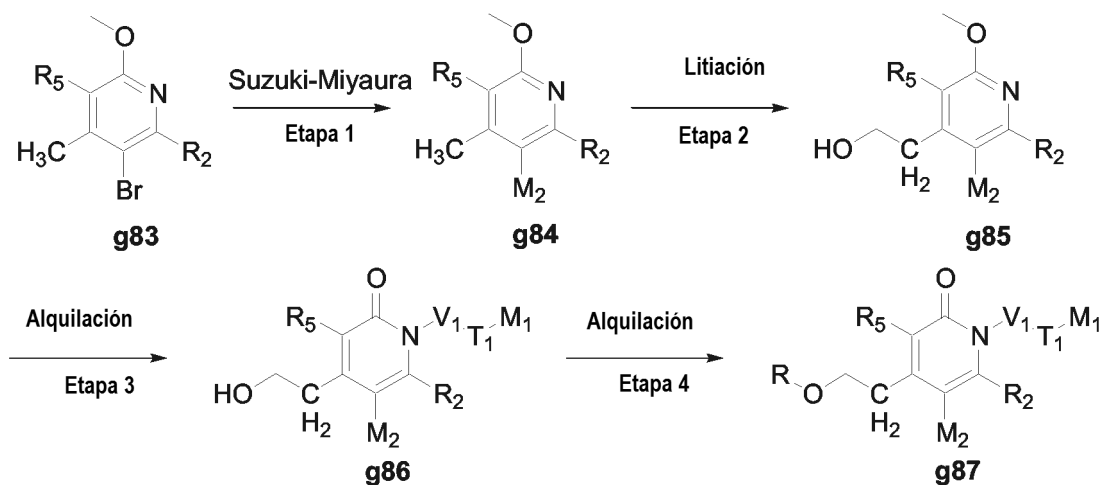
Esquema 28

- En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse según las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 29. El compuesto **g77** puede someterse a un acoplamiento de Sonogashira y reducirse (Esquema 8) dando el compuesto **g79**. A continuación, la isoquinolina puede transformarse en isoquinolona alquilada **g82** como se presenta en el Esquema 29.



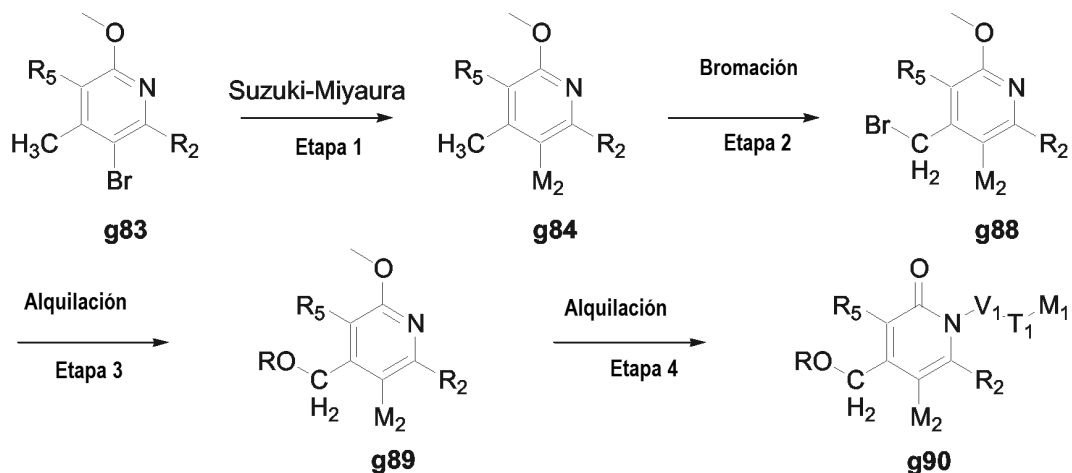
Esquema 29

5 En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (V-b) pueden prepararse según el Esquema 30. La bromopiridina **g83** puede funcionalizarse por reacción de formación de enlaces carbono-carbono (ejemplificado aquí por la reacción de Suzuki-Miyaura) bajo condición similar a aquella descrita en el Esquema 3. La piridina resultante **g84** puede litiarse por base fuerte tal como butil-litio o LDA en THF a bajas temperaturas (por ejemplo, -78 °C) y posteriormente extinguirse con paraformaldehído dando el alcohol **g86** después del procesamiento. La N-alquilación por Nal en acetonitrilo a temperaturas elevadas usando W-V<sub>1</sub>T<sub>1</sub>M<sub>1</sub> da el compuesto **g86**. El alcohol **g86** resultante puede alquilarse mediante los métodos descritos en el Esquema 24, Etapa 3.



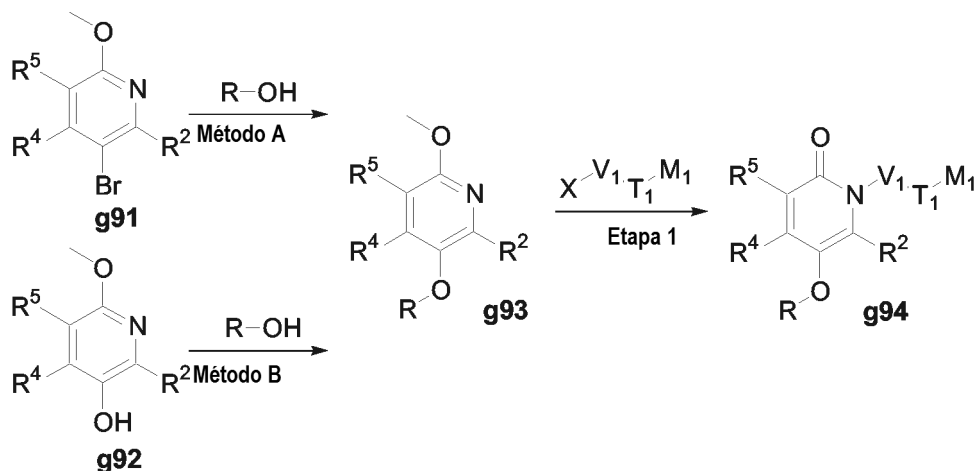
Esquema 30

10  
15 En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (V-b) pueden prepararse según el Esquema 31. Se preparó la piridina **g84** como se describe en el Esquema 30. La bromación con NBS bajo luz UV en CCl<sub>4</sub> a reflujo dio el compuesto **g88**. La alquilación usando ROH y metóxido de sodio a reflujo dio el compuesto **g89**. El alcohol **g89** resultante puede alquilarse a continuación mediante los métodos descritos en el Esquema 1.



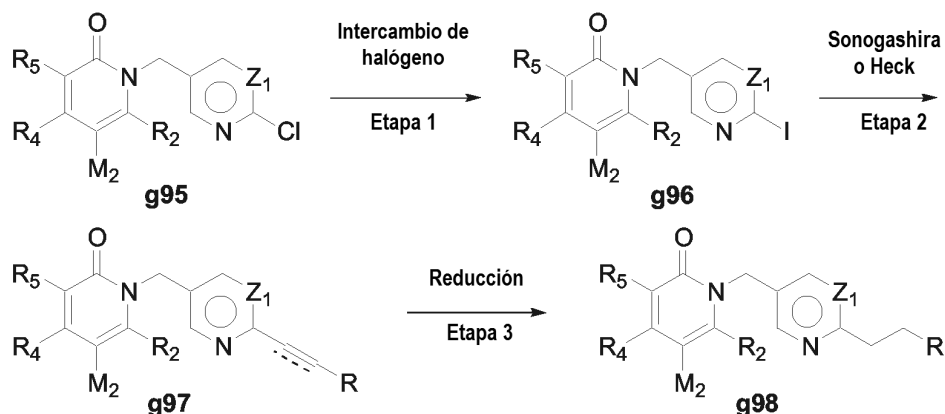
Esquema 31

- 5 El compuesto **g93** (Esquema 32) puede sintetizarse a partir de cualquier bromuro **g91** o alcohol **g92** usando uno cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, usando condiciones de reacción de acoplamiento catalizadas por cobre cuando R es arilo o mediante condiciones de reacción de Mitsunobu cuando R es alquilo, respectivamente. Finalmente, el éter **g93** resultante puede alquilarse con, por ejemplo, haluro de alquilo, en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo o dimetilformamida y con una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.



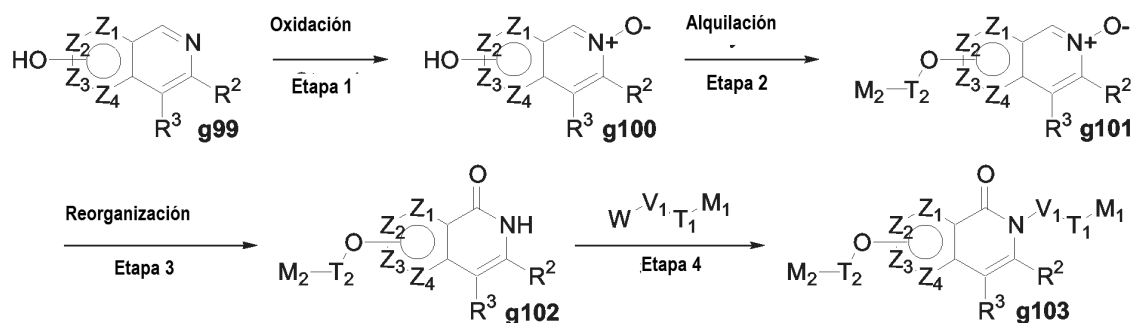
Esquema 32

- 10 El compuesto **g96** (Esquema 33) puede sintetizarse a partir de piridina **g95** (preparada como se describe en los Esquemas 1 y 3) mediante intercambio de halógeno. Entonces, la yodopiridina puede acoplarse mediante condiciones de Sonogashira o Heck a alquinos o alquenos, respectivamente. El compuesto insaturado resultante **g97** puede a continuación reducirse como se ha ejemplificado anteriormente mediante hidrogenación dando el compuesto **g98**.



Esquema 33

5 En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse según las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 34. La isoquinolina **g99** puede convertirse en su *N*-óxido **g100** mediante oxidación en presencia de MCPBA, seguido de alquilación estándar. La transposición del *N*-óxido **g101** en presencia de anhídrido acético y escisión básica con hidróxido sódico dio la isoquinolona **g102**. Finalmente, la isoquinolona resultante **g102** puede alquilarse como se describe en el Esquema 1. Es obvio que la introducción de grupos  $V_1T_1M_1$  o  $V_2T_2M_2$  puede hacerse mediante el mismo proceso que se ha descrito anteriormente.



Esquema 34

10

## Parte experimental

En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de la presente invención.

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin más purificación.

15 Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva.

AcOEt (acetato de etilo)	M (molar)
AcOH (ácido acético)	MeOH (metanol)
BBr <sub>3</sub> (tribromuro de boro)	mg (miligramos)
BINAP ( $\pm$ -1,1'-Bi(2-naftol))	MgSO <sub>4</sub> (sulfato de magnesio)
Br <sub>2</sub> (bromo)	MHz (megahercio)
CDCl <sub>3</sub> (cloroformo deuterado)	min (minutos)
CCl <sub>4</sub> (tetracloruro de carbono)	$\mu$ l (microlitros)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (diclorometano)	ml (mililitros)



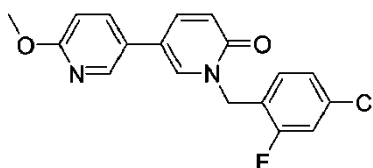
MCPBA (ácido 3-cloroperbenzoico)	mmol (milimoles)
DEAD (azodicarboxilato de dietilo)	P.f. (punto de fusión)
DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio)	NaBH(OAc) <sub>3</sub> (triacetato de borohidruro de sodio)
DME (dimetoxietano)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (carbonato sódico)
DMF (dimetilformamida)	NaH (hidruro de sodio)
DMSO (sulfóxido de dimetilo)	NaHCO <sub>3</sub> (hidrogenocarbonato de sodio)
Dppf (1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno)	NaHMDS (hexametildisilazano de sodio)
EDCI.HCl (1-3(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorhidrato)	NaI (yoduro de sodio)
Et <sub>3</sub> N (triethylamina)	NaO <sup>t</sup> Bu ( <i>terc</i> -butóxido de sodio)
Et <sub>2</sub> O (éter dietílico)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (sulfato de sodio)
EtOH (etanol)	NBS (N-bromosuccinimida)
g (gramos)	NH <sub>4</sub> Cl (cloruro de amonio)
<sup>1</sup> H (protón)	NH <sub>4</sub> OH (hidróxido de amonio)
H <sub>2</sub> (hidrógeno)	RMN (resonancia magnética nuclear)
HCl (ácido clorhídrico)	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (dibencilidenacetona-paladio (II))
HPLC (cromatografía líquida de alta presión)	PdCl <sub>2</sub> (dppf) <sub>2</sub> (diclorhidrato de bis(1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno-paladio (II))
Hz (hercio)	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (diclorhidrato de bis(trifenilfosfina)paladio (II))
KBr (bromuro de potasio)	Pd(OAc) <sub>2</sub>
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (carbonato de potasio)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0))
KOAc (acetato de potasio)	PPh <sub>3</sub> (trifenilfosfina)
KI (yoduro de potasio)	Rf
KO <sup>t</sup> Bu ( <i>terc</i> -butóxido de potasio)	TR (tiempo de retención)
KOH (hidróxido potásico)	TFA (ácido trifluoroacético)
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (fosfato de potasio)	THF (tetrahidrofurano)
CL-EM (cromatografía de líquidos-espectro de masas)	CCF (cromatografía en capa fina)
LiAlH <sub>4</sub> (hidruro de litio y aluminio)	

Todas las referencias a salmuera se refieren a una disolución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados Celsius). Todas las reacciones no se realizan bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario.

- 5 El horno microondas usado es un aparato de Biotage (Optimizer™) equipado con una sonda interna que monitoriza la temperatura de reacción y presión, y mantiene la temperatura deseada por control informático.

### Ejemplos

Ejemplo 1: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 6-51)



Etapa 1: 5-Bromopiridin-2(1H)-ona

Según la Etapa 1 del Esquema 1: Se trató una mezcla de 2-hidroxipiridina (1 eq, 100 mmoles, 10,0 g) en AcOH (100 ml) con NBS (1,06 eq, 110 mmoles, 19,8 g) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró, se destiló azeotrópicamente dos veces con EtOH, a continuación el sólido se recogió en EtOH caliente (100 ml). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el precipitado se eliminó por filtración y se recristalizó en EtOH proporcionando 5-bromopiridin-2(1H)-ona (51,7 mmoles, 9,00 g, 49 %) como un sólido marrón pálido.

Rf = 0,60 (AcOEt/MeOH/NEt<sub>3</sub> 100/15/1); CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 0,59-2,46 min; EM m/z (Cl) [MH]<sup>+</sup> = 174, 176.

*Etapa 2: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona*

Según la Etapa 2 del Esquema 1: Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 eq, 0,11 mmoles, 16,0 g) y 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno (1,5 eq, 17,0 mmoles, 3,90 g) a una disolución de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (1 eq, 11,0 mmoles, 2,00 g), en THF (100 ml). La suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y 17 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se filtró y la disolución madre se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 70 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 80/20 como eluyente proporcionando el compuesto del título 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (9,10 mmoles, 2,87 g, 79 %) como un sólido blanco.

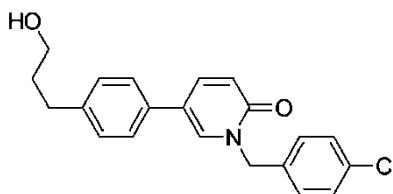
CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,12 min; EM m/z (Cl) [MH]<sup>+</sup> = 316, 318.

*Etapa 3: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona*

Según el Método A del Esquema 3: A una mezcla de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (1 eq, 1,00 mmol, 0,40 g) en dioxano/K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 M, 10 ml), se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,3 eq, 0,4 mmoles, 0,4 g) y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (1,5 eq, 2,00 mmoles, 0,30 g), a continuación la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 17 horas. La mezcla se diluyó con AcOEt. La fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 70/30) y por cristalización en pentano/Et<sub>2</sub>O proporcionando 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (0,91 mmoles, 0,40 g, 91 %) como un sólido blanco.

P.f.: 136 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,13 min; EM m/z (Cl) [MH]<sup>+</sup> = 345, 347; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 3,87 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,53 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,27 (dd, J=2,0 Hz y 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=2,0 Hz y 10,2 Hz, 1H), 7,84-7,94 (m, 2H), 8,20 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J=2,3 Hz, 1H).

Ejemplo 2: 1-(4-Clorobencil)-5-(4-(3-hidroxiopropil)fenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 2-16)



*Etapa 1: 1-(4-Clorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona*

Según la Etapa 2 del Esquema 1: El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (1 eq, 29,0 mmoles, 5,00 g, Etapa 1 del Ejemplo 1) y bromuro de 4-clorobencilo (1,2 eq, 34,0 mmoles, 7,10 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 1. Después de la concentración del disolvente, se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se recristalizó con pentano/Et<sub>2</sub>O 50/50 proporcionando 1-(4-clorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (26,2 mmoles, 7,82 g, 91 %) como un sólido blanco.

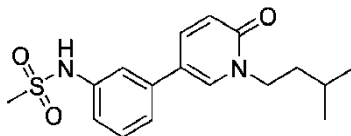
CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,18 min; EM m/z (Cl) [MH]<sup>+</sup> = 299, 301.

*Etapa 2: 1-(4-Clorobencil)-5-(4-(3-hidroxiopropil)fenil)piridin-2(1H)-ona*

Según el Método A del Esquema 3: A una disolución de 1-(4-clorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,33 mmoles, 0,10 g) en dioxano/ NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1:1, 6 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,15 eq, 0,05 mmoles, 58 mg) y ácido 4-(3-hidroxiopropil)fenilborónico (1,5 eq, 0,50 mmoles, 90,0 mg). La reacción se agitó a continuación a 90 °C durante 4,5 horas. La reacción se dejó enfriar y se diluyó con AcOEt. La reacción se lavó con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, salmuera y se extrajo la fase orgánica (x3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 15 g de SiO<sub>2</sub>) usando AcOEt puro como eluyente proporcionando 1-(4-clorobencil)-5-(4-(3-hidroxiopropil)fenil)piridin-2(1H)-ona (0,22 mmoles, 78 mg, 66 %) como un sólido blanco.

P.f.: 165 °C; Rf = 0,05 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 80/20); CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,78 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 354, 356; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 1,64-1,77 (m, 2H), 2,61 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,32-3,46 (m, 2H), 4,48 (t, J=5,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,35-7,44 (4H), 7,47 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,83 (dd, J=2,6 Hz, 9,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J=2,6 Hz, 1H).

5 Ejemplo 3: *N*-(3-(1-Isopentil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)metanosulfonamida (compuesto final 8-02)



*Etapas 1: 5-Bromo-1-isopentilpiridin-2(1H)-ona*

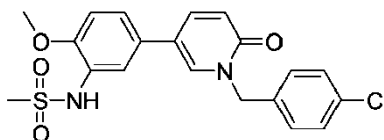
10 Según la Etapa 2 del Esquema 1: El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,01 mol, 1,73 g) y bromuro de 1-isopentilo (1 eq, 0,01 mmoles, 1,51 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 1. Condiciones de reacción: 3 horas a reflujo en acetonitrilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (80/20) como eluyente proporcionando 5-bromo-1-isopentilpiridin-2(1H)-ona (6,23 mmoles, 1,52 g, 62 %) como un aceite marrón.

*Etapas 2: N-(3-(1-Isopentil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)metanosulfonamida*

15 Según el Método A del Esquema 3: El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-1-isopentilpiridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,41 mmoles, 0,10 g) y ácido 3-(metilsulfonamido)fenilborónico (1,5 eq, 0,61 mmoles, 0,13 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 2. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 15 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (80/20) como eluyente proporcionando *N*-(3-(1-isopentil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)metanosulfonamida (0,32 mmoles, 0,11 g, 77 %) como un sólido blanco.

P.f.: 159 °C; Rf = 0,42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 50/50); CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,49 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 335; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 0,93 (d, 6H), 1,49-1,62 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,91-4,00 (m, 2H), 6,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,28-7,42 (m, 3H), 7,70 (dd, J=2,6 Hz, 9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J=2,6 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H).

25 Ejemplo 4: *N*-(5-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida (compuesto final 2-56)



*Etapas 1: Ácido 4-metoxi-3-(metilsulfonamido)fenilborónico*

30 A una disolución de ácido 3-amino-4-metoxifenilborónico (1 eq, 2,10 mmoles, 0,35 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a -78 °C se añadió Et<sub>3</sub>N (6 eq, 13,0 mmoles, 1,7 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos, a continuación se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,1 eq, 2,3 mmoles, 0,26 g). La reacción se agitó a continuación a -78 °C durante 1 hora. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reacción se lavó con HCl 1,0 N acuoso y se extrajo la fase orgánica (x3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando ácido 4-metoxi-3-(metilsulfonamido)fenilborónico (1,92 mmoles, 0,49 g, 96 %) como un sólido blanco.

CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 2,11 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 246.

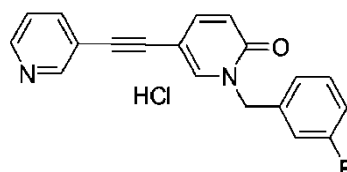
*Etapas 2: N-(5-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida*

40 Según el Método A del Esquema 3: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-clorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (1 eq, 1,80 mmoles, 0,55 g, Etapa 1 del Ejemplo 2) y ácido 4-metoxi-3-(metilsulfonamido)fenilborónico (1,1 eq, 2,00 mmoles, 0,49 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1. Condiciones de reacción: 4 horas a 80 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (90/10), a continuación recristalizó en pentano/Et<sub>2</sub>O proporcionando *N*-(5-(1-(4-clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida (0,31 mmoles, 0,32 g, 41 %) como un sólido blanco.

45 P.f.: 151 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,75 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 419, 421; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 2,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,44 (d, J=10,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J=10,9 Hz, 1H),

7,27-7,35 (m, 3H), 7,42-7,60 (m, 3H), 7,68 (dd, J=3,5 Hz, J=10,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J=3,5 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H).

Ejemplo 5: Clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-5-(2-(piridin-3-il)etnil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 7-02)



*Etapas 1: 1-(3-Fluorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona*

- 5 Según la Etapa 2 del Esquema 1: Se preparó 1-(3-fluorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona a partir de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (Etapa 1 del Ejemplo 1) y bromuro de 3-fluorobencilo según el procedimiento descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 2. El producto en bruto se lavó con pentano/Et<sub>2</sub>O 50/50 proporcionando 1-(3-fluorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (10,7 mmoles, 3,00 g, 62 %) como un sólido blanco.

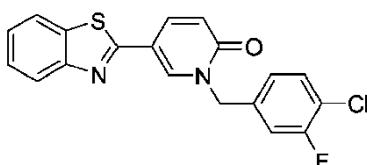
CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,05 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 283.

10 *Etapas 2: Clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-5-(2-(piridin-3-il)etnil)piridin-2(1H)-ona*

- Según el Método B del Esquema 3: Se agitaron yoduro de cobre (0,1 eq, 6,7 mg, 35 µmol) y Et<sub>3</sub>N (20 eq, 7,09 mmoles, 1,00 ml) en DMF (5 ml) bajo nitrógeno durante 10 min. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,1 eq, 35 µmoles, 25 mg) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó durante otros 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron sucesivamente 1-(3-fluorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,35 mmoles, 0,10 g) y 3-etnilpiridina (1,2 eq, 0,43 mmoles, 0,04 g) a la mezcla de reacción. Después de agitar a 80 °C durante 4 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua y la fase acuosa se lavó con AcOEt (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 90/10 + 1 % de HCl 2 M en dioxano como eluyente. Se obtuvo clorhidrato de 1-(3-fluorobencil)-5-(2-(piridin-3-il)etnil)piridin-2(1H)-ona como un sólido beis (32 µmoles, 11 mg, 9 %).

- 20 P.f.: 179 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,68 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 305; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,12 (s, 2H), 6,50 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,11-7,20 (3H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,51 (dd, J=5,0 Hz y 8,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=2,5 Hz y 9,4 Hz, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 8,37 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,59 (dd, J=1,6 Hz y 5,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J=2,1 Hz, 1H).

