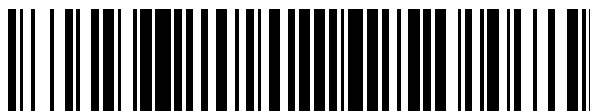


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 484**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82	(2006.01)	C07D 471/08	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)	C07D 451/02	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2013 PCT/JP2013/052111**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO2013115280**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2013 E 13743985 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2810937**

54 Título: **Derivado de piridona**

30 Prioridad:

31.01.2012 JP 2012017971
26.12.2012 US 201261746039 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

OHKI, HITOSHI;
OTA, MASAHIRO;
TAKEUCHI, KOSUKE;
WATANABE, HIDEAKI;
YAMAGUCHI, AKITAKE;
SHIBATA, YOSHIHIRO;
TOMINAGA, YUICHI;
JIMBO, TAKESHI;
KOBAYASHI, KEIJIRO;
KOBAYASHI, KATSUHIRO y
FUKATSU, DAISUKE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 617 484 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

Derivado de piridona

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a derivados de piridona o sales de los mismos, o cristales de los mismos, que tienen actividad inhibitoria de Axl.

Descripción de la técnica relacionada

10 Axl es un receptor tirosina quinasa de la familia de receptores de tirosina quinasa Tyro3-Axl-Mer (TAM), que tiene la proteína específica de gen de detención del crecimiento (Gas6) como un ligando, y se ha identificado inicialmente como un gen transformante en la leucemia mielógena crónica (Documento Distinto de Patente 1).

15 La ruta de señalización Gas6/Axl se ha informado que modula diversas respuestas celulares tales como la supervivencia celular, la división celular, la autofagia, la migración celular, la angiogénesis, la agregación de plaquetas y la diferenciación de los linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK, del inglés *natural killer*) (Documento Distinto de Patente 2) y también se ha informado normalmente que se sobreexpresa en tejidos cancerosos tales como tejidos de cáncer de colon primario (Documento Distinto de Patente 3), cáncer gástrico (Documento Distinto de Patente 4), cáncer esofágico (Documento Distinto de Patente 5), melanoma (Documento Distinto de Patente 6), cáncer de ovario (Documento Distinto de Patente 7), cáncer renal (Documento Distinto de Patente 8), cáncer de endometrio (Documento Distinto de Patente 9) y cáncer de tiroides (Documento Distinto de Patente 10). Se ha demostrado también que la presencia de Axl se relaciona en gran medida al estado de los nodos linfáticos y la fase en el cáncer pulmonar y la expresión de ER en el cáncer de mama (Documento Distinto de Patente 11).

20 Se ha demostrado además que Axl tiene un papel en la inmunidad (Documento Distinto de Patente 12), en la función de las plaquetas (Documento Distinto de Patente 13), en la espermatogénesis (Documento Distinto de Patente 14), en la calcificación vascular (Documento Distinto de Patente 15), en el crecimiento de las células de músculo liso vasculares (CMLV) inducido por trombina (Documento Distinto de Patente 16) y diversas enfermedades renales tales como glomerulonefritis aguda y crónica, nefropatía diabética y rechazo de alonijerto crónico (Documento Distinto de Patente 17). Se espera que los inhibidores de Axl sean útiles no solamente para el tratamiento de cáncer (incluyendo tumores sólidos tales como carcinoma y sarcoma, leucemia y malignidad linfoide) sino también para el tratamiento de muchas enfermedades tales como enfermedades vasculares (incluyendo, pero no limitado a, trombosis, aterosclerosis y restenosis), enfermedades renales (incluyendo, pero no limitado a, glomerulonefritis aguda y crónica, nefropatía diabética y rechazo de trasplante) y enfermedades con angiogénesis caótica significativa (incluyendo, pero no limitado a, retinopatía diabética, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, ateroma, sarcoma de Kaposi y hemangioma).