Ejemplo 6: 1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-5-(benzo[d]tiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 6-19)



- 25 *Etapas 1: 2-(6-Metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol*

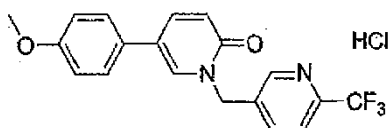
- Según el Método A del Esquema 4: El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromobenzo[d]tiazol (1 eq, 0,91 mmoles, 0,20 g) y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (1,5 eq, 1,36 mmoles, 0,21 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 2. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando ciclohexano/AcOEt 95/5 como eluyente proporcionando 2-(6-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol (0,74 mmoles, 0,18 g, 82 %) como un sólido blanco.

*Etapas 2: 1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-5-(benzo[d]tiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona*

- Según el Esquema 4, Etapa 1: Se agitó una mezcla de 2-(6-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol (1 eq, 0,25 mmoles, 60 mg), NaI (5 eq, 1,20 mmoles, 0,19 g) y bromuro de 4-cloro-3-fluorobencilo (5 eq, 1,20 mmoles, 0,28 g) en acetonitrilo (10 ml) durante 14 horas a 90 °C. El residuo en bruto se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 95/5 como eluyente proporcionando 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-5-(benzo[d]tiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona (0,14 mmoles, 0,05 g, 58 %) como un sólido beis.

- 40 P.f.: 164 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,89 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 371, 373; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,26 (s, 2H), 6,61 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,96 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,11 (dd, J=2,7 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,11-8,13 (m, 1H), 8,81 (d, J=2,6 Hz, 1H).

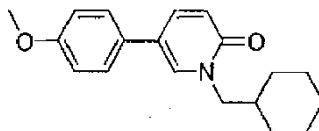
Ejemplo 8: Clorhidrato de 5-(4-metoxifenil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 4-47)



5 Según la Etapa 2 del Esquema 5: El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-metoxifenil)-(1H)-piridin-2-ona (1 eq, 0,50 mmoles, 0,10 g, Ejemplo 7 Etapa 1) y 5-(clorometil)-2-(trifluorometil)piridina (1,5 eq, 0,74 mmoles, 0,15 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 1. Condiciones de reacción: 6 horas a 70 °C y 48 horas a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 10 g de SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 90/10). El aceite purificado se disolvió en Et<sub>2</sub>O y se  
10 añadió HCl (4 M en dioxano). El precipitado resultante se filtró, se secó proporcionando clorhidrato de 5-(4-metoxifenil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona (83 μmoles, 30 mg, 17 %) como un sólido blanco.

P.f.: 168 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 μm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,06 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 361; RMN <sup>1</sup>H (500 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,76 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,83 (dd, J=2,7 Hz y 9,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=1,7 Hz y 8,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,81 (d, J=1,7 Hz, 1H).

15 Ejemplo 9: 1-(Ciclohexilmetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 4-03)

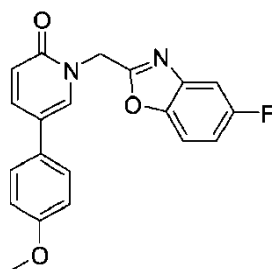


20 Según la Etapa 2 del Esquema 5: A una disolución de 5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,35 mmoles, 70 mg, Etapa 1 del Ejemplo 7) en acetonitrilo (2 ml) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 eq, 3,50 mmoles, 0,48 g) y (bromometil)ciclohexano (10 eq, 3,50 mmoles, 0,49 ml). La reacción se calentó en microondas durante 10 minutos a 180 °C. La reacción se dejó enfriar. A continuación, la reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 15 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (80/20, Rf=0,3). El producto se purificó adicionalmente por columna C<sub>18</sub> de fase inversa usando agua/acetonitrilo 60/40 proporcionando 1-(ciclohexilmetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (0,11 mmoles, 32 mg, 31 %) como un aceite incoloro.

25 CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 μm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,72 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 298; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85-1,09 (m, 2H), 1,09-1,32 (m, 3H), 1,53-1,78 (m, 5H), 1,78-2,00 (m, 1H), 3,74 (d, J=7,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,29-7,35 (3H), 7,49 (dd, J=2,7 Hz, 9,4 Hz, 1H).

Ejemplos 10-14: eliminados

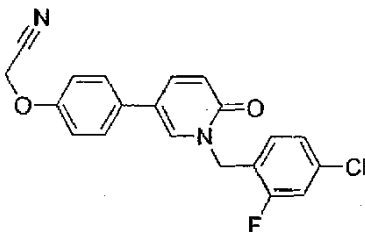
Ejemplo 15: 1-((5-Fluorobenzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 4-51)



30 Según el Método A del Esquema 10: Se añadió gota a gota una disolución de PPh<sub>3</sub> (3 eq, 1,04 mmoles, 0,27 g) en 1:1 de acetonitrilo/piridina (3 ml) durante un periodo de 1 hora a una mezcla de ácido 2-(5-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético (1 eq, 0,35 mmoles, 0,09 g, Etapa 2 del Ejemplo 14), 2-amino-4-fluorofenol (1 eq, 0,35 mmoles, 0,04 g), Et<sub>3</sub>N (3 eq, 1,04 mmoles, 0,15 ml) y CCl<sub>4</sub> (4 eq, 1,39 mmoles, 0,13 ml) en una mezcla 1:1 de  
35 acetonitrilo/piridina (3 ml)). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NH<sub>4</sub>OH. La fase acuosa se extrajo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 15 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 90/10 como eluyente proporcionando 1-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (0,06 mmoles, 0,02 g, 16 %) como un sólido marrón.  
40

P.f.: 115 °C; Rf = 0,21 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 90/10); CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,06 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 351; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,84 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,35 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,40 (dd, J=8,3 Hz y 2,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=9,1 Hz y 4,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=9,5 Hz y 2,6 Hz, 1H).

- 5 Ejemplo 20: 2-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-fenoxi)acetonitrilo (compuesto final 6-46)



*Etapa 1: 1-(2-Fluoro-4-clorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona*

- 10 Según el Método A del Esquema 3: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (1 eq, 16,4 mmoles, 5,20 g, Etapa 2 del Ejemplo 1) y ácido 4-metoxifenilborónico (1,5 eq, 25,0 mmoles, 3,80 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 95/5 a 80/20 como eluyente proporcionando 1-(2-fluoro-4-clorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (16,4 mmoles, 5,64 g, 100 %) como un sólido blanco.

Rf= 0,29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 90/10); CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,58 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 344, 346.

- 15 *Etapa 2: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona*

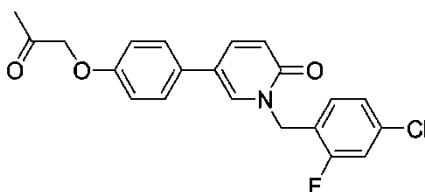
- 20 Según la Etapa 1 del Esquema 14: Se añadió BBr<sub>3</sub> (4 eq, 65,6 mmoles, 6,56 ml) a una disolución de 1-(2-fluoro-4-clorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (16,4 mmoles, 5,64 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó 1,5 horas a -40 °C, a continuación se añadió durante la noche a temperatura ambiente BBr<sub>3</sub> (20 ml) a -30 °C y la mezcla de reacción se agitó 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C, a continuación se añadió gota a gota MeOH (50 ml) y la mezcla en bruto se agitó a temperatura ambiente. Después de la evaporación, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (300 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5 proporcionando 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona (14,9 mmoles, 4,80 g, 83 %) como un sólido naranja.

- 25 P.f.: 207 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,67 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 330; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,16 (s, 2H), 6,47 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,25 (dd, J=2,1 Hz y 8,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J=6,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, J=2,1 Hz y 10,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J=2,7 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J=2,7 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H).

*Etapa 3: 2-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)-acetonitrilo*

- 30 Según el Método A del Esquema 14: Se calentó una suspensión de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona (1 eq, 1,21 mmoles, 0,40 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 eq, 12,1 mmoles, 1,68 g) y 2-bromoacetonitrilo (1 eq, 1,21 mmoles, 0,15 g) en acetonitrilo (10 ml) en un microondas a 180 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el residuo en bruto resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempacutada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2 como eluyente, seguido de trituración en acetonitrilo proporcionando 2-(4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)acetonitrilo (0,51 mmoles, 0,19 g, 42 %) como un sólido blanco. P.f.: 160 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,20 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 369, 371; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,19 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,27 (dd, J=2,0 Hz y 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=2,0 Hz y 10,1 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,86 (dd, J=2,7 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,7 Hz, 1H).

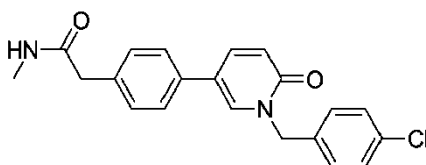
- 40 Ejemplo 21: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-oxopropoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 6-40)



Según el Método A del Esquema 14: Se calentó una suspensión de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,61 mmoles, 0,20 g, Etapa 2 del Ejemplo 20), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 eq, 6,10 mmoles, 0,84 g) y cloroacetona (4 eq, 2,43 mmoles, 0,20 ml) en THF (10 ml) en un microondas a 110 °C durante 30 min. Después de la filtración y evaporación, el aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 80/20, a continuación se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó proporcionando 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-oxopropoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona (0,12 mmoles, 46 mg, 20 %) como un sólido blanco.

P.f.: 127 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,02 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 386, 388; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,16 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,50 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,93-7,02 (m, 2H), 7,15-7,24 (m, 1H), 7,27 (dd, J=2,1 Hz y 8,7 Hz, 1H), 7,42-7,51 (3H), 7,83 (dd, J=2,4 Hz y 9,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Hz, 1H).

EJEMPLO 22: 2-(4-(1-(4-Clorobencil)-1,6-dihidro-6-oxopiridin-3-il)fenil)-N-metilacetamida (compuesto final 2-44)



*Etapa 1: Ácido 2-(4-(1-(4-clorobencil)-1,6-dihidro-6-oxopiridin-3-il)fenil)acético*

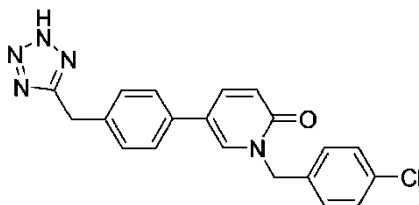
Según el Método A del Esquema 3: El compuesto del título se preparó según la Etapa 2 del Ejemplo 2, a partir de 1-(4-clorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,67 mmoles, 0,20 g, Etapa 1 del Ejemplo 2) y ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético (1,5 eq, 1,00 mmol, 0,26 g). Condiciones de reacción: 4,5 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se acidificó, a continuación se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>, AcOEt/MeOH 95/5), dando el compuesto del título (0,24 g, 100 %) como un sólido blanco. CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,53 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 354, 356.

*Etapa 2: 2-(4-(1-(4-Clorobencil)-1,6-dihidro-6-oxopiridin-3-il)fenil)-N-metilacetamida*

Método B del Esquema 15: El compuesto del título se preparó según la Etapa 3 del Ejemplo 14, a partir de ácido 2-(4-(1-(4-clorobencil)-1,6-dihidro-6-oxopiridin-3-il)fenil)acético (1 eq, 0,10 mmoles, 50 mg) y metilamina (2 M en MeOH, 0,10 mmoles, 0,07 ml), a continuación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 10 g de SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 50/50), dando el compuesto del título (0,07 mmoles, 34 mg, 66 %) como un sólido blanco.

P.f.: 183 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,32 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 367, 369; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,56 (d, J=4,6 Hz, 3H), 3,36 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,33-7,45 (4H), 7,49 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,83 (dd, J= J=2,6 Hz, 9,45 Hz, 1H), 7,92-8,01 (m, 1H), 8,24 (d, J=2,6 Hz, 1H).

Ejemplo 23: 5-(4-((2H-Tetrazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-clorobencil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 2-51)



*Etapa 1: 2-(4-(1-(4-Clorobencil)-1,6-dihidro-6-oxopiridin-3-il)fenil)acetoneitrilo*

Según el Método A del Esquema 3: El compuesto del título se sintetizó como se describe en la Etapa 2 del Ejemplo 2 usando ácido 4-(cianometil)fenilborónico (1,5 eq, 0,50 mmoles, 80,9 mg) y 1-(4-clorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,33 mmoles, 0,10 g, Etapa 1 del Ejemplo 2) como sustratos. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt proporcionando 2-(4-(1-(4-clorobencil)-1,6-dihidro-6-oxopiridin-3-il)fenil)acetoneitrilo como un sólido amarillo (0,33 mmoles, 110 mg, 98 %). P.f.: 172 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,18 min, EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 335, 337.

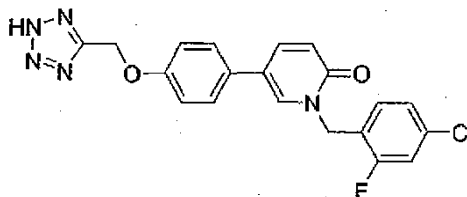
*Etapa 2: 5-(4-((2H-Tetrazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-clorobencil)piridin-2(1H)-ona*

Según el Procedimiento D del Esquema 15: Se calentó 2-(4-(1-(4-clorobencil)-1,6-dihidro-6-oxopiridin-3-

il)fenil)acetonitrilo (1 eq, 0,24 mmoles, 0,08 g) a 110 °C bajo nitrógeno durante la noche con óxido de dibutilestaño (0,22 eq, 0,05 mmoles, 0,01 g) y azidotrimetilsilano (6,0 eq, 1,43 mmoles, 0,19 ml) en tolueno (4 ml). La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando MeOH/AcOEt 20/80 como eluyente y se recristalizó en éter diisopropílico proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,09 mmoles, 35 mg, 39 %).

P.f.: 231 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,56 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 376, 378; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 3,99 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,48 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,35-7,40 (4H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,80 (dd, J=2,7 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J=2,5 Hz, 1H).

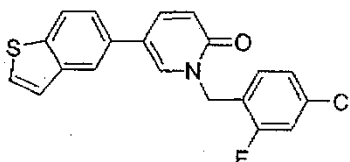
Ejemplo 24: 5-(4-((2*H*-Tetrazol-5-il)metoxi)fenil)-1-(4-cloro-2-fluorobencil)piridin-2(1*H*)-ona (compuesto final 6-65)



Según el Procedimiento D del Esquema 15: El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)acetonitrilo (1 eq, 0,35 mmoles, 0,13 g, Etapa 3 del Ejemplo 20) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 23. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 10 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5 como eluyente, seguido de trituración en Et<sub>2</sub>O proporcionando 5-(4-((2*H*-tetrazol-5-il)metoxi)fenil)-1-(4-cloro-2-fluorobencil)piridin-2(1*H*)-ona (85 µmoles, 35 mg, 24 %) como un sólido blanco. P.f.: 197 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,57 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 412, 414; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,00-3,60 (s a, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,50 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,27 (dd, J=2,0 Hz y 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=2,0 Hz y 10,2MHz, 1H), 7,47-7,60 (m, 2H), 7,84 (dd, J=2,7 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,7 Hz, 1H).

Ejemplo 25: eliminado

Ejemplo 26: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(benzo[*b*]tiofen-5-il)piridin-2(1*H*)-ona (compuesto final 6-69)



*Etapa 1: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona*

Según la Etapa 1 del Esquema 17: A una disolución de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-bromopiridin-2(1*H*)-ona (1 eq, 1,26 mmoles, 0,40 g, Etapa 2 del Ejemplo 1) en dioxano desgasificado (20 ml) se añadió bajo nitrógeno 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,3 eq, 1,64 mmoles, 0,42 g), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (0,03 eq, 38 µmoles, 28 mg), dppf (0,06 eq, 76 µmoles, 42 mg) y KOAc (3 eq, 3,79 mmoles, 0,37 g). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas, se inactivó con agua y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 90/10 como eluyente proporcionando 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (0,74 mmoles, 0,27 g, 59 %) como un aceite pálido.

CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,03 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 364, 366.

*Etapa 2: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(benzo[*b*]tiofen-5-il)piridin-2(1H)-ona*

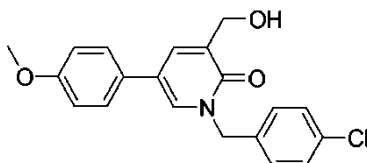
Según la Etapa 2 del Esquema 17: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (1 eq, 1,26 mmoles, 0,40 g) y 5-bromobenzo[*b*]tiofeno (1,5 eq, 0,29 mmoles, 0,06 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 90/10 y por cristalización con éter diisopropílico/pentano proporcionando el compuesto del título (17 µmoles, 6,4 mg, 9 %) como un sólido blanco.

P.f.: 110 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 5,03 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 370, 372; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 5,21 (s, 2H), 6,55 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,57 (dd, J=1,8 Hz y 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=2,7 Hz y 9,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,4 Hz, 1H),



8,07 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,3 Hz, 1H).

Ejemplo 27: 1-(4-Clorobencil)-3-(hidroximetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 9-08)



*Etapa 1: 1-(4-Clorobencil)-5-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo*

5 Según la Etapa 2 del Esquema 1: El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (1 eq, 10,0 mmoles, 3,00 g) y 1-(bromometil)-4-clorobenceno (1,5 eq, 20,0 mmoles, 4,00 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 1. Condiciones de reacción: 3 horas a 50 °C en THF/DMF (2:1, 300 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 130 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 85/15 como eluyente y se recrystalizó en Et<sub>2</sub>O proporcionando el compuesto del título (9,00 mmoles, 4,17 g, 90 %) como un sólido blanco.

10 CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,05 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 357,359.

*Etapa 2: 1-(4-Clorobencil)-5-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo*

15 Según el Método A del Esquema 3: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-clorobencil)-5-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (1 eq, 7,00 mmoles, 2,50 g) y ácido 4-metoxifenilborónico (1,5 eq, 11,0 mmoles, 1,60 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1. Condiciones de reacción: 4 horas a 80 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 80 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 80/20 y por recrystalización con Et<sub>2</sub>O/pentano proporcionando 1-(4-clorobencil)-5-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (5,74 mmoles, 2,22 g, 82 %) como un sólido beis.

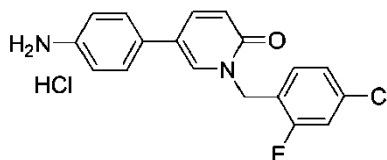
20 CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,38 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 384, 386.

*Etapa 3: 1-(4-Clorobencil)-3-(hidroximetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona*

25 Según el Esquema 18: A una disolución de 1-(4-clorobencil)-5-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (1 eq, 0,52 mmoles, 0,20 g) en Et<sub>2</sub>O (7 ml) a -78 °C se añadió DIBAL (3 eq, 1,60 mmoles, 1,11 g). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y 0 °C durante 1 hora. A continuación, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extinguió con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase acuosa se extrajo 3 veces con AcOEt y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 50 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 80/20 como eluyente, que a continuación se recrystalizó en pentano/Et<sub>2</sub>O proporcionando el compuesto del título (0,04 mmoles, 16,0 mg, 9 %) como un sólido beis.

30 P.f.: 128 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,98 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 356, 358; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,77 (s, 3H), 4,37 (d, J=5,8 Hz, 2H), 5,12-5,19 (3H), 7,00 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,35-7,43 (m, 4H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,72-7,76 (m, 1H), 8,07-8,10 (m, 1H).

Ejemplo 28: Clorhidrato de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 6-23)



35

*Etapa 1: 4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilcarbamato de terc-butilo*

40 Según la Etapa 1 del Esquema 19: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (1 eq, 2,81 mmoles, 0,89 g, Etapa 2 del Ejemplo 1) y ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)aminofenilborónico (1,5 eq, 4,20 mmoles, 1,00 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1. Condiciones de reacción: 2 horas a 80 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 50 g de SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 90/10). El sólido marrón resultante se lavó dos veces con acetonitrilo proporcionando 4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo (2,11 mmoles, 0,90 g, 75 %) como un sólido beis.

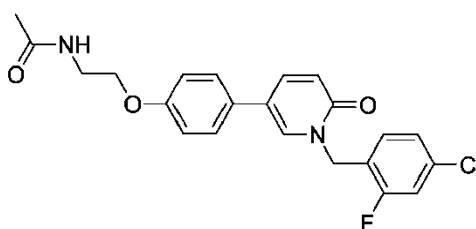
P.f.: 208 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,82 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 429, 431.

**Etapa 2: Clorhidrato de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona**

Según la Etapa 2 del Esquema 19: Se añadió HCl/dioxano (10 eq, 4 M, 5,00 ml) a una disolución de 4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilcarbamato de *tert*-butilo (1 eq, 2,00 mmoles, 1,00 g) en MeOH (20 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 días a 80 °C, a continuación el disolvente se concentró y se añadió Et<sub>2</sub>O. El sólido se filtró y se secó dando clorhidrato de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona (1,78 mmoles, 0,76 g, 89 %) como un sólido beis.

P.f.: 266 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,18 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 329, 331; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 3,10-3,70 (s a, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,53 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,24-7,37 (3H), 7,46 (dd, J=1,8 Hz y 10,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=8,2 Hz, 2H), 7,87 (dd, J=2,6 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).

Ejemplo 29: *N*-(2-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)etil)acetamida (compuesto final 6-53)



**Etapa 1: 2-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo**

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,60 mmoles, 0,20 g, Etapa 2 del Ejemplo 20) y 2-hidroxietilcarbamato de *tert*-butilo (1,5 eq, 0,90 mmoles, 0,10 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 25. El producto en bruto se purificó por cristalización en pentano/Et<sub>2</sub>O, seguido de cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 80/20) proporcionando 2-(4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (0,40 mmoles, 0,19 g, 66 %) como un aceite amarillo.

CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,73 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 473,475.

**Etapa 2: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-aminoetoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona**

Según la Etapa 2 del Esquema 19: El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (1 eq, 0,40 mmoles, 0,19 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 28. Condiciones de reacción: temperatura ambiente durante la noche. Después de trituración con Et<sub>2</sub>O, 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-aminoetoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona (0,40 mmoles, 0,16 g, 100 %) se obtuvo como un sólido blanco.

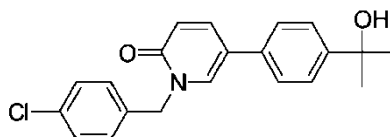
P.f.: 226 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 2,63 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 373, 375.

**Etapa 3: *N*-(2-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)etil)acetamida**

Según la Etapa 3 del Esquema 19: A una disolución de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-aminoetoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,18 mmoles, 0,07 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a 0 °C se añadieron Et<sub>3</sub>N (6 eq, 1,10 mmoles, 0,15 ml) y 30 min después cloruro de acetilo (1,5 eq, 0,27 mmoles, 19 µl) y la mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 70/30) proporcionando *N*-(2-(4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)etil)acetamida (0,08 mmoles, 0,04 g, 47 %) como un sólido blanco.

P.f.: 153 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,51 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 415, 417; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 3,16 (s, 3H), 3,99 (t, J=5,6 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,75 (s, 1H), 6,51 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,84 (dd, J=2,8 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,09-8,20 (m, 1H).

Ejemplo 30: 1-(4-Clorobencil)-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 2-15)



*Etapa 1: 1-(4-Clorobencil)-5-(4-acetilfenil)piridin-2(1H)-ona*

Según el Método A del Esquema 3: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-clorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (Etapa 1 del Ejemplo 2) y ácido 4-acetilfenilborónico según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 2. Condiciones de reacción: 4 horas a 80 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 50/50 como eluyente proporcionando 1-(4-clorobencil)-5-(4-acetilfenil)piridin-2(1H)-ona (0,29 mmoles, 0,10 g, 86 %) como un sólido amarillo.

P.f.: 162 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,21 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 338, 340; RMN <sup>1</sup>H (500 Hz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 2,58 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,37-7,42 (4H), 7,74 (d, J=2,6 Hz, 2H), 7,95 (dd, J=2,6 Hz y 9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,45 (d, J=2,6 Hz, 1H).

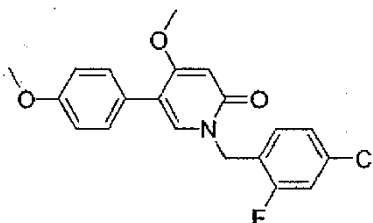
*Etapa 2: 1-(4-Clorobencil)-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)piridin-2(1H)-ona*

Según el Esquema 20: A una disolución de 1-(4-clorobencil)-5-(4-acetilfenil)piridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,20 mmoles, 80 mg) en THF (5 ml) a -50 °C se añadió una disolución de bromuro de metilmagnesio (3 M, 1,3 eq, 0,30 mmoles, 0,04 g) y la reacción se agitó a -50 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó a -78 °C con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt y se extrajo la fase orgánica (x3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 80/20 y se recristalizó en pentano/Et<sub>2</sub>O proporcionando 1-(4-clorobencil)-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)piridin-2(1H)-ona (0,08 mmoles, 30 mg, 36 %) como un sólido blanco.

P.f.: 157 °C. CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,86 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 354, 356. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 1,42 (s, 6H), 5,05 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,32-7,43 (m, 4H), 7,43-7,52 (m, 3H), 7,84 (dd, J=1,8 Hz, 9,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J=1,8 Hz, 1H).

Ejemplos 31-32 eliminados

Ejemplo 33: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-4-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 9-18)



25

*Etapa 1: 2,4-Dimetoxipiridina*

Según la Etapa 1 del Esquema 23: A una disolución de metóxido de sodio (30 % en MeOH, 2 eq, 35 mmoles) se añadió 2-cloro-4-metoxipiridina (1 eq, 17. mmoles, 2,50 g). La reacción se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se dejó enfriar, se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 2,4-dimetoxipiridina (10,1 mmoles, 1,40 g, 58 %) como un aceite incoloro. El producto en bruto siguió reaccionando.

CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 1,40 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 140.

*Etapa 2: 5-Bromo-2,4-dimetoxipiridina*

Según la Etapa 2 del Esquema 23: A una disolución de KOH (0,5 eq, 0,8 mmoles, 40 mg) en agua (75 ml) se añadió 2,4-dimetoxipiridina (1 eq, 2,00 mmoles, 0,21 g) seguido de la adición gota a gota de Br<sub>2</sub> (1 eq, 2,00 mmoles, 0,20 g) en disolución acuosa 1 M de KBr (75 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y a continuación se vertió sobre agua (10 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 5-bromo-2,4-dimetoxipiridina (1,40 mmoles, 0,30 g, 70 %) como un aceite incoloro. El producto en bruto siguió reaccionando.

CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,92 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 219,221.

*Etapa 3: 2,4-Dimetoxi-5-(4-metoxifenil)piridina*

Según la Etapa 3 del Esquema 23: El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-2,4-dimetoxipiridina (1 eq, 1,40 mmoles, 0,30 g) y ácido 4-metoxifenilborónico (1,5 eq, 2,10 mmoles, 0,32 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2 proporcionando 2,4-dimetoxi-5-(4-metoxifenil)piridina (1,39 mmoles, 0,34 g, 99 %) como un aceite marrón.

45

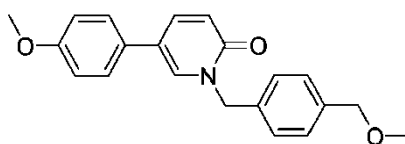
CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,85 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 246, 248.

**Etapa 4: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-4-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona**

5 Según la Etapa 4 del Esquema 23: El compuesto del título se preparó a partir de 2,4-dimetoxi-5-(4-metoxifenil)piridina (1 eq, 0,20 mmoles, 0,05 g) y bromuro de 4-clorobencil-2-fluorobencilo (1,5 eq, 0,30 mmoles, 68 mg) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 6. Condiciones de reacción: 80 °C durante 2 días. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2 proporcionando 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (0,10 mmoles, 36 mg, 48 %).

10 CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,62 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 374, 376; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 1H).

Ejemplo 34: 1-(4-(Metoximetil)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 4-25)



**Etapa 1: 2-Metoxi-5-(4-metoxifenil)piridina**

15 Según el Método B del Esquema 4: El compuesto del título se preparó según la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 5-bromo-2-metoxipiridina (12,1 mmoles, 2,30 g) y ácido 4-metoxifenilborónico (18,2 mmoles, 2,76 g), a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0 a 95/5), dando el compuesto del título (1,60 g, 61 %).

CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,03 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 216.

20 **Etapa 2: 1-(4-(Hidroximetil)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona**

Según la Etapa 1 del Esquema 4: El compuesto del título se preparó según la Etapa 2 del Ejemplo 6 a partir de 2-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridina (1 eq, 4,60 mmoles, 1,00 g) y (4-(bromometil)fenil)metanol (1,1 eq, 5,10 mmoles, 1,00 g). Condiciones de reacción: 5 horas a 70 °C y temperatura ambiente durante la noche. El residuo se trituró con pentano, dando el compuesto del título (3,70 mmoles, 1,20 g, 80 %).

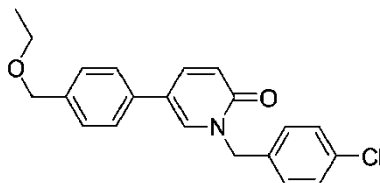
25 CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,23 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 322.

**Etapa 3: 1-(4-(Metoximetil)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona**

30 Según la Etapa 3 del Esquema 24: Se agitó una mezcla de 1-(4-(hidroximetil)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,25 mmoles, 0,08 g), NaH (55 %, 1,5 eq, 0,37 mmoles, 18 mg) y yodometano (3 eq, 0,75 mmoles, 0,11 g) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El bruto se diluyó con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 5 g de SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1), dando el compuesto del título (0,14 mmoles, 46 mg, 55 %) como un sólido blanco.

35 P.f.: 72 °C; CL (columna Zorbax C<sub>18</sub>, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm): TR = 3,92 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 336; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,25 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,50 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,25-7,39 (m, 4H), 7,49 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,80 (dd, J=2,7 Hz y 9,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,7 Hz, 1H).

Ejemplo 35: 1-(4-Clorobencil)-5-(4-(etoximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 2-25)



**Etapa 1: 1-(4-Clorobencil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona**

40 Según la Etapa 2 del Esquema 25: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-clorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (1 eq, 3,30 mmoles, 1,00 g, Etapa 1 del Ejemplo 2) y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (1,5 eq, 5,00 mmoles, 0,76 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1. Condiciones de reacción: durante la noche a 80 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna

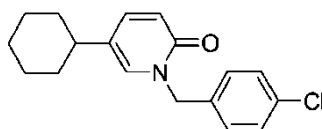
preempaquetada AIT Flashsmart con 70 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2 como eluyente proporcionando 1-(4-clorobencil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona (1,72 mmoles, 0,62 g, 52 %) como un aceite marrón. CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,47 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 326, 328.

*Etapa 2: 1-(4-Clorobencil)-5-(4-(etoximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona*

5 Según el Método A del Esquema 25: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-clorobencil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona (1 eq, 2,50 mmoles, 0,80 g) y yodoetano (3 eq, 7,40 mmoles, 1,10 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 34. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 5 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1 como eluyente proporcionando 1-(4-clorobencil)-5-(4-(etoximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona (1,02 mmoles, 0,36 g, 41 %) como un sólido amarillo.

P.f.: 109 °C; CL (columna Zorbax C<sub>18</sub>, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm): TR = 4,62 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 354, 356; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 1,15 (t, J=6,9 Hz, 3H), 3,47 (q, J=6,9 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,53 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,32-7,40 (4H), 7,55 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,85 (dd, J=2,7 Hz y 9,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,7 Hz, 1H).

Ejemplo 36: 1-(4-Clorobencil)-5-ciclohexilpiridin-2(1H)-ona (compuesto final 2-01)



15

*Etapa 1: 1-(6-Metoxipiridin-3-il)ciclohexanol*

Según la Etapa 1 del Esquema 26: A una disolución con agitación de 4-bromo-2-metoxipiridina (1 eq, 5,30 mmoles, 1,00 g) en THF anhidro (30 ml) a -78 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una disolución de butil-litio (1,3 eq, disolución 2,5 M en hexano, 6,90 mmoles, 2,8 ml). La reacción se agitó a continuación a -78 °C durante 2 horas. A continuación se añadió gota a gota ciclohexanona (5 eq, 27,0 mmoles, 2,8 ml) durante 5 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante dos horas, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante otras 16 horas, a continuación se extinguió con agua. La reacción se evaporó a vacío, se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). La fase orgánica se extrajo, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó dejando un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>, AcOEt puro), dando el compuesto del título (4,10 mmoles, 0,86 g, 78 %) como un aceite incoloro que solidificó dejándolo estar.

20

CL (columna Zorbax C<sub>18</sub>, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm): TR = 3,33 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 208.

*Etapa 2: 5-Ciclohexenil-2-metoxipiridina*

Según la Etapa 2 del Esquema 26: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexanol (1 eq, 1,21 mmoles, 0,25 g) y cloruro de metanosulfonilo (4 eq, 4,82 mmoles, 0,37 ml) según el procedimiento descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 4. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 10 g de SiO<sub>2</sub>, AcOEt/pentano 30/10 a AcOEt puro), dando el compuesto del título (0,76 mmoles, 0,14 g, 63 %) como un aceite incoloro.

30

CL (columna Zorbax C<sub>18</sub>, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm): TR = 5,08 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 190.

*Etapa 3: 5-Ciclohexil-2-metoxipiridina*

Según la Etapa 3 del Esquema 26: El compuesto del título se preparó según la Etapa 2 del Ejemplo 19 a partir de 5-ciclohexenil-2-metoxipiridina (1 eq, 0,74 mmoles, 0,14 g). Condiciones de reacción: 32 horas a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 10 g de SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 95/5), dando el compuesto del título (0,33 mmoles, 63 mg, 45 %) como un aceite incoloro.

40

CL (columna Zorbax C<sub>18</sub>, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm): TR = 5,15 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 192.

*Etapa 4: 1-(4-Clorobencil)-5-ciclohexilpiridin-2(1H)-ona*

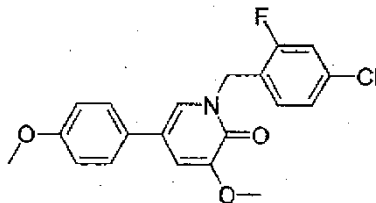
Según la Etapa 4 del Esquema 26: El compuesto del título se preparó según la Etapa 2 del Ejemplo 6 a partir de 5-ciclohexil-2-metoxipiridina (1 eq, 0,30 mmoles, 57 mg) y 1-(bromometil)-4-clorobenceno (1,5 eq, 0,44 mmoles, 92 mg), a continuación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 5 g de SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2), a continuación se recrystalizó en pentano/éter diisopropílico, dando el compuesto del título (0,20 mmoles, 0,09 g, 68 %) como un sólido beis.

45

P.f.: 72 °C; CL (columna Zorbax C<sub>18</sub>, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm): TR = 5,07 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 302, 304; RMN <sup>1</sup>H

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,07-1,43 (5H), 1,63-1,86 (5H), 2,13-2,28 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,58 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 1H).

Ejemplo 40: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-3-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 9-10)



5 **Etapa 1: 5-Bromo-2,3-dimetoxipiridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 2,3-dimetoxipiridina (1 eq, 7,19 mmoles, 1,00 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 1. Condiciones de reacción: 48 horas a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando ciclohexano/AcOEt 96/4 para proporcionar 5-bromo-2,3-dimetoxipiridina (3,81 mmoles, 0,83 g, 53 %).

15 **Etapa 2: 2,3-Dimetoxi-5-(4-metoxifenil)piridina**

Según el Método B del Esquema 4: El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-2,3-dimetoxipiridina (1 eq, 1,83 mmoles, 0,40 g) y ácido 4-metoxifenilborónico (1 eq, 1,83 mmoles, 0,28 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando ciclohexano/AcOEt 90/10 como eluyente proporcionando el compuesto del título 2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenil)piridina (0,82 mmoles, 0,20 g, 45 %).

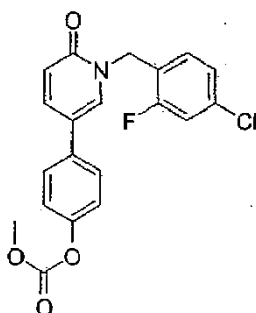
CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 μm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,27 min; EM *m/z* (Cl) [MH]<sup>+</sup> = 246.

20 **Etapa 3: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-3-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona**

Según la Etapa 1 del Esquema 4: El compuesto del título se preparó a partir de 2,3-dimetoxi-5-(4-metoxifenil)piridina (1 eq, 0,41 mol, 0,10 g) y 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno (2 eq, 0,82 mmoles, 0,18 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 6. Condiciones de reacción: 14 horas a 80 °C en acetonitrilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 10 g de SiO<sub>2</sub>) usando ciclohexano/AcOEt 70/30 a 50/50 como eluyente proporcionando 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-3-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (0,24 mmoles, 0,09 g, 59 %).

25 CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 μm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,53 min; EM *m/z* (Cl) [MH]<sup>+</sup> = 374, 376; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,82 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,32 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,47-7,55 (m, 1H).

Ejemplo 43: Carbonato de 4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilmetilo (compuesto final 6-39)

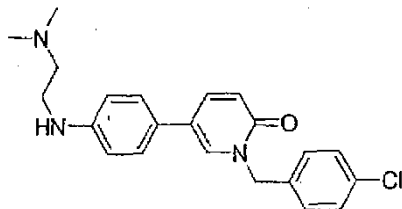


30 Según el Método B del Esquema 14: Se agitó una suspensión de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,61 mmoles, 0,20 g, Etapa 2 del Ejemplo 20), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 eq, 6,10 mmoles, 0,84 g) y clorocarbonato de metilo (4 eq, 2,43 mmoles, 0,19 ml) en THF (10 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, a continuación la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 10 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 90/10, a continuación se lavó con Et<sub>2</sub>O y se secó proporcionando carbonato de 4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilmetilo (0,36 mmoles, 139 mg, 59 %) como un sólido blanco.

35

P.f.: 124 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,28 min; EM *m/z* (Cl) [MH]<sup>+</sup> = 388, 390; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,84 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,53 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,27-7,33 (3H), 7,45 (dd, J=2,1 Hz y 9,9 Hz, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,88 (dd, J=2,7 Hz y 9,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J=2,7 Hz, 1H).

Ejemplo 45: 1-(4-Clorobencil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilamino)fenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 2-50)



5

**Etapa 1: 4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilcarbamato de *tert*-butilo**

Según la Etapa 1 del Esquema 19: Se desgasificó una suspensión de 1-(4-clorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona (3,3 mmoles, 1,00 g, Etapa 1 del Ejemplo 2), ácido *N-tert*-butoxicarbonil-4-aminofenilborónico (6,03 mmoles, 1,42 g), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,17 mmoles, 195 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,4 mmoles, 1,42 g) en DME (20 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml) para eliminar el oxígeno. La mezcla se calentó a 85 °C durante 20 horas. La suspensión resultante se separó por filtración y el filtrado se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El disolvente orgánico se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en un colector (vac.) usando un cartucho de sílice Sep-Pak CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(NH<sub>3</sub>) sat. 98/2. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó dando el compuesto del título (627 mg, 46 %).

**Etapa 2: 4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil(2-(dimetilamino)etil)carbamato de *tert*-butilo**

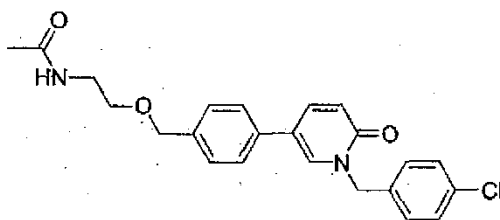
Según la Etapa 4 del Esquema 19: Se disolvió 4-(1-(4-clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilcarbamato de *tert*-butilo (0,34 mmoles, 0,14 g) en THF seco (4 ml) y la disolución resultante se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió NaH (aceite mineral al 60%; 1,02 mmoles, 40,8 mg), la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después, se añadieron cloruro de *N,N*-dimetilaminoetil (0,69 mmoles) y KI (0,34 mmoles, 57,0 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. La suspensión resultante se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua, se lavó con salmuera, se separó por filtración y el filtrado se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El disolvente orgánico se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en un colector (vac.) usando un cartucho de sílice Sep-Pak (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(NH<sub>3</sub>)sat. 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó dando 4-(1-(4-clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil(2-(dimetilamino)etil)carbamato de *tert*-butilo (87,9 mg)

**Etapa 3: 1-(4-Clorobencil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilamino)fenil)piridin-2(1H)-ona**

Según la Etapa 5 del Esquema 19: Se disolvió 4-(1-(4-clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil(2-(dimetilamino)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,16 mmoles, 79,0 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (30 ml). A continuación se añadió gota a gota TFA (7 ml) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante así obtenido fue una suspensión resultante que se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El disolvente orgánico se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en un colector (vac.) usando un cartucho de sílice Sep-Pak CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(NH<sub>3</sub>)sat. 95/5. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó dando 1-(4-clorobencil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilamino)fenil)piridin-2(1H)-ona (16,4 mg, 26 %)

CL (columna ACE): TR = 3,23 min; EM *m/z* (Cl) [MH]<sup>+</sup> 382; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (dd, 1H, J=9,5, 2,6 Hz); 7,34 (d, 1H, J=2,6 Hz); 7,26-7,33 (m, 4H); 7,17 (d, 2H, J=8,7 Hz); 6,67 (d, 1H, J=9,5 Hz); 6,64 (d, 2H, J=8,4 Hz); 5,15 (s, 2H); 4,43 (s, 1 H); 3,16 (t, 2H, J=5,8 MHz); 2,58 (t, 2H, J=5,8 Hz); 2,27 (s, 6H).

Ejemplo 47: *N*-(2-(4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)beniloxi)etil)acetamida (compuesto final 2-42)



**Etapa 1: 1-(4-Clorobencil)-5-(4-(bromometil)fenil)piridin-2(1H)-ona**

Según la Etapa 3 del Esquema 25: A una disolución de 1-(4-clorobencil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona (1 eq, 3,07 mmoles, 1,00 g, Etapa 1 del Ejemplo 35) en THF (8 ml) se añadieron NBS (1,22 eq, 3,74 mmoles, 0,67 g) y

PPh<sub>3</sub> (1,20 eq, 3,68 mmoles, 0,97 g) a -20 °C durante 4 horas. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 50 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2 para dar 1-(4-clorobencil)-5-(4-(bromometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (2,06 mmoles, 0,80 g, 67 %).

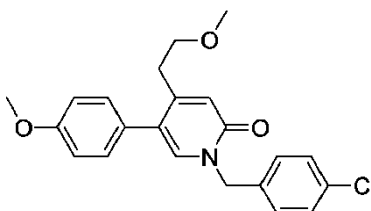
5 CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,71 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 388, 90.

*Etapa 2: N-(2-(4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benciloxi)etil)acetamida*

10 Según la Etapa 4 del Esquema 25: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-clorobencil)-5-(4-(bromometil)fenil)piridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,26 mmoles, 0,10 g) y (1,5 eq, 0,39 mmoles, 0,04 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 34. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 5 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2 como eluyente proporcionando *N*-(2-(4-(1-(4-clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benciloxi)etil)acetamida (0,13 mmoles, 54 mg, 51 %) como un sólido blanco.

15 P.f.: 152 °C; CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,55 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 411, 413; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,80 (s, 3H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,42 (t, J=6,0 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,35-7,42 (6H), 7,56 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,86 (dd, J=2,7 Hz y 9,6 Hz, 2H), 8,28 (d, J=2,7 Hz, 1H).

Ejemplo 48: 1-(4-Clorobencil)-4-(2-metoxietil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 9-17)



*Etapa 1: 2-Metoxi-5-(4-metoxifenil)-4-metilpiridina*

20 Según la Etapa 1 del Esquema 30: El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina (1 eq, 15,8 mmoles, 3,20 g) y ácido 4-metoxifenilborónico (1,5 eq, 23,8 mmoles, 3,61 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 1. Condiciones de reacción: 21 horas a 80 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart 130 g de SiO<sub>2</sub>) usando AcOEt/MeOH (95/5) como eluyente proporcionando 2-metoxi-5-(4-metoxifenil)-4-metilpiridina (12,8 mmoles, 2,94 g, 81 %) como un sólido amarillo claro.

25 CL (columna Zorbax C<sub>18</sub>, 3,5 µm, 4,60 x 50 mm): TR = 4,52 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 230.

*Etapa 2: 2-(2-Metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-4-il)etanol*

30 Según la Etapa 2 del Esquema 30: A una disolución con agitación de 2-metoxi-5-(4-metoxifenil)-4-metilpiridina (1 eq, 10,0 mmoles, 2,30 g) en THF anhidro (66 ml) a -78 °C bajo argón se añadió gota a gota butil-litio (2,5 M, 1,5 eq, 15,1 mmoles, 6,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y a continuación se dejó calentar lentamente a 0 °C y se agitó a 0 °C durante otros 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió paraformaldehído (6,07 g). A continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (30 ml), se diluyó con AcOEt y la fase acuosa se extrajo (x3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se añadió HCl 3 M (15 ml) a la disolución del residuo en bruto diluida en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60 °C. La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O, a continuación se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> (40 ml). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 20 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (99/1) como eluyente proporcionando 2-(2-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-4-il)etanol (0,62 mmoles, 0,16 g, 6 %) como un aceite incoloro.

35 CL (columna Zorbax C<sub>18</sub>, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm): TR = 3,42 min; EM *m/z* (CI) [MH]<sup>+</sup> = 260.

*Etapa 3: 1-(4-Clorobencil)-4-(2-hidroxietil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona*

45 Según la Etapa 3 del Esquema 30: El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-4-il)etanol (1 eq, 0,62 mmoles, 0,16 g) y 1-(bromometil)-4-clorobenceno (1,5 eq, 0,93 mmoles, 0,19 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 6. Condiciones de reacción: 19 horas bajo 90 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 10 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2 como eluyente para dar 1-(4-clorobencil)-4-(2-hidroxietil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (0,22 mmoles, 82 mg, 36 %) como un sólido amarillo pálido.



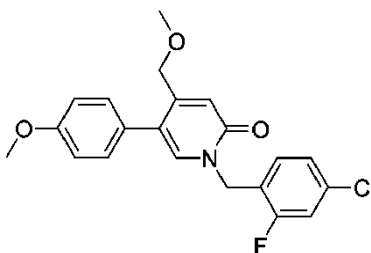
CL (columna Zorbax C<sub>18</sub>, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm): TR = 3,83 min; EM *m/z* (Cl) [MH]<sup>+</sup> = 370, 372.

**Etapa 4: 1-(4-Clorobencil)-4-(2-metoxietil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona**

5 Según la Etapa 4 del Esquema 30: El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-clorobencil)-4-(2-hidroxietil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (1 eq, 0,14 mmoles, 50 mg) y yodometano (3 eq, 0,41 mmoles, 58 mg) según el procedimiento descrito para la Etapa 3 del Ejemplo 34. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 5 g de SiO<sub>2</sub>) usando Et<sub>2</sub>O/pentano 90/10 proporcionando 1-(4-clorobencil)-4-(2-metoxietil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (0,12 mmoles, 47 mg, 91 %) como un aceite incoloro.

10 CL (columna Zorbax C<sub>18</sub>, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm): TR = 4,49 min; EM *m/z* (Cl) [MH]<sup>+</sup> = 384, 386; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,65 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,44 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,90 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,23-7,32 (4H).

Ejemplo 49: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-4-(metoximetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 9-16)



**Etapa 1: 4-(Bromometil)-2-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridina**

15 Según la Etapa 2 del Esquema 31: A una disolución de 2-metoxi-5-(4-metoxifenil)-4-metilpiridina (2,20 mmoles, 0,50 g, Etapa 1 del Ejemplo 48) en CCl<sub>4</sub> (10 ml) se añadió NBS (2 eq, 4,40 mmoles, 0,78 g). A continuación, la reacción se calentó a reflujo y se sometió a luz UV durante 48 horas. La reacción se dejó enfriar, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 4-(bromometil)-2-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridina en bruto (0,70 g) como un aceite amarillo que se usó sin ninguna purificación en la siguiente etapa.

20 CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,87 min; EM *m/z* (Cl) [MH]<sup>+</sup> = 307,309.

**Etapa 2: 2-Metoxi-4-(metoximetil)-5-(4-metoxifenil)piridina**

25 Según la Etapa 3 del Esquema 31: El compuesto del título se preparó a partir de 4-(bromometil)-2-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridina (1 eq, 2,30 mmoles, 0,70 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 1 del Ejemplo 33. Después del procesamiento, 2-metoxi-4-(metoximetil)-5-(4-metoxifenil)piridina (0,66 mmoles, 0,17 g) como un aceite amarillo claro.