35 Los compuestos que se ha informado que inhiben Axl incluyen compuestos que tienen una estructura sulfonamida (Documento de Patente 3), compuestos que tienen una estructura pirrolopirimidina (Documento de Patente 4, Documento de Patente 5), compuestos que tienen estructuras piridina y pirazina (Documento de Patente 6), compuestos que tienen una estructura pirazina (Documento de Patente 7), compuestos que tienen una estructura pirazinbencimidazol (Documento de Patente 8), compuestos que tienen una estructura indolinona (Documento de Patente 9), compuestos que tienen estructuras triazolopiridina y triazolopirimidina (Documento de Patente 10), compuestos que tienen una estructura imidazol (Documento de Patente 11), compuestos que tienen una estructura triazol (Documento de Patente 12, Documento de Patente 13, Documento de Patente 14, Documento de Patente 15, Documento de Patente 16, Documento de Patente 17, Documento de Patente 20, Documento de Patente 24, Documento de Patente 25, Documento de Patente 26, Documento de Patente 27, Documento de Patente 28), compuestos que tienen una estructura pirimidinamina (Documento de Patente 18), compuestos que tienen una estructura pirimidina (Documento de Patente 19, Documento Distinto de Patente 18, Documento Distinto de Patente 22), compuestos que tienen una estructura quinoliniloxifenilsulfonamida (Documento de Patente 21), compuestos que tienen una estructura quinolina (Documento de Patente 22, Documento de Patente 30, Documento Distinto de Patente 21), compuestos que tienen una estructura piridina (Documento de Patente 23, Documento Distinto de Patente 19), compuestos que tienen una estructura urea (Documento de Patente 29), compuestos que tienen una estructura de arilamida 2,4-disustituída (Documento Distinto de Patente 20), compuestos que tienen una estructura secosteroidea (Documento Distinto de Patente 23), compuestos que tienen una estructura de piridina bicíclica (Documento de Patente 31, Documento de Patente 32) y compuestos que tienen estructuras aminopirazina y aminopiridina (Documento de Patente 32).

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patentes

- 55 Documento de patente 1: WO 2008/025820
Documento de patente 2: WO 2008/074997

- Documento de patente 3: WO 2008/128072
 Documento de patente 4: Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. n.º 20100204221
 Documento de patente 5: WO 2010/090764
 Documento de patente 6: WO 2009/053737
 5 Documento de patente 7: WO 2009/007390
 Documento de patente 8: WO 2009/024825
 Documento de patente 9: WO 2007/057399
 Documento de patente 10: WO 2009/047514
 Documento de patente 11: WO 2009/058801
 10 Documento de patente 12: WO 2008/083367
 Documento de patente 13: WO 2008/083353
 Documento de patente 14: WO 2010/005879
 Documento de patente 15: WO 2008/083357
 Documento de patente 16: WO 2008/083356
 15 Documento de patente 17: WO 2008/083354
 Documento de patente 18: WO 2008/045978
 Documento de patente 19: WO 2007/070872
 Documento de patente 20: WO 2007/030680
 Documento de patente 21: WO 2011/045084
 20 Documento de patente 22: WO 2009/127417
 Documento de patente 23: WO 2007/066187
 Documento de patente 24: WO 2009/054864
 Documento de patente 25: WO 2010/005876
 Documento de patente 26: WO 2009/054864
 25 Documento de patente 27: Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. n.º 20090111816
 Documento de patente 28: Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. n.º 20100168416
 Documento de patente 29: WO 2009/138799
 Documento de patente 30: Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. n.º 20090274693
 Documento de patente 31: Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. n.º 20100069369
 30 Documento de patente 32: Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. n.º 20070142402
 Documento de patente 33: WO 2012/121939

Documentos Distintos de Patentes

- Documento Distinto de Patente 1: O'Bryan y col., Mol. Cell. Biol., 1991, 11, 5031
 Documento Distinto de Patente 2: Rachel MA Linger y col., Expert Opin. Ther. Targets 2010 14, 1073
 35 Documento Distinto de Patente 3: Craven y col., Int. J. Cancer., 1995, 60, 791
 Documento Distinto de Patente 4: Sawabu y col., Mol. Carcinog., 2007, 46, 155)
 Documento Distinto de Patente 5: Nemoto y col., Pathobiology, 1997, 65, 195
 Documento Distinto de Patente 6: Quong y col., Melanoma Res., 1994, 4, 313
 Documento Distinto de Patente 7: Sun y col., Oncology, 2004, 66, 450
 40 Documento Distinto de Patente 8: Chung y col., DNA Cell Biol., 2003, 22, 533
 Documento Distinto de Patente 9: Sun y col., Ann. Oncol., 2003, 14, 898
 Documento Distinto de Patente 10: Ito y col., Thyroid, 1999, 9, 563 Documento Distinto de Patente 11: Berclaz y
 col., Ann. Oncol., 2001, 12, 819
 Documento Distinto de Patente 12: Lu y col., Science, 2001, 293, 306
 45 Documento Distinto de Patente 13: Angelillo-Scherrer y col., Nat. Med., 2001, 7, 215
 Documento Distinto de Patente 14: Lu y col., Nature, 1999, 398, 723
 Documento Distinto de Patente 15: Son y col., Eur. J. Pharmacol., 2007, 556, 1
 Documento Distinto de Patente 16: Nakano y col., J. Biol. Chem., 1995, 270, 5702
 Documento Distinto de Patente 17: Yanagita y col., J. Clin. Invest., 2002, 110, 239
 50 Documento Distinto de Patente 18: Alexis Mollard y col., Med. Chem. Lett., 2011, 2, 907
 Documento Distinto de Patente 19: Gretchen M. Schroeder y col., J. Med. Chem., 2009, 52, 1251
 Documento Distinto de Patente 20: Carl R. Illig y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 1642
 Documento Distinto de Patente 21: Yi-Xiang Zhang y col., Cancer Res., 2008, 68, 1905
 Documento Distinto de Patente 22: D Mahadevan y col., Oncogene, 2007, 26, 3909
 55 Documento Distinto de Patente 23: Daowan Lai y col., Bioorg. Med. Chem., 2011, 19, 6873