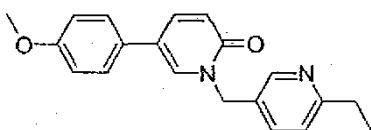
CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 4,56 min; EM *m/z* (Cl) [MH]<sup>+</sup> = 260.

**Etapa 3: 1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-4-(metoximetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona**

30 Según la Etapa 4 del Esquema 31: El compuesto del título se preparó a partir de 2-metoxi-4-(metoximetil)-5-(4-metoxifenil)piridina (1 eq, 0,66 mmoles, 0,17 g) y 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno (1,5 eq, 0,98 mmoles, 0,22 g) según el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 6. Condiciones de reacción: 12 horas a 80 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna preempaquetada AIT Flashsmart con 25 g de SiO<sub>2</sub>) usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2 como eluyente proporcionando 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-4-(metoximetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (5 µmoles, 2 mg, 1 %) como un aceite amarillo.

35 CL (columna XTerra RP<sub>18</sub>, 3,5 µm, 3,0 x 50 mm): TR = 3,83 min; EM *m/z* (Cl) [MH]<sup>+</sup> = 388, 390; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,64 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,93 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,13-7,28 (m, 5H), 7,40-7,46 (m, 1H).

Ejemplo 52: 1-((6-Etilpiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (compuesto final 4-45)



**Etapa 1: 1-((6-Cloropiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona**

40 Se calentaron 5-(4-metoxifenil)piridina-2(1H)-ona (4,20 mmoles, 0,85 g), 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1,5 eq, 6,30

mmoles, 1,02 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 eq, 8,40 mmoles, 1,17 g) en THF (10 ml) a 70 °C durante 2 horas. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se separó por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna abierta corta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(NH<sub>3</sub>) sat. 1 % dando 1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona como un sólido blanco (1,04 g, 75 %)

5 *Etapa 2: 1-((6-Yodopiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona*

Según la Etapa 1 del Esquema 33: Se calentaron 1-((6-cloropiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (2,54 mmoles, 0,83 g), cloruro de trimetilsililo (3,3 mmoles, 0,42 ml) y NaI (7,60 mmoles, 1,14 g) en propionitrilo (20 ml) a 140 °C durante 20 minutos en condiciones de irradiación microondas. A continuación, la suspensión se separó por filtración y el sólido obtenido se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/agua. La fase acuosa se extrajo varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trató con Et<sub>2</sub>O dando una 1-((b-yodopiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (600 mg, 61 %) como un sólido gris pálido.

15 *Etapa 3: 5-(4-Metoxifenil)-1-((6-(2-(trimetilsilil)etnil)piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona*

Según la Etapa 2 del Esquema 33: Una mezcla de 1-((6-yodopiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (0,48 mmoles, 200 mg), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (33 μmoles, 23 mg), CuI (24 μmoles, 4,5 mg), <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>EtN (0,99 mmoles, 1,72 μl), trimetilsililacetileno (1,43 mmoles, 203 μl) y DMF (3 ml, previamente desoxigenada) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en un colector (vac.) usando un cartucho de sílice Sep-Pak CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(NH<sub>3</sub>)sat. 3 % dando 5-(4-metoxifenil)-1-((6-(2-(trimetilsilil)etnil)piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona (174 mg, 93 %).

20 *Etapa 4: 1-((6-Etilpiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona*

Una mezcla de 5-(4-metoxifenil)-1-((6-(2-(trimetilsilil)etnil)piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona (0,60 mmoles, 240 mg), fluoruro de tetrabutilamonio (1,20 mmoles, 1,2 ml) en THF (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en un colector (vac.) usando un cartucho de sílice Sep-Pak CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(NH<sub>3</sub>)sat. 3 %. Las fracciones se recogieron y se evaporaron. El residuo así obtenido se trituró con éter diisopropílico. El sólido precipitado se separó por filtración y se secó. Purificación adicional por cromatografía circular-CCF CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(NH<sub>3</sub>) sat. 3 % dando 1-((6-etilpiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (68 mg, 35 %).

30 P.f.: 273 °C; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (d, 1H, J=2,1 Hz); 7,72 (dd, 1H, J=8,1, 2,1 Hz); 7,60 (dd, 1H, J=9,4, 2,6 Hz); 7,46 (d, 1H, J=8,1 Hz); 7,40 (d, 1H, J=2,7 Hz); 7,28 (d, 2H, J=8,5 Hz); 6,94 (d, 2H, J=8,7 Hz); 6,64 (d, 2H, J=8,7 Hz); 7,28 (d, 2H, J=8,5 Hz); 6,94 (d, 2H, J=8,7 Hz); 6,70 (d, 1H, J=9,5 Hz); 5,21 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,16 (s, 1H).

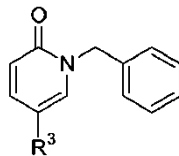
35 *Etapa 5: 1-((6-Etilpiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona*

Según la Etapa 3 del Esquema 33: A una suspensión de 10 % de Pd/C (0,05 eq) en MeOH (10 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió una disolución de 1-((6-etilpiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (0,15 mmoles, 48 mg) a temperatura ambiente. El matraz se evacuó y se llenó con hidrógeno hasta que la presión alcanzó 20 psi. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó a vacío dando un residuo. El residuo se purificó en una cromatografía circular-CCF CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(NH<sub>3</sub>) sat. 2 % dando 1-((6-etilpiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (30 mg, 61 %).

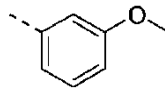
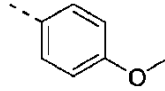
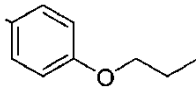
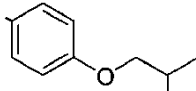
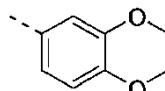
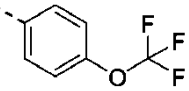
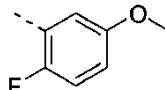
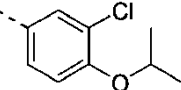
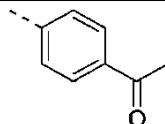
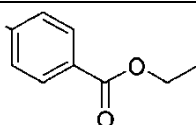
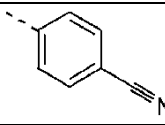
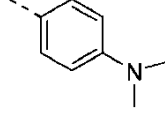
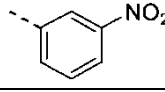
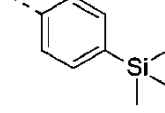
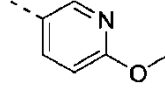
40 P.f.: 130 °C; CL (columna ACE): TR = 3,55 min; EM m/z (CI) [MH]<sup>+</sup> = 321; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (d, 1H, J=2,1 Hz); 7,66 (dd, 1H, J=8,0, 2,4 Hz); 7,58 (dd, 1H, J=9,5, 2,7 Hz); 7,42 (d, 1H, J=2,3 Hz); 7,25-7,30 (m, 2H); 7,15 (d, 1H, J=7,9 Hz); 6,90-6,95 (m, 2H); 6,69 (d, 1H, J=9,5 Hz); 5,18 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 2,81 (q, 2H, J=7,7 Hz); 1,29 (t, 3H; J=7,6 Hz).

45 Los compuestos en las siguientes tablas se han sintetizado según los ejemplos previos, como se indica en la columna indicada como "Exp. N°". El compuesto indicado con el asterisco se ha ejemplificado en los ejemplos. Cuando se refiere a los conectores bivalentes V<sub>1</sub> y V<sub>2</sub>, se observa que la parte izquierda de los conectores V<sub>1</sub> y V<sub>2</sub> está unida al resto piridinilo.

Tabla 1



Comp. N°.	Exp. N°	R <sup>3</sup>	
1-01	1		
1-02	2		
1-03	2		
1-04	7		
1-05	2		
1-06	2		
1-07	2		
1-08	1		
1-09	2		
1-10	2		
1-11	1		
1-12	2		
1-13	20		
1-14	2		

Comp. N°.	Exp. N°	R <sup>3</sup>	
1-15	2		
1-16	1		
1-17	2		
1-18	20		
1-19	2		
1-20	2		
1-21	2		
1-22	2		
1-23	2		
1-24	2		
1-25	2		
1-26	2		
1-27	2		
1-28	2		
1-29	1		

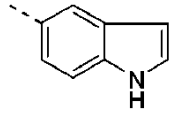
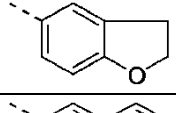
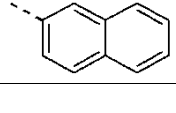
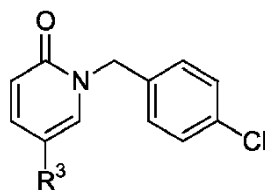
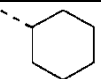
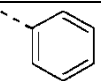
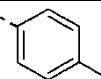
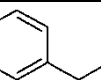
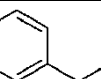
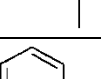
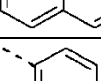
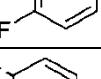
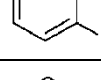
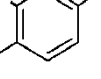
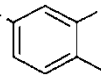
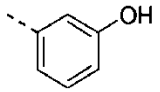
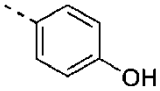
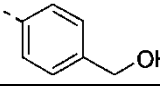
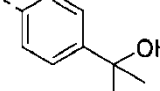
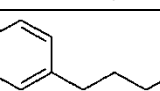
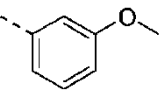
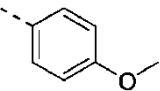
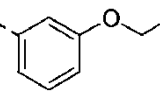
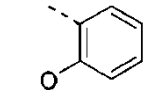
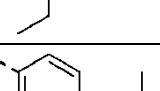
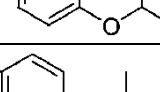
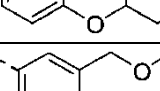
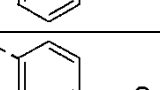
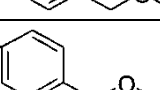
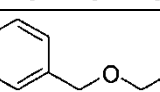
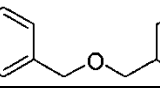
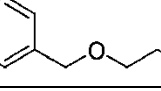
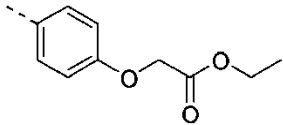
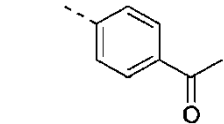
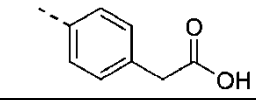
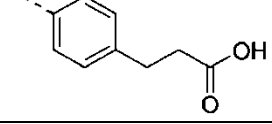
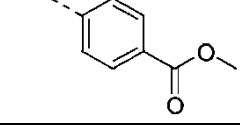
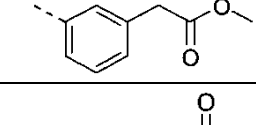
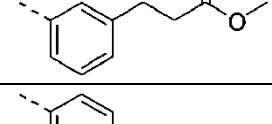
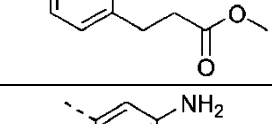
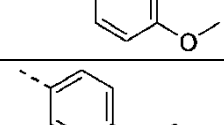
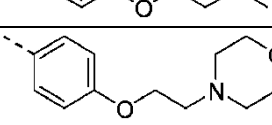
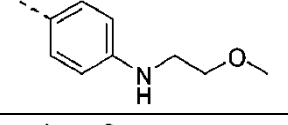
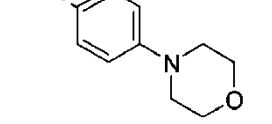
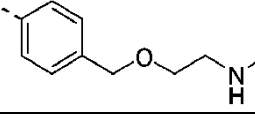

Comp. N°.	Exp. N°	R <sup>3</sup>	
1-30	2		
1-31	2		
1-32	2		

Tabla 2



Comp. N°.	Exp. N°.	R <sup>3</sup>	
2-01	36*		
2-02	2		
2-03	2		
2-04	1		
2-05	1		
2-06	1		
2-07	2		
2-08	2		
2-09	2		
2-10	2		
2-11	2		

Comp. N°.	Exp. N°.	R <sup>3</sup>	
2-12	20		
2-13	20		
2-14	35		
2-15	30*		
2-16	2*		
2-17	1		
2-18	2		
2-19	1		
2-20	2		
2-21	20		
2-22	20		
2-23	2		
2-24	2		
2-25	35*		
2-26	47		
2-27	35		
2-28	47		

Comp. N°.	Exp. N°.	R <sup>3</sup>	
2-29	21		
2-30	1		
2-31	22		
2-32	22		
2-33	2		
2-34	2		
2-35	1		
2-36	1		
2-37	1		
2-38	47		
2-39	47		
2-40	45		
2-41	1		
2-42	47*		

Comp. N°.	Exp. N°.	R <sup>3</sup>	
2-43	22		
2-44	22*		
2-45	22		
2-46	22		
2-47	22		
2-48	2		
2-49	45		
2-50	45*		
2-51	23*		
2-52	2		
2-53	1		
2-54	2		
2-55	4		
2-56	4*		



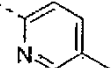
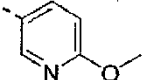
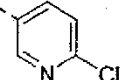
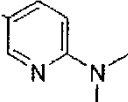
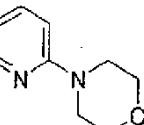
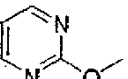
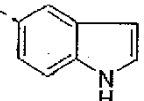
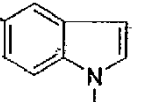
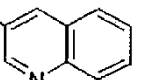
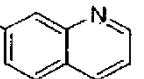
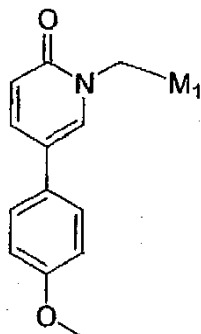


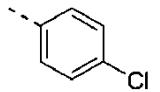
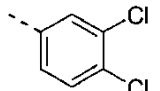
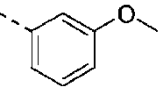
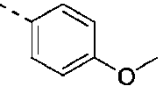
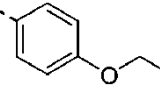
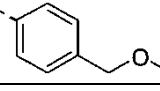
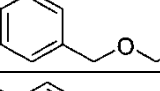
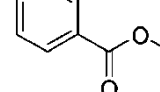
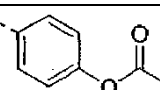
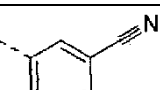
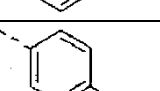

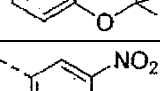
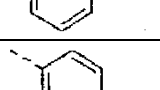
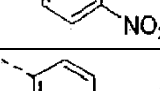
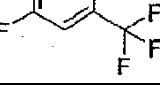
Comp. N°.	Exp. N°.	R <sup>3</sup>	
2-61	1		
2-62	1		
2-63	1		
2-64	1		
2-65	1		
2-66	1		
2-67	2		
2-68	2		
2-70	1		
2-71	1		

Tabla 4



Comp. N°.	Exp. N°.	M <sub>1</sub>	
4-02	9		
4-03	9*		

Comp. Nº.	Exp. Nº.	M <sub>1</sub>	
4-04	9		
4-05	7		
4-06	7		
4-07	7		
4-08	7		
4-09	7		
4-10	7		
4-11	7		
4-12	7		
4-13	7		
4-14	7		
4-15	7		
4-16	7		
4-17	7		
4-18	7		
4-19	1		

Comp. N°.	Exp. N°.	M <sub>1</sub>	
4-20	7		
4-21	7		
4-22	7		
4-23	7		
4-24	34		
4-25	34*		
4-26	34		
4-27	7		
4-28	7		
4-29	7		
4-30	7		
4-31	7		
4-32	7		
4-33	7		
4-34	7		
4-35	7		

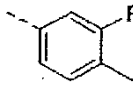
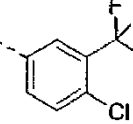
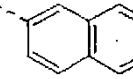
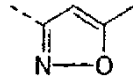
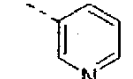
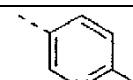
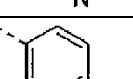
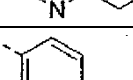
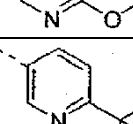
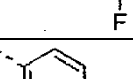
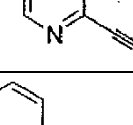
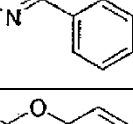
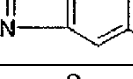
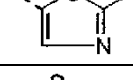
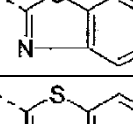
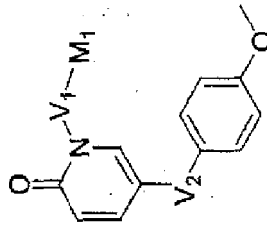
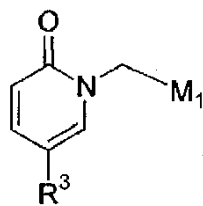
Comp. N°.	Exp. N°.	M <sub>1</sub>	
4-36	7		
4-37	7		
4-38	7		
4-40	7		
4-43	8		
4-44	8		
4-45	52*		
4-46	8		.HCl
4-47	8*		
4-48	52		
4-49	52		
4-51	15*		
4-52	8		
4-53	7		
4-54	15		

Tabla 5

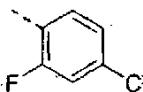
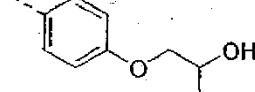
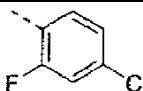
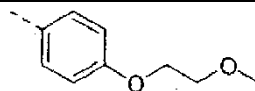
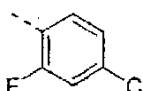
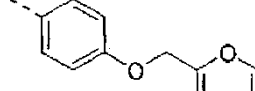
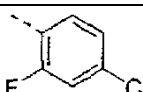
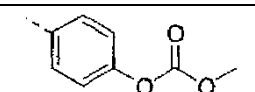
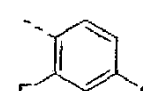
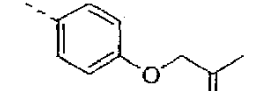
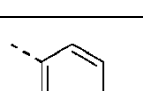
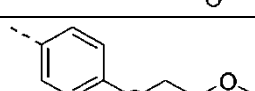
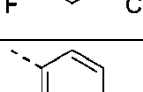
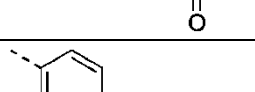
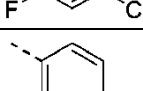
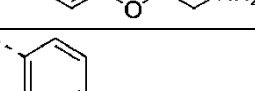
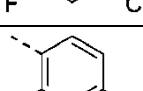
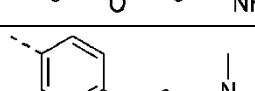
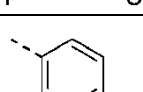
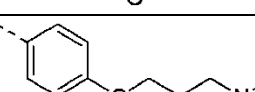
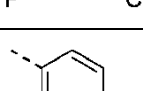

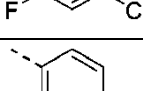
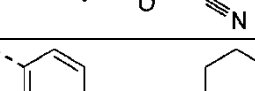
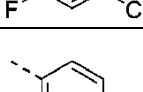
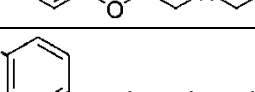
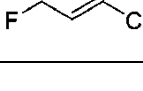
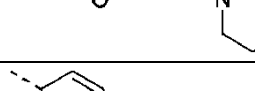
Comp. N°:	Exp. N°:	V <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>	V <sub>2</sub>
5-04	7	--CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> --		cb
5-05	7	--CH(CH <sub>3</sub> )--		cb

Tabla 6

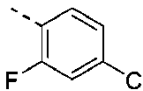
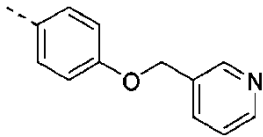
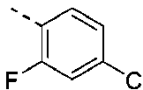
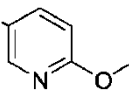
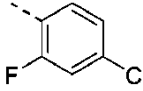
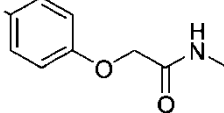
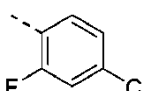
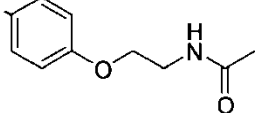
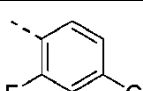
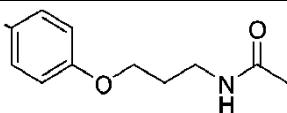
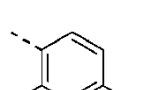
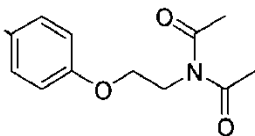
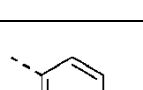
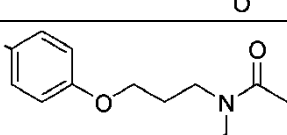
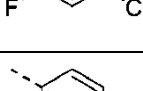
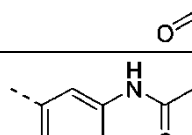
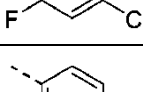
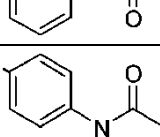
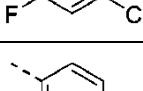
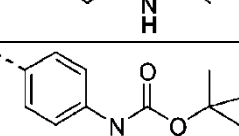
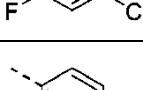
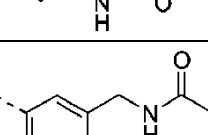
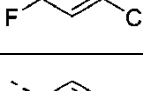
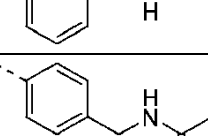
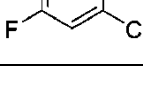
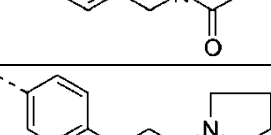


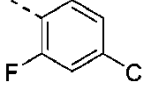
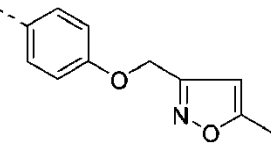
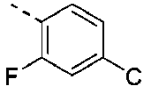
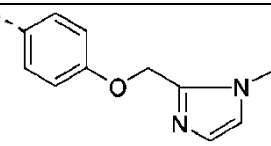
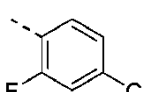
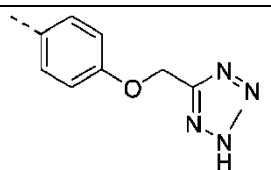
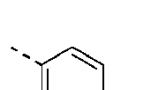
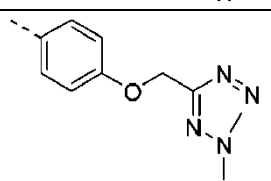
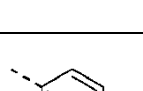
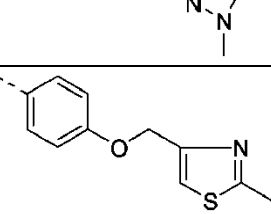
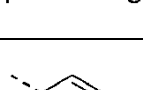
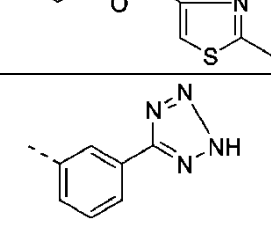
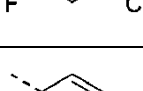
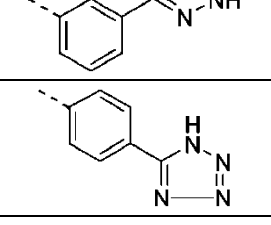
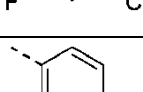
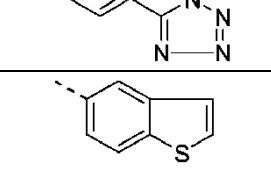
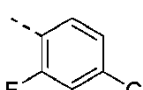
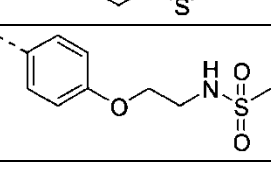
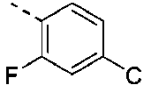
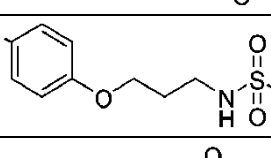
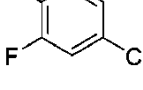
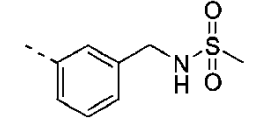
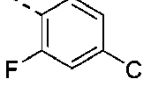
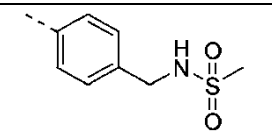
Comp. N°.	Exp. N°.	M <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>
6-01	1		
6-02	1		
6-03	1		
6-04	2		
6-05	1		
6-06	1		
6-07	1		
6-09	1		
6-10	2		
6-11	2		
6-12	2		
6-13	2		
6-14	4		
6-15	2		

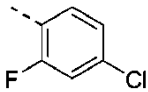
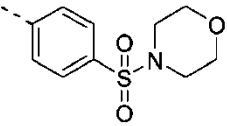
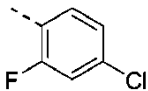
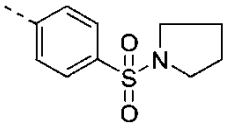
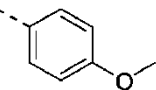
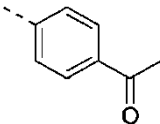
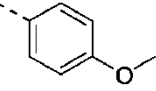
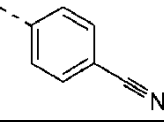
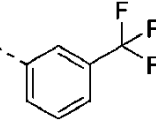
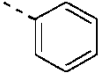
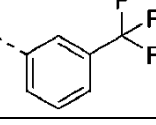
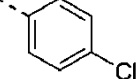
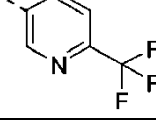
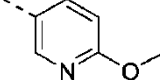
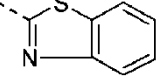
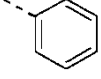
Comp. N°.	Exp. N°.	M <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>	
6-16	1			
6-19	6*			
6-21	20			
6-22	28			
6-23	28*			HCl
6-24	28			
6-25	2			
6-26	2			
6-27	1			
6-28	1			
6-29	2			
6-30	1			
6-31	1			
6-32	20			
6-33	20			
6-34	20			

Comp. N°.	Exp. N°.	M <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>
6-35	20		
6-36	20		
6-37	20		
6-39	43*		
6-40	21*		
6-41	21		
6-42	28		
6-43	28		
6-44	20		
6-45	20		
6-46	20*		
6-47	20		
6-48	20		
6-49	20		

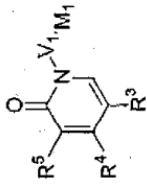


Comp. N°.	Exp. N°.	M <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>
6-50	20		
6-51	1*		
6-52	21		
6-53	29*		
6-54	29		
6-55	29		
6-56	29		
6-57	29		
6-58	29		
6-59	29		
6-60	29		
6-61	29		
6-62	20		

Comp. N°.	Exp. N°.	M <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>
6-63	20		
6-64	20		
6-65	24*		
6-82	24		
6-66	20		
6-67	23		
6-68	23		
6-69	26*		
6-70	29		
6-71	29		
6-72	29		
6-73	29		

Comp. N°.	Exp. N°.	M <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>	
6-74	1			
6-75	1			
6-76	2			
6-77	2			
6-78	1			
6-79	1			
6-80	1			
6-81	2			

**Tabla 9**



Comp. N°.	Exp. N°.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	V <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>
9-01	2	--H	--Cl	--CH <sub>2</sub> --		
9-02	2	--H	--Cl	--CH <sub>2</sub> --		
9-03	2	--H	--Cl	--CH <sub>2</sub> --		
9-05	2	--H	--Cl	--CH <sub>2</sub> --		
9-06	6	--H	--F	--CH <sub>2</sub> --		
9-07	2	--H	--CH <sub>3</sub>	--CH <sub>2</sub> --		
9-08	27*	--H	--CH <sub>2</sub> OH	--CH <sub>2</sub> --		
9-09	1	--H	--COOCH <sub>3</sub>	--CH <sub>2</sub> --		
9-10	40*	--H	--O-CH <sub>3</sub>	--CH <sub>2</sub> --		
9-11	2	--H	--NO <sub>2</sub>	--CH <sub>2</sub> --		
9-12	2	--CH <sub>3</sub>	--H	--CH <sub>2</sub> --		

Comp. N°.	Exp. N°.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	V <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>
9-13	2	--CH <sub>3</sub>	--H	--CH <sub>2</sub> --		
9-14	2	--CH <sub>3</sub>	--H	--CH <sub>2</sub> --		
9-15	48	--CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	--H	--CH <sub>2</sub> --		
9-16	49*	--CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	--H	--CH <sub>2</sub> --		
9-17	48*	--CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	--H	--CH <sub>2</sub> --		
9-18	33*	--OCH <sub>3</sub>	--H	--CH <sub>2</sub> --		

## Datos fisicoquímicos

Se registraron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  en Bruker a 500 MHz o 300 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes de millón (ppm, unidades  $\delta$ ). Las constantes de acoplamiento son en unidades de hercio (Hz). Los patrones de fragmentación describen multiplicidades aparentes y se designan s (simplete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete).

5

Se registraron CL-EM en un sistema Micromass ZQ 2996 de Waters por las siguientes condiciones. Columna 3,0\*50 mm de acero inoxidable empaquetada con 5  $\mu\text{m}$  de XTerra RP C-18; velocidad de flujo 1 ml/min; fase móvil: fase A = 0,1 % de ácido fórmico en fase acuosa, B = 0,07 % de ácido fórmico en acetonitrilo. 0-0,5 min (A: 95 %, B: 5 %), 0,5-6,0 min (A: 0 %, B: 100 %), 6,0-6,5 min (A: 95 %, B: 5 %), 6,5-7 min (A: 95 %, B: 5 %); matriz de diodos de detección UV: 200-400 nm; volumen de inyección: 3  $\mu\text{l}$ . Para la columna ACE-C<sub>18</sub> (3,0  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con una velocidad de flujo de 1,5 ml/min. Las condiciones de gradiente estándar usadas son: 80 % de A (0,5 g/l de disolución de acetato de amonio), 10 % de B (acetonitrilo), 10 % de C (metanol) al 50 % de B y 50 % de C en 6,5 min, al 100 % de B a 7 min y se equilibró a condiciones iniciales a 7,5 min hasta 9,0 min. Se inyectó un volumen de 5  $\mu\text{l}$  de la muestra. En algunos casos se usó bicarbonato sódico (1 g/l) como tampón. Todos los espectros de masas se tomaron bajo procedimientos de ionización por electropulverización (ESI).

10

15

La mayoría de las reacciones se monitorizaron por cromatografía de capa fina sobre placas de gel de sílice de Macherey-Nagel de 0,25 mm (60F-2254), se visualizaron con luz UV. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice (220-440 de malla, Fluka).

La determinación del punto de fusión se realizó en un aparato B-540 de Buchi.

20

Tabla: 17: Datos fisicoquímicos

Comp. Nº.	Punto de fusión (°C)	[MH <sup>+</sup> ]	TR (min)	Forma física
	273 °C	381	4,32	n
	145-157 °C	426,428	4,08, 4,30	sólido beis
1-01	-	-	-	semisólido blanco
1-02	-	276	4,28	aceite marrón
1-03	110 °C	276	4,29	sólido blanco
1-04	80 °C	290	3,99	sólido naranja
1-05	145 °C	318	5,31	sólido blanco
1-06	118 °C	290	4,04	sólido blanco
1-07	-	280	4,08	aceite marrón
1-09	98 °C	298	4,46	sólido marrón
1-10	120 °C	296	4,41	sólido blanco
1-12	134 °C	330, 332	4,24	sólido blanco
1-13	202 °C	-	-	sólido beis
1-14	-	292	4,04	aceite amarillo
1-15	-	292	4,04	aceite incoloro
1-17	88 °C	320	4,88	sólido marrón
1-18	110 °C	334	4,31	sólido beis
1-19	120 °C	322	3,69	sólido blanco
1-20	115 °C	346	4,59	sólido blanco
1-21	-	310	4,11	aceite marrón
1-22	-	354	4,76	aceite marrón
1-23	118 °C	304	3,71	sólido blanco
1-24	115 °C	334	4,31	sólido blanco
1-25	131 °C	287	3,89	sólido blanco

ES 2 527 418 T3

Comp. Nº.	Punto de fusión (°C)	[MH <sup>+</sup> ]	TR (min)	Forma física
1-26	153 °C	305	2,76	sólido amarillo oscuro
1-27	149 °C	307	4,04	sólido incoloro
1-28	132 °C	334	5,51	sólido blanco
1-29	180-181 °C	293	3,81	sólido blanco
1-30	93 °C	301	3,96	sólido marrón
1-31	-	304	3,61	semisólido naranja
1-32	114 °C	312	4,63	sólido marrón
2-01	72 °C	302, 304	5,07	sólido beis
2-02	-	296, 298	4,53	aceite marrón
2-03	126-128 °C	310, 312	4,86	sólido blanco
2-04	115 °C	352	5,69	sólido beis
2-05	73 °C	352	5,64	sólido beis
2-06	125 °C	322	4,93	sólido beis
2-07	-	314, 316	4,61	aceite marrón
2-08	-	314	4,49	aceite amarillo claro
2-09	-	332	4,64	aceite incoloro
2-10	109-112 °C	328, 330	4,93	sólido blanco
2-11	89 °C	344, 346	4,56	sólido blanco
2-12	-	312, 314	3,78	sólido beis
2-13	202 °C	312, 314	3,68	sólido beis
2-14	155 °C	326	3,47	sólido amarillo
2-15	157 °C	354, 356	3,85	sólido blanco
2-16	165 °C	354, 356	3,78	sólido blanco
2-17	-	326	4,58	aceite marrón
2-18	-	340, 342	4,69	aceite marrón
2-19	-	340	4,86	aceite
2-20	120-121 °C	340, 342	4,88	sólido blanco
2-21	118 °C	354	4,99	sólido blanco
2-22	-	368	5,33	aceite amarillo
2-23	-	340, 342	4,49	aceite incoloro
2-24	109 °C	340, 342	4,46	sólido blanco
2-25	109 °C	354, 356	4,62	sólido blanco
2-26	91 °C	382, 384	5,38	sólido blanco
2-27	101 °C	416, 418	5,18	sólido blanco
2-28	79 °C	384, 386	4,26	sólido blanco
2-29	-	398	4,48	aceite incoloro
2-30	162 °C	338	4,21	sólido amarillo
2-31	180 °C	354, 356	3,57	sólido blanco
2-32	185 °C	368, 370	3,89	sólido blanco

ES 2 527 418 T3

Comp. Nº.	Punto de fusión (°C)	[MH <sup>+</sup> ]	TR (min)	Forma física
2-33	175 °C	354, 356	4,36	sólido blanco
2-34	-	368, 370	4,24	aceite marrón
2-35	-	382	4,61	aceite
2-36	105 °C	382	4,59	sólido amarillo
2-37	175 °C	341, 343	3,62	sólido blanco
2-38	70 °C	397, 399	2,95	sólido blanco
2-39	68 °C	439, 441	2,89	sólido blanco
2-40	106 °C	369	4,25	-
2-41	126 °C	381	4,18	sólido blanco
2-42	152 °C	411, 413	3,55	sólido blanco
2-43	176 °C	367, 369	3,52	sólido blanco
2-44	183 °C	367, 369	3,32	sólido blanco
2-45	161 °C	381, 383	3,66	sólido blanco
2-46	197 °C	381, 383	3,52	sólido blanco
2-47	104 °C	395, 397	3,86	sólido blanco
2-48	155 °C	339, 341	4,28	sólido gris
2-49	-	353	5,02	-
2-50	-	382	3,23	-
2-51	231 °C	376, 378	3,56	sólido blanco
2-52	132 °C	342, 344	4,84	sólido amarillo
2-53	109 °C	356	5,13	sólido blanco
2-54	199-200 °C	374	3,76	sólido blanco
2-55	169 °C	389	3,83	sólido blanco
2-56	151 °C	419, 421	3,73	sólido blanco
2-61	135 °C	311, 313	4,01	sólido beis
2-62	191 °C	327	4,19	sólido blanco
2-63	169 °C	331, 333	4,07	sólido amarillo
2-64	164 °C	340, 342	2,53	sólido beis
2-65	154 °C	382, 384	3,21	sólido blanco
2-66	191 °C	328, 330	3,56	sólido beis
2-67	-	335, 337	4,04	aceite marrón
2-68	144-147 °C	349, 351	4,69	sólido beis
2-70	165 °C	347, 349	4,06	sólido blanco
2-71	261 °C	347, 349	3,43	sólido amarillo
4-02	-	284	4,45	aceite incoloro
4-03	-	298	4,72	aceite incoloro
4-04	-	312	5,06	aceite incoloro
4-05	122 °C	306	4,38	sólido blanco
4-06	123-124 °C	306	4,48	sólido amarillo claro



ES 2 527 418 T3

Comp. N°.	Punto de fusión (°C)	[MH <sup>+</sup> ]	TR (min)	Forma física
4-07	131-132 °C	360	4,59	sólido blanco
4-08	-	310	3,69	aceite amarillo
4-09	89 °C	310	3,69	sólido blanco
4-10	103 °C	310	3,71	sólido blanco
4-11	-	328	4,33	aceite incoloro
4-12	109 °C	328	4,28	sólido blanco
4-13	71 °C	328	4,26	sólido blanco
4-14	-	344	4,53	aceite marrón
4-15	-	344, 346	4,51	sólido blanco
4-16	88 °C	344, 346	4,58	sólido blanco
4-17	112 °C	346	4,24	sólido blanco
4-18	125 °C	326	4,44	sólido blanco
4-20	142 °C	326	3,91	sólido blanco
4-21	-	380, 362	4,16	sólido amarillo pálido
4-22	-	322	4,14	aceite amarillo
4-23	103 °C	322	3,64	sólido amarillo claro
4-24	-	-	-	aceite amarillo
4-25	72 °C	336	3,92	sólido blanco
4-26	-	350	4,22	aceite amarillo
4-27	147-150 °C	350	4,11	sólido blanco
4-28	-	350	3,85	aceite amarillo claro
4-29	165 °C	317	3,51	sólido blanco
4-30	119-120 °C	317	3,98	sólido blanco
4-31	130 °C	376	4,64	sólido blanco
4-32	-	337	3,69	aceite amarillo
4-33	95 °C	337	3,69	sólido blanco
4-34	131-134 °C	378	4,68	sólido marrón
4-35	82-84 °C	378	4,64	sólido blanco
4-36	98-100 °C	324	4,51	sólido blanco
4-37	-	394, 396	4,83	aceite amarillo
4-38	145-148 °C	342	4,68	sólido blanco
4-40	100-102 °C	297	3,66	sólido blanco
4-43	-	293	2,24	aceite amarillo
4-44	135 °C	321, 329	3,83	sólido blanco
4-45	130 °C	321	3,55	-
4-46	126 °C	323	3,73	sólido amarillo
4-47	168 °C	361	4,06	sólido blanco
4-48	273 °C	317	3,18	-
4-49	-	399	4,31	-

ES 2 527 418 T3

Comp. Nº.	Punto de fusión (°C)	[MH <sup>+</sup> ]	TR (min)	Forma física
4-51	115 °C	351	4,06	sólido blanco
4-52	127-130 °C	313	3,54	sólido beis
4-53	121 °C	349	3,68	sólido beis
4-54	126 °C	367	4,1	sólido marrón
5-04	125 °C	324	4,28	sólido blanco
5-05	92 °C	306	3,73	sólido amarillo claro
5-07	-	320	4,51	aceite incoloro
5-09	79 °C	334	4,79	sólido amarillo
6-04	112-113 °C	294	4,59	sólido marrón claro
6-10	-	328	4,34	sólido gris
6-11	85 °C	342	4,21	cristales gris pálido
6-12	142 °C	340	3,99	cristales rosa pálido
6-13	139 °C	323	4,09	sólido blanco
6-14	-	391	3,58	aceite vítreo marrón pálido
6-15	96 °C	304	4,24	sólido gris pálido
6-16	120 °C	329	3,94	sólido blanco
6-19	164 °C	371, 373	4,89	sólido beis pálido
6-21	224 °C	330	3,67	sólido blanco
6-22	70 °C	329, 331	3,45	sólido beis
6-23	266 °C	329, 331	3,18	sólido beis
6-24	139 °C	343, 345	2,52	sólido beis
6-25	140 °C	339, 341	4,26	sólido blanco
6-26	176 °C	344, 346	3,53	sólido blanco
6-27	127 °C	382	5,03	sólido blanco
6-28	104 °C	358, 360	4,85	sólido blanco
6-29	-	372, 374	5,08	aceite amarillo
6-30	-	362, 364	4,69	aceite marrón
6-31	141 °C	374, 376	4,13	sólido blanco
6-32	107 °C	372, 374	5,38	sólido blanco
6-33	88 °C	386	5,45	sólido blanco
6-34	129 °C	354,1, 356,1	4,62	sólido blanco
6-35	-	388, 390	3,92	aceite pálido
6-36	90 °C	388	4,3	sólido amarillo
6-37	114 °C	410, 412	4,78	sólido blanco
6-39	124 °C	388, 390	4,28	sólido blanco
6-40	127 °C	388, 388	4,02	sólido blanco
6-41	119 °C	402	4,3	sólido blanco
6-42	226 °C	373, 375	2,63	sólido blanco
6-43	253 °C	387, 389	2,8	sólido blanco

ES 2 527 418 T3

Comp. N°.	Punto de fusión (°C)	[MH <sup>+</sup> ]	TR (min)	Forma física
6-44	85 °C	401	2,67	sólido blanco
6-45	104 °C	415	2,83	sólido blanco
6-46	160 °C	369, 371	4,2	sólido beis pálido
6-47	80 °C	444	2,67	sólido amarillo
6-48	153 °C	457	2,9	sólido beis
6-49	-	421	4,34	sólido amarillo
6-50	-	421	3,73	aceite amarillo
6-51	136 °C	345, 347	4,13	sólido beis
6-52	162 °C	401, 403	3,58	sólido blanco
6-53	153 °C	415	3,51	sólido blanco
6-54	-	429, 431	3,63	aceite pálido
6-55	121 °C	457, 459	4,24	sólido blanco
6-56	131 °C	471, 473	4,34	sólido blanco
6-57	194 °C	371, 373	3,72	sólido beis
6-58	230 °C	371, 373	3,53	sólido beis
6-59	126 °C	443, 445	4,62	sólido marrón
6-60	143 °C	385	3,47	sólido beis
6-61	150 °C	385, 387	3,42	sólido beis
6-62	180 °C	441, 443	3,9	sólido beis
6-63	135 °C	425, 427	4,57	sólido blanco
6-64	-	424, 426	2,87	aceite marrón
6-65	197 °C	412, 414	3,57	sólido blanco
6-66	90 °C	441, 443	4,55	sólido blanco
6-67	240 °C	382, 384	3,6	sólido blanco
6-68	241 °C	382	3,6	sólido blanco
6-69	110 °C	370, 372	5,03	sólido beis
6-70	139 °C	451	3,75	sólido beis
6-71	157 °C	465, 467	3,88	sólido blanco
6-72	110 °C	421, 423	3,77	sólido beis
6-73	165 °C	421	3,7	sólido beis
6-74	141 °C	463, 465	4,07	sólido blanco
6-75	177 °C	447, 449	4,33	sólido rosa
6-76	97 °C	334	3,72	sólido blanco
6-77	134 °C	317	3,83	sólido blanco
6-80	160 °C	362	3,6	sólido beis
6-81	149 °C	319	4,08	sólido gris
9-01	121 °C	344, 346	4,61	sólido beis
9-02	-	360	4,79	aceite verde
9-03	-	330	4,86	aceite incoloro

ES 2 527 418 T3

Comp. N°.	Punto de fusión (°C)	[MH <sup>+</sup> ]	TR (min)	Forma física
9-05	212-213 °C	387	4,02	sólido blanco
9-06	261 °C	362	4,7	sólido beis
9-07	109-110 °C	306	4,49	sólido blanco
9-08	128 °C	356, 358	3,98	sólido beis
9-09	125 °C	354, 356	4,43	sólido beis
9-10	-	374, 376	4,53	aceite marrón
9-11	148-150 °C	337	4,44	sólido naranja
9-12	79 °C	306	4,49	sólido blanco
9-13	-	328, 330	4,79	sólido blanco
9-14	125 °C	358, 360	4,71	sólido blanco
9-15	151 °C	370	3,83	sólido amarillo pálido
9-16	-	388, 390	3,83	aceite verde
9-17	-	384, 386	4,49	aceite blanco
9-18	-	374, 376	4,62	aceite amarillo

Tabla 18: Datos de RMN

Comp. N°	Datos de RMN
1-02	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,39 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,32 (m, 6H), 7,48 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=2,6 Hz, J=9,4 Hz, 1H).
1-03	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,37 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,28-7,42 (m, 5H), 7,45 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=9,4 Hz, J=2,7 Hz, 1H).
1-06	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,28 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,73 (dd, J=2,4 Hz y 9,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=2,0 Hz y 7,8 Hz, 1H), 7,12-7,17 (2H), 7,29-7,38 (5H), 7,45 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=2,6 Hz y 9,4 Hz, 1H).
1-07	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,23 (s, 2H), 6,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,32 (m, 7H), 7,58 (m, 2H).
1-09	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,23 (s, 2H), 6,71-6,78 (2H), 6,84-6,90 (2H), 7,32-7,41 (5H), 7,49 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=2,7 Hz y 9,5 Hz, 1H).
1-10	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,24 (s, 2H), 6,77 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 9H), 7,50 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=9,4 Hz, J=2,7 Hz, 1H).
1-14	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,78 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,74 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,3, 1H), 6,99 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=1,6 Hz, J=7,5 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,37 (d, J=4,3 Hz, 4H), 7,54 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=2,5 Hz, J=9,4 Hz, 1H)
1-15	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,78 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,84-6,90 (2H), 6,94 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,29-7,39 (6H), 7,51 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=2,6 Hz y 9,4 Hz, 1H).
1-19	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,89 (d, J=0,9 Hz, 2H), 7,29-7,39 (5H), 7,42 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=2,6 Hz y 9,4 Hz, 1H).
1-21	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,80 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,73 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 5H), 7,56 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).
1-22	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,3 (d, J=5,0 Hz, 6H), 4,48 (p, J=6,1 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,64 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=2,3 Hz, J=8,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,34 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=2,6 Hz, J=9,4 Hz, 1H).
1-23	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,62 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,75 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,45 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=9,5 Hz, J=2,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,6 Hz, 2H).
1-24	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41 (t, J=7,1 Hz, 3H), 4,39 (q, J=7,1 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30-7,40 (5H), 7,42 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=2,6 Hz y 9,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,3 Hz, 2H).
1-25	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,25 (s, 2H), 6,78 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,31-7,41 (m, 5H), 7,46 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=9,5 Hz, J=2,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Hz, 2H).
1-27	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,26 (s, 2H), 6,81 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,31-7,40 (5H), 7,56-7,60 (2H), 7,64-7,70 (2H), 8,15-8,18 (m, 1H), 8,22-8,25 (m, 1H).

Comp. N°	Datos de RMN
1-28	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,28 (s, 9H), 5,23 (s, 2H), 6,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,29-7,39 (7H), 7,48 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,53-7,57 (2H), 7,63 (dd, J=2,6 Hz y 9,4 Hz, 1H).
1-29	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,93 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J=8,6 Hz, J=0,7 Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,54 (m, 2H), 8,15 (dd, J=2,6 Hz, J=0,7 Hz, 1H).
1-30	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,25 (s, 2H), 6,57 (m, 1H), 6,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=8,4 Hz, J=1,8 Hz, 1H), 7,24-7,39 (m, 6H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H).
1-31	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,24 (t, J=8,7 Hz, 2H), 4,61 (t, J=8,7 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,80 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,10 (dd, J=8,2 Hz, J=1,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,43 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H).
1-32	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,28 (s, 2H), 6,79 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30-7,54 (m, 8H), 7,62 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H), 7,80-7,89 (m, 4H).
2-01	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,07-1,43 (5H), 1,63-1,86 (5H), 2,13-2,28 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,58 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 1H).
2-02	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,15 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,56 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,85 (dd, J=9,4 Hz, J=2,70 Hz, 1H), 8,27 (d, J=2,7 Hz, 1H).
2-03	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,37 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,16-7,35 (m, 8H), 7,43 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=9,4 Hz, J=2,4 Hz, 1H).
2-07	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,17 (s, 2H), 6,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 7H), 7,54 (d, J=2,5 Hz, 1H).
2-08	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,10 (s, 2H), 6,65 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,25 (m, 6H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=2,8 Hz, J=9,5 Hz, 1H).
2-09	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,18 (s, 2H), 6,71 (d, J=10,0 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,32 (dd, J=10,0 Hz, J=6,4 Hz, 4H), 7,56 (s, 2H).
2-10	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,29 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,02 (t, J=11,7 Hz, 2H), 7,20 (t, 8,3 Hz, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,44 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=9,4 Hz, J=2,7 Hz, 1H).
2-12	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 5,07 (s, 2H), 6,42 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,21 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 3H), 7,68 (d, J=11,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 9,44 (s, 1H).
2-14	RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,50 (d, J=6,4 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,22 (t, J=4,3 Hz, 1H), 6,51 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,31-7,44 (m, 6H), 7,54 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,86 (dd, J=10,7 Hz, J=3,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J=2,3 Hz, 1H).
2-15	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 1,42 (s, 6H), 5,05 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,7 Hz, 1H), 7,32-7,43 (m, 4H), 7,43-7,52 (m, 3H), 7,84 (dd, J=1,8 Hz, 9,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J=1,8 Hz, 1H).