Sumario de la invención

Problemas a solucionarse por la invención

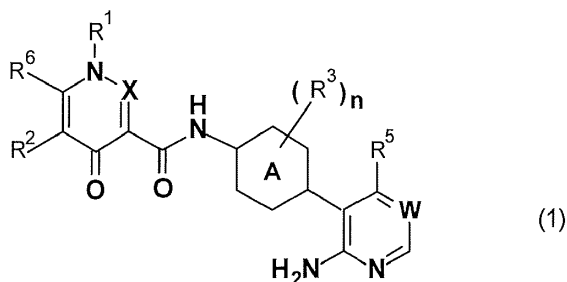
- La presente invención proporciona nuevos compuestos inhibidores de Axl o sales de los mismos, o cristales de los
 mismos. La presente invención también proporciona un agente terapéutico para una enfermedad provocada por la
 60 hiperfunción de Axl, una enfermedad asociada a la hiperfunción de Axl y/o una enfermedad acompañada por la
 hiperfunción de Axl, por ejemplo, un agente anti cáncer, que comprende tales compuestos inhibitorios de Axl o sales
 de los mismos, o cristales de los mismos.

Medios para resolver los problemas

Como resultado de los estudios extensivos, los presentes inventores han descubierto que un compuesto que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula general (1) o una sal del mismo, o un cristal del mismo, tiene alta actividad inhibitoria de Axl. Este descubrimiento ha llevado a completar la presente invención.

5 Específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes puntos [1] a [59].

[1] Un compuesto representado por la fórmula general (1):



en la que en la fórmula (1),

- 10 A representa un grupo fenileno o un grupo heteroarileno de seis miembros, donde el grupo amino unido a A y el heterociclo que contiene nitrógeno están en la posición para uno con respecto al otro,
 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2, o un átomo de hidrógeno, R² representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, un grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, -CONR^AR^B donde cada uno de R^A y R^B representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2, un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2, o un átomo de hidrógeno, R³ es un sustituyente en A donde n representa un número entero de 0 a 4, y cada R³ puede ser idéntico a o diferente entre sí cuando n es dos o más, y representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, un grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alquiltio C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo,
 30 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, -OR^C donde R^C representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, un grupo alquiltio C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno,
 35 R⁶ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1,
 W representa C-R⁴ o un átomo de nitrógeno, donde R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, un grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo heterocicloalquilo, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo cicloalqueno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo heterocicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo heterocicloalqueno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un átomo de halógeno, o un átomo de hidrógeno, y
 X representa CH o un átomo de nitrógeno,
 50 o una sal del mismo,

Grupo 1:

un átomo de halógeno,

- $\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ y $-\text{CONR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ donde cada uno de R^{A} y R^{B} representa independientemente un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R^{A} y R^{B} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y un grupo hidroxilo,
- OR^{C} donde R^{C} representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno,

un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo oxo y un átomo de halógeno,

un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno,

un grupo cicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, y

un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno

Grupo 2: un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno

Grupo 3: un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, un grupo acilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,

$-\text{CONR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ donde cada uno de R^{A} y R^{B} representa independientemente un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R^{A} y R^{B} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y un grupo hidroxilo,