Comp. N°	Datos de RMN
2-16	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 1,64-1,7 (m, 2H), 2,61 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,32-3,46 (m, 2H), 4,48 (t, J=5,1 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,35-7,44 (4H), 7,47 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,83 (dd, J=2,6 Hz, 9,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J=2,6 Hz, 1H).
2-17	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 8,28 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=9,4 Hz); 7,84-7,81 (dd, 1H, J=2,5 Hz); 7,33 (m, 4H); 7,30 (m, 1H); 7,13 (m, 2H); 6,87 (d, 1H, J=9,4 Hz); 6,49 (m, 1H); 5,15 (s, 2H); 3,79 (s, 3H).
2-18	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,62 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,14 (m, 4H), 7,31 (m, 3H).
2-19	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 8,28 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=9,4 Hz); 7,84-7,81 (dd, 1H, J=2,5 Hz); 7,33 (m, 4H); 7,30 (m, 1H); 7,13 (m, 2H); 6,87 (d, 1H, J=9,45 Hz); 6,49 (m, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,13-4,09 (q, 2H), 1,55 (t, 3H).
2-22	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,99 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,31 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,75 (p, J=6,3 Hz, 2H), 4,31 (s, J=6,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,72 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,24-7,34 (m, 6H), 7,38 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=2,6 Hz, 9,4 Hz, 1H).
2-23	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,43 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 8H), 7,48 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H).
2-24	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,42 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,72 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 8H), 7,46 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=9,4 Hz, J=2,7 Hz, 1H).
2-25	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 1,15 (t, J=6,9 Hz, 3H), 3,47 (q, J=6,9 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,53 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,32-7,40 (4H), 7,55 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,85 (dd, J=2,7 Hz y 9,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,7 Hz, 1H).
2-29	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3H), 4,29 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,28-7,34 (m, 6H), 7,39 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=2,7 Hz, J=9,4 Hz, 1H).
2-30	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 2,58 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,37-7,42 (4H), 7,74 (d, J=2,6 Hz, 2H), 7,95 (dd, J=2,6 Hz y 9,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,45 (d, J=2,6 Hz, 1H).
2-32	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 12,10 (s, 1H); 8,23 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=9,4 Hz); 7,84-7,81 (dd, 1H, J=2,5 Hz); 7,48-7,47 (m, 2H); 7,39 (m, 4H); 7,27-7,26 (m, 2H); 6,52 (d, 1H, J=9,4 Hz); 5,15 (s, 2H); 3,58 (s, 3H); 2,82 (m, 2H); 2,52 (m, 2H).
2-34	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,64 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,71 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,28-7,35 (8H), 7,43 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=2,8 Hz y 9,5 Hz, 1H).
2-35	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 2,67 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,87 (t, J=7,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 5H), 7,44 (s, 1H), 7,85 (dd, J=2,7 Hz, J=9,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J=2,6 Hz, 1H).
2-36	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 8,23 (dd, 1H, J=2,5 Hz, J=9,4 Hz); 7,84-7,81 (dd, 1H, J=2,5 Hz); 7,48-7,47 (m, 2H); 7,39 (m, 4H); 7,27-7,26 (m, 2H); 6,52 (d, 1H, J=9,4 Hz); 5,15 (s, 2H); 3,58 (s, 3H) 2,82 (m, 2H); 2,52 (m, 2H).
2-42	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 1,80 (s, 3H), 3,18-3,27 (m, 2H), 3,42 (t, J=6,0 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,35-7,42 (6H), 7,56 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,86 (dd, J=2,7 Hz y 9,6 Hz, 2H), 8,28 (d, J=2,7 Hz, 1H).

Comp. N°	Datos de RMN
2-44	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 2,56 (d, J=4,6 Hz, 3H), 3,36 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,33-7,45 (4H), 7,49 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,83 (dd, J=J=2,6 Hz, 9,45 Hz, 1H), 7,92-8,01 (m, 1H), 8,24 (d, J=2,6 Hz, 1H).
2-50	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,58 (dd, 1H, J=9,5, 2,6 Hz); 7,34 (d, 1H, J=2,6 Hz); 7,26-7,33 (m, 4H); 7,17 (d, 2H, J=8,7 Hz); 6,67 (d, 1H, J=9,5 Hz); 6,64 (d, 2H, J=8,4 Hz); 5,15 (s, 2H); 4,43 (s, 1H); 3,16 (t, 2H, J=5,8 Hz); 2,58 (t, 2H, J=5,8 Hz); 2,27 (s, 6H).
2-51	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 3,99 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,48 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,35-7,40 (4H), 7,42 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,80 (dd, J=2,7 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J=2,5 Hz, 1H).
2-52	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,51 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 8H), 7,43 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=9,4 Hz, J=2,7 Hz, 1H).
2-55	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 3,00 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,34-7,43 (5H), 7,74 (dd, J=2,6 Hz y 9,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,6 Hz, 1H), 9,70-9,80 (s a, 1H).
2-56	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 2,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,44 (d, J=10,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J=10,9 Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 3H), 7,42-7,60 (m, 3H), 7,68 (dd, J=3,5 Hz, J=10,9 Hz, 1H), 8,08 (d, J=3,5 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H).
2-62	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 3,86 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=0,6 Hz y 8,6 Hz, 1H), 7,37-7,41 (4H), 7,83 (dd, J= 2,7 Hz y 9,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J=2,6 Hz y 8,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8:37 (dd, J=0,6 Hz y 2,6 Hz, 1H).
2-67	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,20 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,76 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 5H), 7,44 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,71 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H).
2-68	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,82 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,50 (dd, J=3,1 Hz, J=0,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=9,4, 1H), 7,10 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,5 Hz, J=1,2 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 5H), 7,47 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J=1,2 Hz, 7,72 (dd, J=9,40 Hz, J=2,20 Hz, 1H).
2-70	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,23 (s, 2H), 6,81 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,60 (dd, J=8,2 Hz, J=0,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=9,4 Hz, J=2,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=8,2 Hz, J=1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,20 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,96 (d, J=2,3 Hz, 1H).
4-02	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,21-1,36 (m, 2H), 1,48-1,83 (6H), 2,37-2,50 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,94 (d, J=7,7 Hz, 2H), 6,65 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=2,8 Hz y 9,5 Hz, 1H).
4-03	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,85-1,09 (m, 2H), 1,09-1,32 (m, 3H), 1,53-1,78 (m, 5H), 1,78-2,00 (m, 1H), 3,74 (d, J=7,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,57 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,29-7,35 (3H), 7,49 (dd, J=2,7 Hz, 9,4 Hz, 1H).
4-06	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,34 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,70 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,23-7,29 (m, 4H), 7,40 (d, J=2,6, 1H), 7,57 (dd, J=9,3 Hz, J=2,6 Hz, 1H).
4-07	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,70 (d, J=10,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J=13,0 Hz, 2H), 7,10 (t, J=9,0 Hz, 2H), 7,16 (t, J=9,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,38 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=1,5 Hz, J=9,0 Hz, 1H).
4-08	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,67 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,93-6,96 (m, 2H), 7,06-7,16 (2H), 7,28-7,33 (3H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,58 (dd, J=2,6 Hz y 9,4 Hz, 1H).



Comp. Nº	Datos de RMN
4-09	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,83 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,72 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,04 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,39 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H).
4-10	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,83 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,28 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,40 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=9,4 Hz, J=2,7, 1H).
4-11	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,71 (d, J=9,4, 1H), 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,07-7,22 (m, 3H), 7,29 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H).
4-12	RMN <sup>1</sup> H (500 Hz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,76 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,48 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,96-7,01 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,22-7,30 (2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,81 (dd, J=2,7 Hz y 9,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J=2,7 Hz, 1H).
4-13	RMN <sup>1</sup> H (500 Hz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,76 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,50 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,93-7,01 (3H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,83 (dd, J=2,7 Hz y 9,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J=2,7 Hz, 1H).
4-14	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,30 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=2,1 Hz, 6,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=2,6 Hz, 9,4 Hz, 1H).
4-15	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=8,2 Hz, J=1,89, 1H), 7,28 (t, J=8,7 Hz, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,61 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H).
4-16	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,66 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,49 (dd, J=8,6 Hz, J=8,0 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,59 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H).
4-17	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,77 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,40 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,77 (dd, J=2,7 Hz y 9,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H).
4-20	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,83 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,38 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H).
4-21	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,20 (dd, J=2,1 Hz, J=8,3 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,38 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=2,6 Hz, J=9,4 Hz, 1H).
4-22	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,80 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J=2,4 Hz, J=7,67 Hz, 1H), 6,83-6,95 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 3H), 7,40 (d, J=2,5, 1H), 7,58 (dd, J=2,7 Hz, J=9,4 Hz, 1H).
4-23	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,80 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,69 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,27 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz).
4-25	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,25 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,50 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,25-7,39 (m, 4H), 7,49 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,80 (dd, J=2,7 Hz y 9,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,7 Hz, 1H).

Comp. N°	Datos de RMN
4-26	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 1,11 (t, J=7,1 Hz, 3H), 3,45 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,50 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,32 (q, J=8,2 Hz, 4H), 7,50 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,80 (dd, J=2,8 Hz, J=9,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,6 Hz, 1H).
4-27	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,83 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,72 (d, J=9,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,62 (dd, J=2,8 Hz, J=9,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J=8,3 Hz, 2H).
4-28	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,28 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,69 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,07 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,58 (dd, J=2,8 Hz y 9,5 Hz, 1H).
4-30	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,72 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H).
4-31	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,76 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,50 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,45-7,51 (4H), 7,80 (dd, J=2,7 Hz y 9,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J=2,7 Hz, 1H).
4-32	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,72 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,44 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=2,6 Hz, J=9,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,18 (m, 2H).
4-34	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,85 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,68 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,37 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,62 (m, 2H).
4-35	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,73 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,59 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=2,6 Hz, J=9,5 Hz, 1H).
4-36	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,57 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,62 (m, 3H).
4-37	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,72 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,40 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,63 (dd, J=2,6 Hz, 9,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H).
4-38	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,81 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 6,75 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,45 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,60 (dd, J=2,6 Hz, J=9,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,83 (m, 3H).
4-43	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,83 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,70 (d, J=9,4 Hz), 6,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,42 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=7,9 Hz, J=1,2 Hz, 1H), 8,57 (dd, J=4,7 Hz, J=1,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).
4-44	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J=9,4 Hz, 1=2,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=8,3 Hz, J=2,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J=2,3 Hz, 1H).
4-45	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,53 (d, 1H, J=2,1 Hz); 7,66 (dd, 1H, J=8,0, 2,4 Hz); 7,58 (dd, 1H, J=9,5 Hz); 5,18 (s, 2H); 6,69 (d, 1H, J=9,5 Hz); 2,81 (q, 2H, J=7,7 Hz); 1,29 (t, 3H, J=7,6 Hz); 7,15 (d, 1H, J=7,9 Hz); 6,90-6,95 (m, 2H); 6,69 (d, 1H, J=8,0, 2,4 Hz); 7,66 (dd, 1H, J=8,0, 2,4 Hz); 7,58 (dd, 1H, J=9,5, 2,7 Hz); 7,42 (d, 1H, J=2,3 Hz); 7,25-7,30 (m, 2H);

Comp. N°	Datos de RMN
4-46	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 3,76 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,47 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, J=0,4 Hz y 8,5 Hz, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 8,20 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,26 (d, J=2,1 Hz, 1H).
4-47	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,76 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J=6,7 Hz, 2H), 7,83 (dd, J=2,7 Hz y 9,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=1,7 Hz y 8,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,81 (d, J=1,7 Hz, 1H).
4-51	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,35 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,40 (dd, J=8,3 Hz y 2,6 Hz, 7,46 (dd, 1=9,1 Hz y 4,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=9,5 Hz y 2,6 Hz, 1H).
4-53	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,83 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 6,73 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,41 (ddd, J= 8,3 Hz, J=8,3 Hz, J=1,1 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J=8,3 Hz, J=8,3 Hz, J=1,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=8,3 Hz, J=1,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=8,3 Hz, J=1,1 Hz, 1H).
4-54	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,76 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,66 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,61 (m, 1H).
5-05	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,78 (d, J=7,09 Hz, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,52 (q, J=7,09 Hz, 1H), 6,70 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,30-7,41 (m, 5H), 7,54 (dd, J=9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H).
5-07	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,51 (d, J=7,7 Hz, 2H), 2,74 (t, J=7,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,03 (t, J=7,5 Hz, 2H), 6,66 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,31 (m, 5H), 7,58 (dd, J=9,4 Hz, J=2,7 Hz, 1H).
5-09	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,58 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 2,73 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,38 (t, J=6,3 Hz, 2H), 6,78 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,46 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,75 (dd, J=8,6 Hz, J=2,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J=2,5 Hz, 1H).
6-04	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,38 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,72 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J=8,3 Hz, J=2,5 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J=9,6 Hz, J=2,3 Hz, J=1,7 Hz, 1H), 7,12 (dd, J=7,7 Hz, J=0,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,44 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J= 9,4 Hz, J=2,6 Hz, 1H).
6-10	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,85 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,71 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,86-6,91 (2H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,46 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=2,6 Hz y 9,4 Hz, 1H).
6-11	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,41 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,72 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,07-7,23 (3H), 7,34-7,42 (4H), 7,46 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=2,6 Hz y 9,4 Hz, 1H).
6-14	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 2,98 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,51 (d, 9,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,7 Hz, 3H), 7,39-7,62 (m, 4H), 7,81 (dd, J=2,7 Hz, J=9,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J=2,6 Hz, 1H).
6-15	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,12 (s, 2H), 6,51 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=3,6 Hz y 5,1 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,32 (dd, J=1,2 Hz y 3,6 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,44-7,49 (2H), 7,77 (dd, J=2,7 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J=2,5 Hz, 1H).
6-16	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,83 (dd, J=2,7 Hz y 9,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=2,6 Hz y 8,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J=2,7 Hz, 1H).

Comp. N°	Datos de RMN
6-19	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,26 (s, 2H), 6,61 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,96 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,11 (dd, J=2,7 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,11-8,13 (m, 1H), 8,81 (d, J=2,6 Hz, 1H).
6-22	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 5,19 (s, 2H), 6,47-6,54 (m, 2H), 6,64-6,70 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,28 (dd, J=2,0 Hz y 8,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=2,0 Hz y 10,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=2,6 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J=2,6 Hz, 1H).
6-23	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 3,10-3,70 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,53 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,24-7,37 (3H), 7,46 (dd, J=1,8 Hz y 10,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=8,2 Hz, 2H), 7,87 (dd, J=2,6 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).
6-26	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 4,51 (d, J=5,4 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,19-5,26 (m, 1H), 6,52 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,27 (dd, J=2,0 Hz y 8,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,46 (dd, J=2,0 Hz y 10,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,88 (dd, J=2,8 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J=2,3 Hz, 1H).
6-29	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,50 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,49 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,06 (dd, J=2,1 Hz, J=9,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=2,7 Hz, J=9,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J=2,4 Hz, 1H).
6-30	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 3,78 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,49 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=2,6 Hz y 8,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=2,6 Hz y 13,0 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,28 (dd, J=2,0 Hz y 8,6 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,45 (dd, J=2,0 Hz y 10,1 Hz, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,97 (d, J=2,3 Hz, 1H).
6-31	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 3,76 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,49 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=2,1 Hz y 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,27 (dd, J=1,9 Hz y 8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=2,1 Hz y 10,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, J=2,6 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J=2,6 Hz, 1H).
6-35	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 1,01-1,14 (m, 3H), 3,64-3,79 (m, 2H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,72-4,83 (m, 1H), 5,02-5,13 (m, 2H), 6,33-6,45 (m, 1H), 6,79-6,95 (m, 2H), 7,06-7,20 (m, 2H), 7,29-7,43 (m, 3H), 7,70-7,78 (m, 1H), 7,97-8,05 (m, 1H).
6-39	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,84 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,53 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,27-7,33 (3H), 7,45 (dd, J=2,1 Hz y 9,9 Hz, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,88 (dd, J=2,7 Hz y 9,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J=2,7 Hz, 1H).
6-40	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,16 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,50 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,93-7,02 (m, 2H), 7,15-7,24 (m, 1H), 7,27 (dd, J=2,1 Hz y 8,7 Hz, 1H), 7,42-7,51 (3H), 7,83 (dd, J=2,4 Hz y 9,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J=2,4 Hz, 1H).
6-41	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,70 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,50 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,14-7,24 (m, 1H), 7,27 (dd, J=2,1 Hz y 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,51 (3H), 7,83 (dd, J=2,4 Hz y 9,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J=2,4 Hz, 1H).
6-45	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,14-2,27 (m, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,82-2,92 (m, 2H), 4,08 (t, J=6,0 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,65 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,43-7,51 (2H), 7,56 (dd, J=2,7 Hz y 9,6 Hz, 1H).
6-46	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,19 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,27 (dd, J=2,0 Hz y 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=2,0 Hz y 10,1 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,86 (dd, J=2,7 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,7 Hz, 1H).
6-48	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,43-2,56 (m, 2H), 2,57-2,80 (m, 1H), 2,83-3,01 (m, 2H), 3,16-3,29 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,99 (d, J=3,3 Hz, 1H), 4,03 (d, J=3,3 Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 2H), 4,27-4,40 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,93 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,17 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,33 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,73 (dd, J=2,7 Hz y 9,6 Hz, 1H).

Comp. N°	Datos de RMN
6-50	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,11 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,66 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,27-7,40 (4H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,54-7,63 (m, 1H), 7,80 (d, J=9,2 Hz, 1H), 8,55-8,79 (m, 1H).
6-51	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 3,87 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,53 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,27 (dd, J=2,0 Hz y 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=2,0 Hz y 10,2 Hz, 1H), 7,84-7,94 (m, 2H), 8,20 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J=2,3 Hz, 1H).
6-53	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 3,16 (s, 3H), 3,99 (t, J=5,6 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H); 5,75 (s, 1H), 6,51 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,15-7,23 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,84 (dd, J=2,8 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,09-8,20 (m, 1H).
6-54	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,92 (s, 3H), 3,40 (q, J=6,4 Hz, 2H), 3,98 (t, J=5,9 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,59 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 4H), 7,37-7,52 (m, 3H).
6-64	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 3,59 (s, 2H), 5,05-5,12 (m, 2H), 6,39-6,46 (m, 1H), 6,73 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,02-7,23 (m, 4H), 7,27 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,63-7,80 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,46 (s a, 1H).
6-65	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,00-3,60 (s a, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,50 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,27 (dd, J=2,0 Hz y 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=2,0 Hz y 10,2 Hz, 1H), 7,47-7,60 (m, 2H), 7,84 (dd, J=2,7 Hz y 9,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J=2,7 Hz, 1H).
6-69	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 5,21 (s, 2H), 6,55 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,57 (dd, J=1,8 Hz y 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=2,7 Hz y 9,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,3 Hz, 1H).
6-76	RMN <sup>1</sup> H (500 Hz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,57 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,52 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,90 (dd, J=2,7 Hz y 9,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,42 (d, J=2,7 Hz, 1H).
9-01	RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 7,80 (d, 1H, J=2,5 Hz); 7,36 (d, 1H, J=2,5 Hz); 7,33-7,31 (m, 1H); 7,27-7,26 (m, 3H); 7,15 (m, 1H); 7,06 (m, 2H); 6,94 (m, 2H); 5,23 (s, 2H); 3,83 (s, 3H).
9-03	RMN <sup>1</sup> H (300 Hz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,17 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,65 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,42-7,61 (m, 3H), 7,71-7,76 (m, 1H), 8,54 (s, 1H).
9-07	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,26 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,30-7,37 (m, 6H), 7,47 (m, 1H).
9-08	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ) δ 3,77 (s, 3H), 4,37 (d, J=5,8 Hz, 2H), 5,12-5,19 (3H), 7,00 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,35-7,43 (m, 4H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,72-7,76 (m, 1H), 8,07-8,10 (m, 1H).
9-10	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,82 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,32 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,47-7,55 (m, 1H).
9-12	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,08 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,91 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,28-7,37 (m, 5H).
9-13	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,09 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,10 (dd, J=9,8 Hz, J=2,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=8,4 Hz, J=2,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,48 (t, J=8,2 Hz, 1H).

<b>Datos de RMN</b>	
<b>9-14</b>	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,08 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,13 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,48 (t, J=8,2 Hz, 1H).
<b>9-16</b>	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,64 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,93 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,13-7,28 (m, 5H), 7,40-7,46 (m, 1H).
<b>9-17</b>	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 2,65 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,44 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,90 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,23-7,32 (4H).
<b>9-18</b>	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 1H).

## Farmacología

Los compuestos proporcionados en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de mGluR2. Como tales, estos compuestos no parecen unirse al sitio de reconocimiento de glutamato ortostérico, y no activan los mGluR2 por sí mismos. En su lugar, la respuesta de mGluR2 a una concentración de glutamato o agonista de mGluR2 aumenta cuando los compuestos de fórmula (I) están presentes. Se espera que los compuestos de fórmula (I) tengan su efecto en mGluR2 en virtud de su capacidad para potenciar la función del receptor. El comportamiento de los moduladores alostéricos positivos, más particular los descritos por la fórmula (I), en mGluR2 se muestra en el Ejemplo A, que es adecuado para la identificación de tales compuestos.

## Ejemplo A

10 Ensayo de unión de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S

La unión de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S es un ensayo basado en membrana funcional usado para la función del receptor acoplado a la proteína G (GPCR). Este procedimiento está usando un ensayo de unión para evaluar la etapa inicial en la activación de proteína G mediada por receptor en membranas preparadas a partir de células que expresan GPCR recombinante o que usan membranas de área discreta del cerebro de rata. En resumen, el ensayo está midiendo la activación de proteínas G catalizando el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina 5'-trifosfato (GTP) en la subunidad α. Las proteínas G unidas a GTP se disocian en dos subunidades, G<sub>α</sub>-GTP y G<sub>βγ</sub>, que a su vez regulan las enzimas intracelulares y los canales de iones. GTP se hidroliza rápidamente por la subunidad G<sub>α</sub> (GTPasas) y la proteína G se desactiva y está lista para el nuevo ciclo de intercambio de GTP (Harper (1998) Curr Protoc Pharmacol 2,6,1-10, John Wiley & Sons, Inc.). [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S, un análogo no hidrolizado de GTP, se usa para este fin.

Este procedimiento se usa ampliamente para estudiar la activación de receptores de la proteína G en membranas preparadas a partir de tejido cerebral de rata, que incluye receptores mGluR2 (Schaffhauser et al. 2003, Pinkerton et al., 2004). Los receptores mGluR2 se expresan en la corteza del cerebro de rata (Mutel et al. (1998) J. Neurochem. 71:2558-64; Schaffhauser et al. (1998) Mol. Pharmacol. 53:228-33) y se acoplan a la proteína G<sub>αi</sub>, un acoplamiento preferencial para este procedimiento. El estudio de la caracterización farmacológica de la actividad de GTPasa de alta afinidad medida por receptores metabotrópicos de glutamato (Nishi et al. (2000) Br. J. Pharmacol. 130:1664-1670) mostró que la activación de proteínas G en membranas corticales cerebrales de rata está mediada por mGluR del grupo II, y en particular por mGluR2.

Se usó el ensayo de unión de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S usando preparación de membranas corticales de cerebro de rata y se adaptó de Schaffhauser et al. ((2003) Mol. Pharmacol. 4:798-810) para la detección de las propiedades de moduladores alostéricos positivos de los compuestos de la presente invención sobre mGluR2 de rata nativo. Con el fin de eliminar la posible interferencia con mGluR acoplados a la proteína G<sub>αi</sub> del grupo III (mGluR4, mGluR7, mGluR8; mGluR6 no se expresa en la corteza (Laurie et al. (1997) Neuropharmacol. 36:145-52)), se realizó la potenciación de la respuesta a un agonista de mGluR2 selectivo, tal como DCG-IV (Cartmell et al. (1998) Br. J. Pharmacol. 123(3):497-504) o LY379268 (Monn et al. (1999) J. Med. Chem 42:1027-40), por compuestos descritos en la presente invención.

Preparación de membranas. Se diseccionaron cortezas de los cerebros de ratas Sprague-Dawley de 200-300 g (Charles River Laboratories, L'Arbresle, Francia). Los tejidos se homogeneizaron en 6 volúmenes (vol/peso) de 10 % de sacarosa a 4 °C usando un homogeneizador de vidrio-teflón. El homogeneizado se centrifugó a 1250 g durante 10 min, y el sobrenadante se centrifugó a 40.000 g durante 20 min (4 °C). El sedimento se resuspendió en 25 ml de agua usando un disruptor Polytron (Kinematica AG, Lucerna, Suiza) y se centrifugó durante 10 min a 3000 g (4 °C). El sobrenadante se centrifugó a 40.000 g durante 20 min (4 °C). El sobrenadante se desechó y el sedimento se lavó dos veces por resuspensión en 10 volúmenes de HEPES 5 mM-KOH, pH 7,4. El homogeneizado se congeló y se descongeló dos veces y se centrifugó a 40.000 g durante 20 min. El sedimento final se resuspendió en HEPES 5 mM-KOH, pH 7,4, y se guardó a -80 °C antes de su uso. La concentración de proteína se determinó por el método de Bradford (ensayo de proteínas Bio-Rad, Reinach, Suiza) con albúmina de suero bovino como patrón.

Ensayo de unión de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S. La medición de las propiedades de moduladores alostéricos positivos de mGluR2 en membranas corticales de rata se realizó del siguiente modo: se incubaron membranas corticales de rata (1,5 μg) en microplacas de 96 pocillos durante 15 min a 30 °C en tampón de ensayo (HEPES 50 mM a pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, GDP 10 μM, 10 μg/ml de saponina, EGTA 0,2 mM) con concentraciones crecientes de modulador alostérico positivo (de 1 nM a 10 μM) y una concentración mínima de DCG-IV o LY379268, un agonista de mGluR2 selectivo, que se ha determinado en experimentos previos y que se corresponde con la CE<sub>20</sub>, una concentración que da el 20 % de la máxima respuesta del agonista, y está de acuerdo con datos publicados (Pin et al. (1999) Eur. J. Pharmacol. 375:277-294). Asimismo, se probaron las curvas de concentración-respuesta de 10 puntos de un agonista selectivo de mGluR2 tal como DCG-IV o LY379268 en ausencia o en presencia de 3 o 10 μM de modulador alostérico positivo con el fin de detectar un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de concentración-respuesta del agonista (apreciada por una disminución en la CE<sub>50</sub>) y/o un aumento de su eficacia máxima. Después de la adición de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S 0,1 nM para lograr un volumen de reacción total de 200 μl, las microplacas se agitaron durante 1 min y adicionalmente se incubaron a 30 °C durante 30 min. La incubación se detuvo por filtración a vacío

rápida sobre placas de filtración de fibra de vidrio (placas de filtración GF/C de 96 pocillos de Unifilter, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Suiza), microplaca que usa un recolector de células de placa de 96 pocillos (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, EE.UU.). La placa de Unifilter se lavó tres veces con 300 µl de tampón de lavado frío en hielo (HEPES 20 mM a pH 7,4, NaCl 100 mM). Cuando los filtros se secan, se añaden 40 µl de mezcla de centelleo líquida (Microscint 20) a cada pocillo. La cantidad de [<sup>35</sup>S]GTPγS unida a la membrana se mide usando un lector de placas de 96 pocillos (Top-Count, Perkin-Elmer, Downers Grove, EE.UU.). La unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS no específica se determina en presencia de 10 µM de GTP.

Análisis de datos. Las curvas de concentración-respuesta de compuestos representativos de la presente invención en presencia de CE<sub>20</sub> de agonista de mGluR2 se generaron usando el programa Prism Graph-Pad (Graph Pad Software Inc, San Diego, EE.UU.). Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros ( $Y = \text{Pie} + \frac{\text{Cima-Pie}}{1 + 10^{((\log \text{CE}_{50} - X) * \text{Pendiente})}}$ ) que permitió la determinación de valores de CE<sub>50</sub>. Cada curva se realizó usando muestra por triplicado por punto de datos y 10 concentraciones. Las curvas de concentración-respuesta de un agonista de mGluR2 selectivo en ausencia o presencia de compuestos representativos de la presente invención también se generaron usando el programa Prism Graph-Pad (Graph Pad Software Inc, San Diego, EE.UU.). Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros ( $Y = \text{Pie} + \frac{\text{Cima-Pie}}{1 + 10^{((\log \text{CE}_{50} - X) * \text{Pendiente})}}$ ) que permitió la determinación de valores de CE<sub>50</sub> del agonista de mGluR2 selectivo. Cada curva se realizó usando muestra por triplicado por punto de datos y 10 concentraciones.

Los datos representados en la Figura C a continuación representan la capacidad de 10 µM del compuesto 4-16 para aumentar la unión de GTPγ[<sup>35</sup>S] inducida por 50 nM de DCG-IV, un agonista de mGluR2. Dicho compuesto no tiene actividad agonista estadísticamente significativa cuando se prueba en ausencia de DCG-IV 50 nM, en comparación con el valor del tampón (0 % de la respuesta máxima). En su lugar, cuando los compuestos se añaden junto con un agonista de mGluR2 como glutamato o DCG-IV, el efecto medido se potencia significativamente en comparación con el efecto del agonista solo a la misma concentración. Cada gráfico de barras es la media y E.E.M. de puntos de datos por triplicado y es representativo de tres experimentos independientes.

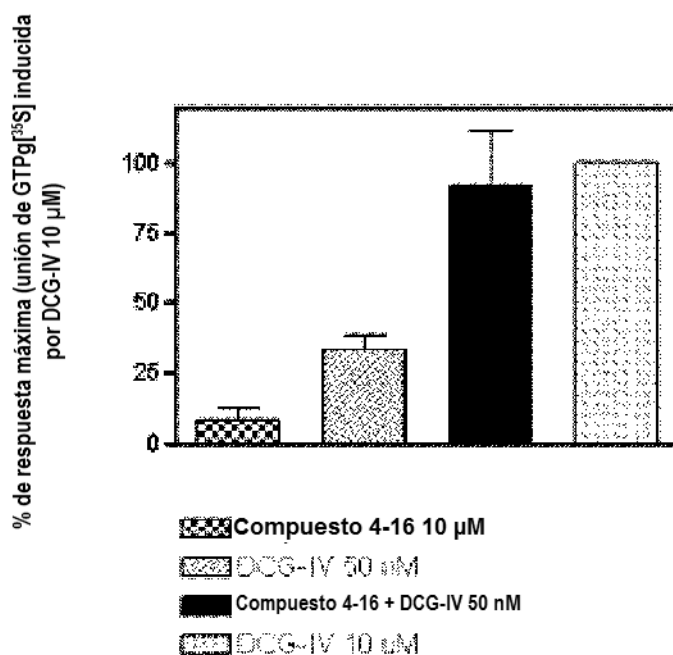


Figura C

La Tabla 19 muestra compuestos representativos de la presente invención que se agruparon en tres clases según su capacidad para desplazar hacia la izquierda la curva de concentración-respuesta de un agonista de mGluR2 selectivo tal como LY379268 y/o para aumentar su máxima eficacia.

Tabla 19: Datos de actividad para compuestos seleccionados

Compuesto nº.	Actividad
9-18	+
9-17	+
2-32	++



Compuesto nº.	Actividad
2-55	++
6-16	++
6-73	++
2-61	++
4-20	+++
4-47	+++
6-65	+++
9-06	+++

(+): desplazamiento hacia la izquierda de la curva de concentración-respuesta de un agonista de mGluR2 [ $< 2$ ]

(++): desplazamiento hacia la izquierda de la curva de concentración-respuesta de un agonista de mGluR2 [2 a 3,5 veces]

(+++): desplazamiento hacia la izquierda de la curva de concentración-respuesta de un agonista de mGluR2 [ $> 3,5$ ]

- 5 Así, se espera que los moduladores alostéricos positivos proporcionados en la presente invención aumenten la eficacia de agonistas de glutamato o de mGluR2 en mGluR2 y, por tanto, se espera que estos moduladores alostéricos positivos sean útiles para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a disfunción de glutamato descritos que van a tratarse en el presente documento y otros que pueden tratarse por tales moduladores alostéricos positivos.

#### 10 Ejemplo B

##### Modelos animales de esquizofrenia

15 Modelo de esquizofrenia por fenciclidina (PCP) Los aumentos inducidos por PCP en la deambulación locomotora son un modelo animal ampliamente aceptado de esquizofrenia. Este modelo se basa en la evidencia de que la fenciclidina induce un síndrome similar a la esquizofrenia en seres humanos que incluye aumento de los comportamientos motores, perturbación de la cognición y alteración de la memoria de trabajo (Steinpreis RE (1996) Behav Br Res. 74:45-55; Abi-Saab et al. (1998) Pharmacopsychiatry, 31:104-109). Además, también se ha mostrado que los fármacos antipsicóticos que son eficaces en el tratamiento de esquizofrenia reducen el efecto de activación locomotora de PCP (Gleason & Shannon (1997) Psychopharmacology, 129:79-84). Estos resultados demuestran que la activación locomotora inducida por PCP es un modelo útil para el cribado de compuestos que pueden ser  
20 útiles en el tratamiento de esquizofrenia.

Modelo de esquizofrenia por anfetamina Los aumentos inducidos por anfetamina en la deambulación locomotora son muy conocidos y se usan ampliamente como modelo de los síntomas positivos de esquizofrenia. Este modelo se basa en la evidencia de que la anfetamina aumenta los comportamientos motores y puede inducir un estado psicótico en seres humanos (Yui et al. (2000) Ann NY Acad Sci 914:1-12). Además, es muy conocido que los aumentos inducidos por anfetamina en la actividad locomotora se bloquean por fármacos antipsicóticos que son eficaces en el tratamiento de esquizofrenia (Arnt (1995) Eur J Pharmacol 283:55-62). Estos resultados demuestran que la activación locomotora inducida por anfetamina es un modelo útil para el cribado de compuestos que pueden ser útiles en el tratamiento de esquizofrenia.

30 Sujetos: Los presentes estudios se realizaron según las políticas de cuidado y uso de animales de Addex Pharmaceuticals y las directrices de la CEE sobre la protección de animales usados para fines experimentales y otros fines científicos (86/609/CEE y revisiones posteriores). Ratonos C57BL6/j macho (20-30 g) de 7 semanas de edad en el momento de la administración se alojaron en grupos en una instalación de temperatura y humedad controlada con un ciclo de 12 horas de luz / oscuridad durante al menos 5 días antes de uso. Los ratones tuvieron acceso a comida y agua a voluntad, excepto durante los experimentos de actividad locomotora.

35 Evaluación de la actividad locomotora (ambulatoria): Se probaron los efectos de los compuestos sobre la activación locomotora inducida por PCP o anfetamina en ratones. La actividad locomotora de ratones se probó en cajas de plástico blancas de 35 cm X 35 cm cuadradas con paredes de 40 cm de altura. La actividad locomotora (deambulaciones) se monitorizó por un sistema de videoseguimiento (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, Francia) que registró los movimientos ambulatorios de los ratones. Los ratones no tenían experiencia con el aparato antes de la prueba. En los días de prueba, se administraron compuestos de prueba (200 mg/kg i.p. (intraperitoneal)) o vehículo inmediatamente antes de la inyección de PCP (5 mg/kg s.c. (sub-cutánea)), anfetamina (3,0 mg/kg s.c.) o de solución salina. Los ratones se colocaron en las cajas locomotoras inmediatamente después de la inyección de PCP, anfetamina o vehículo de solución salina y se midió su actividad locomotora, definida como la distancia recorrida en centímetros (cm) durante 60 minutos.

Administración de compuestos: Los compuestos se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (4 % de volumen final) y a continuación se mezclaron con Labrafil M1944 CS (aceite de hueso de albaricoque - Gattefossé, Saint Priest, Francia) (40 % de volumen final), agua estéril (56 % de volumen final) y Tween 80 (10 µl por 10 ml de disolución) y se administraron en un volumen de 10 ml/kg. Los ratones tratados con compuesto-vehículo recibieron el volumen equivalente de disolución de vehículo i.p. en ausencia de compuesto añadido. Se disolvió clorhidrato de PCP (Sigma, Suiza) en solución salina y se administró a una dosis de 5 mg/kg s.c. en un volumen de 10 ml/kg. Los ratones tratados con PCP-vehículo recibieron un volumen igual de vehículo de solución salina inyectado s.c. Se disolvió sulfato de D-anfetamina (Amino AG, Neuenhof, Suiza) en solución salina y se administró a una dosis de 3,0 mg/kg s.c. en un volumen de 10 ml/kg. Los ratones tratados con D-anfetamina-vehículo recibieron un volumen equivalente de vehículo de solución salina inyectado s.c.

Análisis estadísticos: Se realizaron análisis estadísticos usando el software estadístico GraphPad PRISM (GraphPad, San Diego, CA, EE.UU.). Los datos se analizaron usando pruebas de la t para datos independientes. El nivel de significancia se fijó a  $p < 0,05$ .

Efecto de compuestos sobre la actividad locomotora inducida por PCP en ratones

Los datos de un experimento tal usando un compuesto representativo se muestran a continuación.

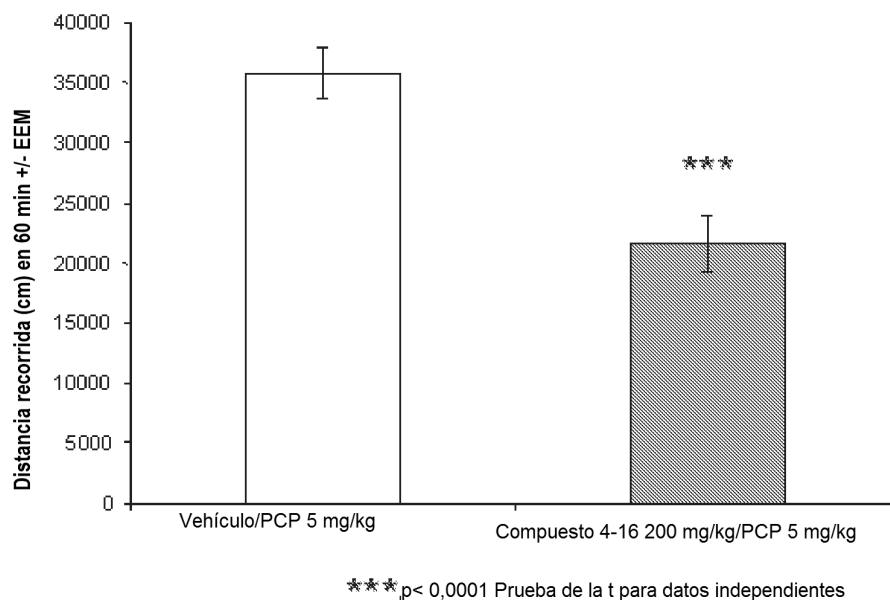
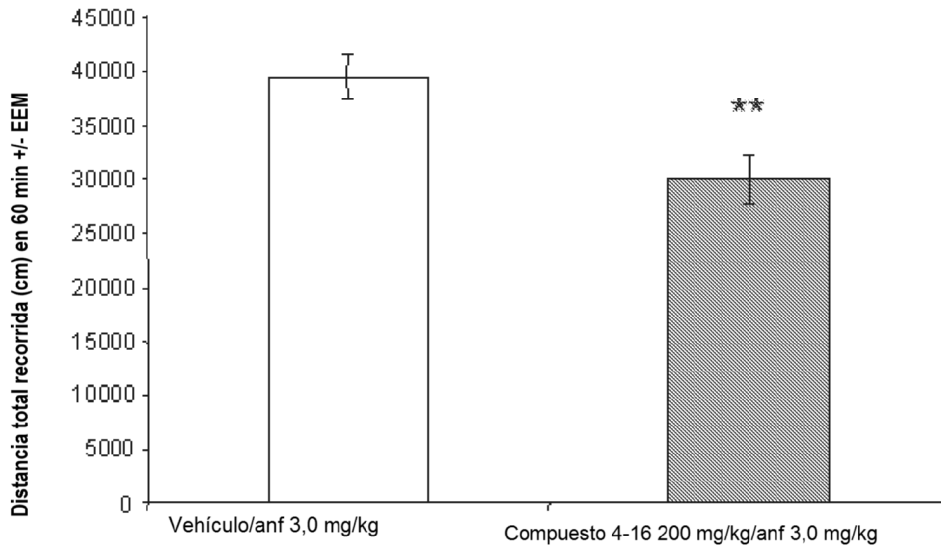


Figura D

Como puede apreciarse en la Figura D, el compuesto representativo atenúo significativamente el aumento en la actividad locomotora inducida por PCP ( $t=4,491$ ,  $df=29$ ,  $n=15$  grupo de veh/PCP;  $n=16$  grupo de compuesto 4-16/PCP). Estos resultados sugieren que los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles en el tratamiento de esquizofrenia.

Efecto de compuestos sobre la actividad locomotora inducida por anfetamina en ratones

Los datos de un experimento tal usando un compuesto representativo se muestran a continuación.



\*\*p < 0,01 Prueba de la t para datos independientes

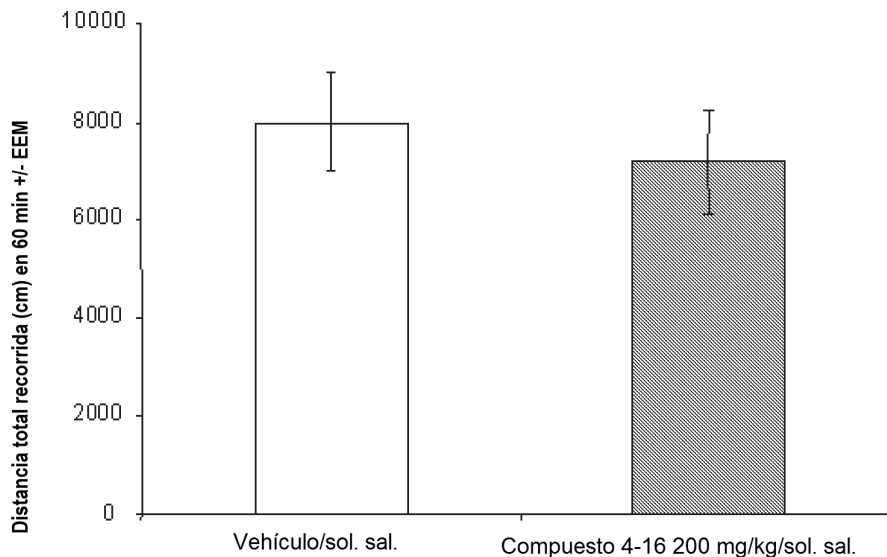
Figura E

Como puede apreciarse en la Figura E, el compuesto representativo atenúo significativamente el aumento en la actividad locomotora inducida por anfetamina ( $t=3,213$ ,  $df=30$ ,  $n=16$  ratones por grupo). Estos resultados sugieren que los compuestos de fórmula I pueden ser útiles en el tratamiento de esquizofrenia.

5

Efecto de compuestos sobre la actividad locomotora exploratoria inicial

El efecto del compuesto 4-16, un compuesto representativo de la presente invención, sobre la actividad locomotora exploratoria (tratada con solución salina) en ratones se muestra a continuación.



$p > 0,05$  n.s.

Figura F

Como puede apreciarse en la Figura F, el compuesto 4-16 no tuvo efecto estadísticamente significativo sobre la actividad locomotora en ratones ( $t=0,5793$ ,  $df=30$ ,  $n=16$  ratones por grupo). Estos resultados demuestran que el compuesto 4-16 no tiene efecto sobre la actividad locomotora exploratoria en ratones con solución salina no

10

habitados. Así, la atenuación por el compuesto 4-16, un compuesto representativo de la presente invención, de la hiperlocomoción inducida por tanto PCP como anfetamina es específica para hiperlocomoción inducida por PCP o anfetamina y no una disminución específica en la actividad locomotora. Estos resultados soportan adicionalmente el potencial de los compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de esquizofrenia.

5 Ejemplos de formulación

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son las siguientes:

1. Comprimidos

Compuesto 4-16	5 a 50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

En este ejemplo, el compuesto 4-16 puede sustituirse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

10 2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para administración por vía oral de manera que cada 1 mililitro contenga 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Inyectable

15 Se prepara una composición parenteral por agitación de 1,5 % en peso de principio activo de la invención en 10 % en volumen de propilenglicol y agua.

4. Pomada

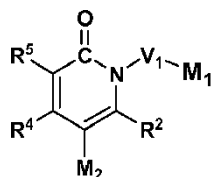
Compuesto 4-16	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo blanco	15 g
Agua	hasta 100 g

En este ejemplo, el compuesto 4-16 puede sustituirse con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

20 Variaciones razonables no deben considerarse una desviación del alcance de la invención. Será obvio que la invención así descrita puede variarse de muchas formas por aquellos expertos en la materia.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (Vb),



(Vb)

5 una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma de *N*-óxido del mismo, en la que:

$V_1$  es -alquilo ( $C_1-C_6$ ), opcionalmente sustituido con uno o más radicales -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, flúor o ciano; y

$M_1$  y  $M_2$  son cada uno independientemente un radical opcionalmente sustituido seleccionado de arilo, tienilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, tionaftilo, indolilo, pirimidinilo, quinolilo, ciclohexilo y ciclopentilo; y

10  $R_2$  es hidrógeno;

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -SH, -NH<sub>2</sub> y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -alquil ( $C_1-C_6$ )-halógeno, -alquinilo ( $C_2-C_6$ ), -alquenilo ( $C_2-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), -alquil ( $C_1-C_6$ )-ciano, -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-halógeno, -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-ciano, -O-alquinilo ( $C_3-C_6$ ), -O-cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), -O-alquenilo ( $C_2-C_6$ ), -O-alquil ( $C_2-C_6$ )-OR<sup>18</sup>, -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-heteroarilo, -O-alquil ( $C_0-C_6$ )-arilo, -alquil ( $C_0-C_6$ )-OR<sup>18</sup>, -cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-heteroarilo, -alquil ( $C_1-C_6$ )-heteroarilo, -alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, -alquil ( $C_1-C_6$ )-halo-OR<sup>18</sup>, -alquinil ( $C_3-C_6$ )-OR<sup>18</sup>, -alquenil ( $C_3-C_6$ )-OR<sup>18</sup>, -alquil ( $C_0-C_6$ )-SR<sup>18</sup>, -O-alquil ( $C_2-C_6$ )-SR<sup>18</sup>, -alquil ( $C_1-C_6$ )-S(=O)R<sup>18</sup>, -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-S(=O)R<sup>18</sup>, -alquil ( $C_0-C_6$ )-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>, -alquil ( $C_0-C_6$ )-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil ( $C_0-C_3$ )-O-alquil ( $C_2-C_6$ )-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil ( $C_0-C_6$ )-S(=O)NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil ( $C_0-C_6$ )-NR<sup>18</sup>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, -alquil ( $C_0-C_3$ )-O-alquil ( $C_1-C_6$ )-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil ( $C_0-C_3$ )-O-alquil ( $C_1-C_6$ )-NR<sup>18</sup>-S(=O)R<sup>19</sup>, -alquil ( $C_0-C_6$ )-C(=O)-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil ( $C_0-C_6$ )-NR<sup>18</sup>C(=O)-R<sup>19</sup>, -alquil ( $C_0-C_3$ )-O-alquil ( $C_1-C_6$ )-C(=O)-NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, -alquil ( $C_0-C_3$ )-O-alquil ( $C_1-C_6$ )-NR<sup>18</sup>C(=O)-R<sup>19</sup>, -alquil ( $C_0-C_6$ )-OC(=O)-R<sup>18</sup>, -alquil ( $C_0-C_6$ )-C(=O)-OR<sup>18</sup>, -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-OC(=O)-R<sup>18</sup>, -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-C(=O)-OR<sup>18</sup>, -alquil ( $C_0-C_6$ )-C(=O)-R<sup>18</sup> y -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-C(=O)-R<sup>18</sup>;

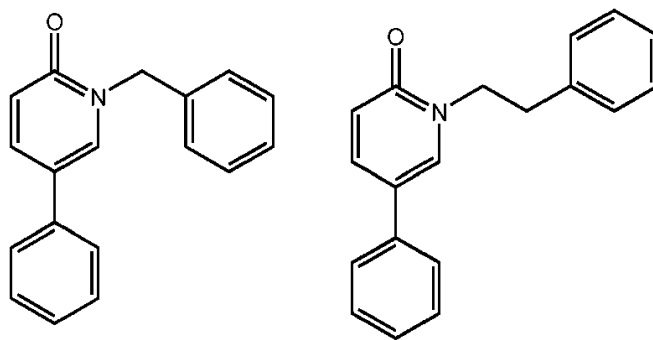
15  $R^{18}$  y  $R^{19}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -alquil ( $C_1-C_6$ )-halógeno, -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -alquil ( $C_1-C_6$ )-ciano, -alquinilo ( $C_2-C_6$ ), -alquenilo ( $C_2-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), -alquil ( $C_4-C_{10}$ )-cicloalquilo, heteroarilo, -alquil ( $C_1-C_6$ )-heteroarilo, arilo, -alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, -alquinil ( $C_2-C_6$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), -alquinil ( $C_2-C_6$ )-heteroarilo, -alquinil ( $C_2-C_6$ )-arilo, -alquenil ( $C_2-C_6$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), -alquenil ( $C_2-C_6$ )-heteroarilo y -alquenil ( $C_2-C_6$ )-arilo; y

20  $R^{18}$  y  $R^{19}$  pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho anillo heterocíclico contiene uno o más átomos independientemente seleccionados de N, O y S;

25 en el que el término "opcionalmente sustituido" se refiere a radicales que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de alquilo ( $C_1-C_6$ ); alquiloxi ( $C_1-C_6$ ); hidroxialquiloxi ( $C_1-C_6$ ); alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ); alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-alquiloxi ( $C_1-C_6$ ); alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-carbonilo; alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-carbonilalquilo ( $C_1-C_6$ ); alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-carboniloxi; alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-carbonilalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); alquil ( $C_1-C_6$ )-carbonilo; alquil ( $C_1-C_6$ )-carbonilalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); alquil ( $C_1-C_6$ )-carboniloxi; alquil ( $C_1-C_6$ )-tieno; alquil ( $C_1-C_6$ )-sulfonilo; sulfonilo heterocíclico, alquil ( $C_1-C_6$ )-sulfonilamino; alquenilo ( $C_1-C_6$ ); arilo; carboxilalquilo ( $C_1-C_6$ ); carbonilalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); halo; hidroxil; hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ); fenilalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); ciano; cianoalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); trifluoroalquilo ( $C_1-C_6$ ); trifluoroalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); amino; aminoalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ ))-amino; mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ )-carbonil)amino; mono- y di(alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-carbonil)amino; mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ )-carbonil)aminoalquilo ( $C_1-C_6$ ); mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ )-sulfonil)aminoalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ ))-aminoalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ )-carbonil)aminoalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ ))-aminocarbonilo; mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ ))-aminocarbonilalquilo ( $C_1-C_6$ ); mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ ))-aminocarbonilalquil ( $C_1-C_6$ ))oxo; mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ ))-aminoalquil ( $C_1-C_6$ )-amino; nitro; trialquil ( $C_1-C_6$ )-sililo; heterocíclico; alquilo ( $C_1-C_6$ ) heterocíclico; y alquiloxi ( $C_1-C_6$ ) heterocíclico;

30 y en el que el término "arilo" se refiere a radicales seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indilo e indenilo;

35 con la condición de que se excluyan los compuestos



2. Un compuesto, según la reivindicación 1, o una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma de N-óxido del mismo, en el que dicho compuesto se selecciona de

- 5 1-bencil-5-(4-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((2,4-Difluorobencil)-5-(4-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((3-Clorobencil)-5-(4-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((3-(Trifluorometil)bencil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona;
- 10 1-((2,4-Difluorobencil)-5-(tiofen-2-il)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(4-clorofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((3-(Trifluorometil)bencil)-5-(4-clorofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((2,4-Difluorobencil)-5-(4-clorofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((2,4-Diclorobencil)-5-(4-metoxifenil)pirimidin-2(1H)-ona;
- 15 1-((3-Clorobencil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona;  
 1-((3-Clorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-fenilpiridin-2(1H)-ona;  
 1-((2,4-Difluorobencil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(3-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;
- 20 1-Bencil-5-(3-clorofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(4-cianofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(3-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2(1H)-ona;
- 25 1-Bencil-5-(naftalen-2-il)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(2-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-m-tolilpiridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(3-cloro-4-isopropoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 4-(1-Bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoato de etilo;
- 30 1-Bencil-5-(2-fluoro-5-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(4-tolil)piridin-2(1H)-ona;

- 1-Bencil-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(4-acetilfenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((2-Fluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Fluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 5 1-((3,4-Diclorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((3-Metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((Benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(4-isobutoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(2-feniletinil)piridin-2(1H)-ona;  
 10 1-Bencil-5-(4-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 3-(((5-(4-Metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo;  
 1-((3-Fluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 15 5-((4-Metoxifenil)-1-(1-feniletinil)piridin-2(1H)-ona;  
 5-((4-Metoxifenil)-1-(piridin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(4-etilfenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 20 1-Bencil-5-(3,4-dimetilfenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(3,4-diclorofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(4-terc-butilfenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(indol-5-il)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(4-propoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 25 1-Bencil-5-(4-(trimetilsilil)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(3,5-difluorofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 N-(4-Fluorobencil)-2-(5-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-metilacetamida;  
 1-(((5-Fluorobenzo[d]oxazol-2-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(4-metoxifenil)-3-metilpiridin-2(1H)-ona;  
 30 1-Bencil-5-(4-metoxifenil)-4-metilpiridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;  
 1-Bencil-5-(4-metoxifenil)-3-nitropiridin-2(1H)-ona;  
 1-((3,4-Difluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-(Trifluorometil)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 35 4-(((5-(4-Metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)benzonitrilo;  
 5-(4-Metoxifenil)-1-(naftalen-2-ilmetil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((3-Fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;

- 1-((3-Cloro-4-fluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-3-(trifluorometil)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((2-Fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((2-Fluoro-4-clorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;
- 5 1-Bencil-5-fenetilpiridin-2(1H)-ona;  
 1-((3-Fluorobencil)-3-cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 5-((4-Metoxifenil)-1-((5-metilisoxazol-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(2,5-difluorofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(3-fluoro-4-metilfenil)piridin-2(1H)-ona;
- 10 1-((4-Clorobencil)-5-(2-etoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(quinolin-3-il)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-tolil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(2-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 3-(4-(1-(4-Clorobencil)-1,6-dihidro-6-oxopiridin-3-il)fenil)propanoato de metilo;
- 15 1-((4-Clorobencil)-5-(4-isobutilfenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-sec-butilfenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-vinilfenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(3-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-acetilfenil)piridin-2(1H)-ona;
- 20 Ácido 3-((4-(1-(4-clorobencil)-1,6-dihidro-6-oxopiridin-3-il)fenil)propanoico;  
 3-(3-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)propanoato de metilo;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(etiltio)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(3-etoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
*N*-(3-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)metanosulfonamida;
- 25 1-((4-Clorobencil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(metoximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-((3-metoximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(metiltio)fenil)piridin-2(1H)-ona;
- 30 1-((4-Clorobencil)-5-(1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((3-Fluorobencil)-5-p-tolilpiridin-2(1H)-ona;  
 5-((4-((2H-Tetrazol-5-il)metil)fenil)-1-(4-clorobencil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(1H-indol-5-il)piridin-2(1H)-ona;
- 35 1-((4-Clorobencil)-5-(4-metoxifenil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona;  
 1-(((6-Cloropiridin-3-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-3-fluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;

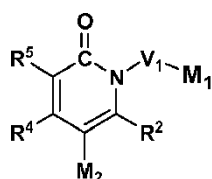


- 1-((3,4-Difluorobencil)-5-(4-(metoximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((3,4-Difluorobencil)-5-(4-acetilfenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((3,4-Difluorobencil)-5-(3-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 5-((4-Metoxifenil)-1-(3-fenilpropil)piridin-2(1H)-ona;  
 5 1-((4-Fluorofenil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 5-((4-Metoxifenil)-1-(4-fenilbutil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-isopropoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 2-(4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)acetato de etilo;  
 10 1-((4-Clorobencil)-5-(4-fluorobencil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-sec-butoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 5-((3-Metoxibencil)-1-(4-clorobencil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-4-metil-5-fenilpiridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-3-fluorobencil)-5-(benzo[d]tiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona;  
 15 1-((3,4-Difluorobencil)-5-(tiofen-2-il)piridin-2(1H)-ona;  
 4-((1-(3,4-Difluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo;  
*N*-(4-(1-(3,4-Difluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)metanosulfonamida;  
 1-((3,4-Difluorobencil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridina-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 20 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-(Trifluorometoxi)bencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((2,4-Difluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((2,3-Difluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona;  
 25 1-((2,4,6-Trifluorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((2-Clorobencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 Clorhidrato de 5-((4-metoxifenil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona;  
 4-((1-(4-Metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzonitrilo;  
 1-((4-Metoxibencil)-5-(4-acetilfenil)piridin-2(1H)-ona;  
 30 Clorhidrato de 5-((4-metoxifenil)-1-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(morfolinosulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 35 1-(((4-Fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-metoxietoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-bromopiridin-2(1H)-ona;

- 1-((4-Clorobencil)-3-(hidroximetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((Benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-5-fenilpiridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 5 2-((4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)acetnitrilo;  
 5-((4-(2H-Tetrazol-5-il)metoxi)fenil)-1-(4-cloro-2-fluorobencil)piridin-2(1H)-ona;  
 Clorhidrato de 1-((4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(3-morfolinopropoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 Carbonato de 4-((1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenilmetilo;  
 10 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-oxopropoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-isobutoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-metoxi-3-metilfenil)piridin-2(1H)-ona;  
 2-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)acetato de metilo;  
 5-((4-(1H-Tetrazol-5-il)fenil)-1-(4-cloro-2-fluorobencil)piridin-2(1H)-ona;  
 15 Clorhidrato de 1-((4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(3-aminofenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-3-fluoro-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)piridin-2(1H)-ona;  
 20 1-((Ciclohexilmetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 N-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)acetamida;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-((2-metiltiazol-4-il)metoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-aminoetoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 25 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-propoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-4-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 N-(3-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)acetamida;  
 30 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(aminometil)fenil)piridin-2(1H)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(3-hidroxifenil)piridin-2(1H)-ona;  
 N-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)bencil)acetamida;  
 N-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)bencil)metanosulfonamida;  
 N-(3-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)bencil)acetamida;  
 35 N-(3-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)bencil)metanosulfonamida;  
 1-((4-Cloro-3-fluorobencil)-5-bromo-4-metilpiridin-2(1H)-ona;  
 5-((4-Metoxifenil)-1-((5-(trifluorometil)furano-2-il)metil)piridin-2(1H)-ona;

- 1-((4-Cloro-3-fluorobencil)-5-bromo-4-metilpiridin-2(1*H*)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 2-((4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)-N-metilacetamida;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(3-aminopropoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 5 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(etoximetil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 N-(2-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)etil)acetamida;  
 N-Acetil-N-(2-(4-[1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]fenoxi)etil)acetamida;  
 N-(2-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)etil)metanosulfonamida;  
 N-(3-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)propil)metanosulfonamida;  
 10 N-Acetil-N-(3-(4-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)propil)acetamida;  
 N-(3-(4-(1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenoxi)propil)acetamida;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(3-amino-4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-morfolinofenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 15 1-((4-Clorobencil)-5-(5-metiltiofen-2-il)piridin-2(1*H*)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(6-morfolinopiridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona;  
 5-((6-Metoxipiridin-3-il)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 1-(4-Clorobencil)-5-(4-(etoximetil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 20 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(benciloximetil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(hidroximetil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoato de metilo;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(3-hidroxi)propil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 25 3-((1-(4-Cloro-2-fluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoniitrilo;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(6-cloropiridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona;  
 N-(5-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida;  
 1-((Ciclopropilmetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 1-((Ciclopentilmetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 30 2-(4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)acetato de metilo;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(quinolin-7-il)piridin-2(1*H*)-ona;  
 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(furano-2-ilmetoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 5-((3-(2*H*-Tetrazol-5-il)fenil)-1-(4-cloro-2-fluorobencil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(2-hidroxi)propan-2-il)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 35 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(isobutoximetil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;  
 1-((4-Clorobencil)-5-(4-((2-morfolino)etoxi)metil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;

- Ácido 2-((4-(1-(4-clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)acético;
- 4-((1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-N,N-dimetilbenzamida;
- 2-((4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-N,N-dimetilacetamida;
- N-(2-(4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benciloxi)etil)acetamida;
- 5 1-((4-Clorobencil)-5-(4-((2-metoxietoxi)metil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 2-((4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-N-metilacetamida;
- 3-((4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-N-metilpropanamida;
- 3-((4-(1-(4-Clorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-N,N-dimetilpropanamida;
- 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(2-hidroxi)propoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 10 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etilamino)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(2-metoxietilamino)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Clorobencil)-5-(4-(propilamino)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Clorobencil)-4-(2-hidroxietil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 15 1-((4-Clorobencil)-5-(4-fluorofenoxi)piridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Clorobencil)-5-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-5-(4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-4-(metoximetil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Clorobencil)-4-(2-metoxietil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 20 1-((4-Clorobencil)-3-cloro-5-fenilpiridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Cloro-2-fluorobencil)-3-metoxi-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- N-(3-(1-(4-Clorobencil)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)acetamida;
- 5-((Fenoximetil)-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona;
- mezcla de isómeros de 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-5-(4-((2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)metoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 25 1-((4-Clorobencil)-3-cloro-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Clorobencil)-5-(4-fluorofenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Etoxibencil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Clorobencil)-5-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona;
- 1-((4-Clorobencil)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)piridin-2(1*H*)-ona.
- 30 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, que existe como isómeros ópticos, en el que dicho compuesto es tanto una mezcla racémica como el isómero individual.
4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que no incluye la condición de la misma y un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 5. Un compuesto según la fórmula general (Vb),



(Vb)

una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma de *N*-óxido del mismo, en la que:

$V_1$  es -alquilo ( $C_1-C_6$ ), opcionalmente sustituido con uno o más radicales - $OCH_3$ , - $OCF_3$ , - $CF_3$ , flúor o ciano; y

- 5  $M_1$  y  $M_2$  son cada uno independientemente un radical opcionalmente sustituido seleccionado de arilo, tienilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, tionaftilo, indolilo, pirimidinilo, quinolilo, ciclohexilo y ciclopentilo; y

$R^2$  es hidrógeno;

- 10  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, - $NO_2$ , - $CF_3$ , -SH, - $NH_2$  y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -alquil ( $C_1-C_6$ )-halógeno, -alquinilo ( $C_2-C_6$ ), -alquenilo ( $C_2-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), -alquil ( $C_1-C_6$ )-ciano, -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-halógeno, -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-ciano, -O-alquinilo ( $C_3-C_6$ ), -O-cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), -O-alquenilo ( $C_2-C_6$ ), -O-alquil ( $C_2-C_6$ )- $OR^{18}$ , -O-alquil ( $C_1-C_6$ )-heteroarilo, -O-alquil ( $C_0-C_6$ )-arilo, -alquil ( $C_0-C_6$ )- $OR^{18}$ , -cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-heteroarilo, -alquil ( $C_1-C_6$ )-heteroarilo, -alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, -alquil ( $C_1-C_6$ )-halo- $OR^{18}$ , -alquil ( $C_3-C_6$ )- $OR^{18}$ , -alquil ( $C_3-C_6$ )- $OR^{18}$ , -alquil ( $C_0-C_6$ )- $SR^{18}$ , -O-alquil ( $C_2-C_6$ )- $SR^{18}$ , -alquil ( $C_1-C_6$ )- $S(=O)R^{18}$ , -O-alquil ( $C_1-C_6$ )- $S(=O)R^{18}$ , -alquil ( $C_0-C_6$ )- $S(=O)R^{18}$ , -O-alquil ( $C_1-C_6$ )- $S(=O)_2R^{18}$ , -alquil ( $C_0-C_6$ )- $NR^{18}R^{19}$ , -alquil ( $C_0-C_3$ )-O-alquil ( $C_2-C_6$ )- $NR^{18}R^{19}$ , -alquil ( $C_0-C_6$ )- $S(=O)NR^{18}R^{19}$ , -alquil ( $C_0-C_6$ )- $NR^{18}$ - $S(=O)_2R^{19}$ , -alquil ( $C_0-C_3$ )-O-alquil ( $C_1-C_6$ )- $S(=O)_2NR^{18}R^{19}$ , -alquil ( $C_0-C_3$ )-O-alquil ( $C_1-C_6$ )- $NR^{18}$ - $S(=O)_2R^{19}$ , -alquil ( $C_0-C_6$ )- $C(=O)-NR^{18}R^{19}$ , -alquil ( $C_0-C_6$ )- $NR^{18}C(=O)-R^{19}$ , -alquil ( $C_0-C_3$ )-O-alquil ( $C_1-C_6$ )- $C(=O)-NR^{18}R^{19}$ , -alquil ( $C_0-C_3$ )-O-alquil ( $C_1-C_6$ )- $NR^{18}C(=O)-R^{19}$ , -alquil ( $C_0-C_6$ )- $OC(=O)-R^{18}$ , -alquil ( $C_0-C_6$ )- $C(=O)-OR^{18}$ , -O-alquil ( $C_1-C_6$ )- $OC(=O)-R^{18}$ , -O-alquil ( $C_1-C_6$ )- $C(=O)-OR^{18}$ , -alquil ( $C_0-C_6$ )- $C(=O)-R^{18}$  y -O-alquil ( $C_1-C_6$ )- $C(=O)-R^{18}$ .

- 15  $R^{18}$  y  $R^{19}$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -alquil ( $C_1-C_6$ )-halógeno, -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -alquil ( $C_1-C_6$ )-ciano, -alquinilo ( $C_2-C_6$ ), -alquenilo ( $C_2-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), -alquil ( $C_4-C_{10}$ )-cicloalquilo, heteroarilo, -alquil ( $C_1-C_6$ )-heteroarilo, arilo, -alquil ( $C_1-C_6$ )-arilo, -alquil ( $C_2-C_6$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), -alquil ( $C_2-C_6$ )-heteroarilo, -alquil ( $C_2-C_6$ )-arilo, -alquil ( $C_2-C_6$ )-cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), -alquil ( $C_2-C_6$ )-heteroarilo y -alquil ( $C_2-C_6$ )-arilo; y

$R^{18}$  y  $R^{19}$  pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en los que dicho anillo heterocíclico contiene uno o más átomos independientemente seleccionados de N, O y S;

- 30 en el que el término "opcionalmente sustituido" se refiere a radicales que llevan adicionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo de alquilo ( $C_1-C_6$ ); alquiloxi ( $C_1-C_6$ ); hidroxialquiloxi ( $C_1-C_6$ ); alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ); alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-alquiloxi ( $C_1-C_6$ ); alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-carbonilo; alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-carbonilalquilo ( $C_1-C_6$ ); alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-carboniloxi; alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-carbonilalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); alquil ( $C_1-C_6$ )-carbonilo; alquil ( $C_1-C_6$ )-carbonilalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); alquil ( $C_1-C_6$ )-carboniloxi; alquil ( $C_1-C_6$ )-tieno; alquil ( $C_1-C_6$ )-sulfonilo; sulfonilo heterocíclico, alquil ( $C_1-C_6$ )-sulfonilamino; alquenilo ( $C_1-C_6$ ); arilo; carboxilalquilo ( $C_1-C_6$ ); carbonilalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); halo; hidroxi; hidroxialquilo ( $C_1-C_6$ ); fenilalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); ciano; cianoalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); trifluoralquilo ( $C_1-C_6$ ); trifluoralquiloxi ( $C_1-C_6$ ); amino; aminoalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ ))-amino; mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ )-carbonil)amino; mono- y di(alquiloxi ( $C_1-C_6$ )-carbonil)amino; mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ )-carbonil)aminoalquilo ( $C_1-C_6$ ); mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ )-sulfonil)aminoalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ ))-aminoalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ )-carbonil)aminoalquiloxi ( $C_1-C_6$ ); mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ ))-aminocarbonilo; mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ ))-aminocarbonilalquilo ( $C_1-C_6$ ); mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ ))-aminocarbonilalquil ( $C_1-C_6$ ))oxo; mono- y di(alquil ( $C_1-C_6$ ))-aminoalquil ( $C_1-C_6$ ))-amino; nitro; trialquil ( $C_1-C_6$ ))-sililo; heterocíclico; alquilo ( $C_1-C_6$ )) heterocíclico; y alquiloxi ( $C_1-C_6$ )) heterocíclico;

- 35 y en el que el término "arilo" se refiere a radicales seleccionados del grupo que consiste en fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indilo e indenilo;

para su uso como un medicamento.

6. Un compuesto o una sal de adición de ácido o de base farmacéuticamente aceptable del mismo, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo o una forma de *N*-óxido del mismo según la reivindicación 2 para su uso como un medicamento.

- 50 7. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6 para su uso en el tratamiento o

prevención de una afección en un mamífero, que incluye un ser humano, el tratamiento o la prevención del cual está afectado o se facilita por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.

- 5 8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6 para su uso en el tratamiento, o prevención, mejora, control o reducción del riesgo de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a disfunción de glutamato en un mamífero, que incluye un ser humano, el tratamiento o la prevención del cual está afectado o se facilita por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos positivos de mGluR2.
- 10 9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 7 u 8, en el que la afección o trastorno es un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo de trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, trastornos de la personalidad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de la alimentación, trastornos del estado de ánimo, migraña, epilepsia o trastornos convulsivos, trastornos de la infancia, trastornos cognitivos, neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia.
- 15 10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de ansiedad seleccionado del grupo de agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno por estrés postraumático y fobia social.
- 20 11. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno psicótico seleccionado del grupo de esquizofrenia, trastorno del pensamiento, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por sustancias.
- 25 12. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo de trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno esquizoide esquizotípico.
- 30 13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con sustancias seleccionado del grupo de consumo excesivo ocasional de alcohol, consumo excesivo habitual de alcohol, abstinencia alcohólica, delirio de abstinencia alcohólica, trastorno psicótico inducido por el alcohol, dependencia de anfetaminas, retirada de anfetaminas, dependencia de cocaína, retirada de cocaína, dependencia de nicotina, retirada de nicotina, dependencia de opioides y retirada de opioides.
- 35 14. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la alimentación seleccionado del grupo de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.
- 40 15. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias.
- 45 16. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el trastorno del sistema nervioso central es migraña.
- 50 17. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el trastorno del sistema nervioso central es epilepsia o un trastorno convulsivo seleccionado del grupo de epilepsia no convulsiva generalizada, epilepsia convulsiva generalizada, estado epiléptico de pequeño mal, estado epiléptico de gran mal, epilepsia parcial con o sin alteración de la consciencia, espasmos infantiles, epilepsia parcial continua y otras formas de epilepsia.
18. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el trastorno de la infancia es trastorno por déficit de atención/hiperactividad.
19. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad del VIH, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia del tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve.
20. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo de ansiedad, esquizofrenia, migraña, depresión y epilepsia.
21. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 20, en el que el modulador alostérico positivo de mGluR2 tiene una DE<sub>50</sub> de aproximadamente 1 µm o menos.
22. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6 en combinación con un agonista ortostérico de mGluR2 para su uso en el tratamiento o prevención de una afección como se cita en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 20, en un mamífero, que incluye un ser humano, el tratamiento o la prevención del cual está afectado o se facilita por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR2.