$-\text{OR}^{\text{C}}$ donde R^{C} representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, un átomo de halógeno, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros y un grupo hidroxilo, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, y

un grupo heterocicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2

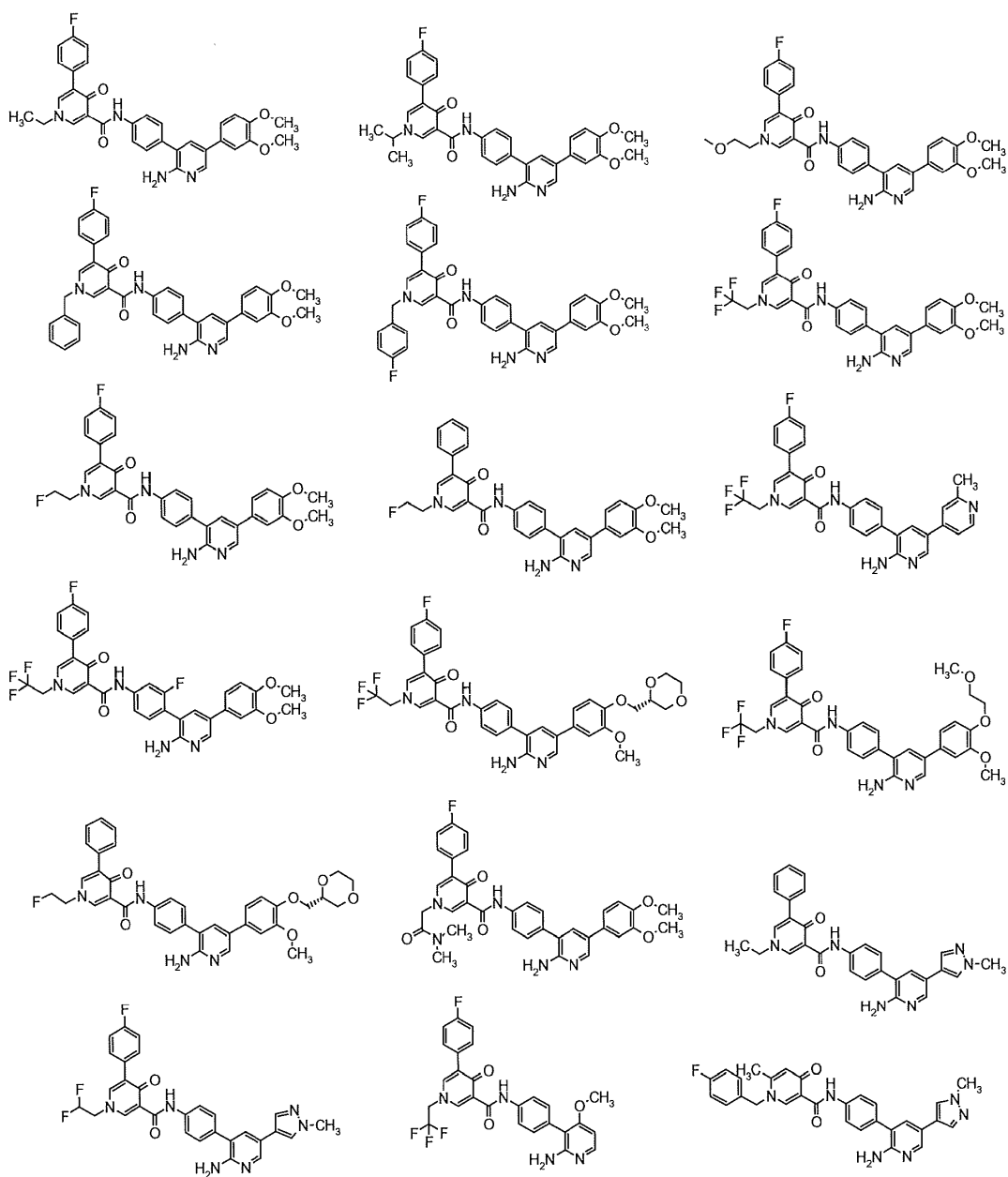
[2] Un compuesto, o sal del mismo, de acuerdo con [1], en el que A es un grupo fenileno.

[3] Un compuesto, o sal del mismo, de acuerdo con [1] o [2], en el que W es C-R^4 .

[4] Un compuesto, o sal del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [3], en el que n es 0.

[5] Un compuesto, o sal del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de los puntos [1] a [4], en el que R^5 es un átomo de hidrógeno.

[6] Un compuesto cualquiera seleccionado entre el siguiente grupo, o una sal de los mismos



- 5 [7] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida, o una sal de la misma.
- [8] Clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.
- 10 [9] Un cristal de clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.
- [10] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 1 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación K α de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- 15 [11] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 2 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación K α de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- [12] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 3 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación K α de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- 20 [13] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 4 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación K α de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- [14] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 5

en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[15] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 6 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[16] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 7 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[17] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 8 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[18] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 9 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[19] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 10 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[20] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 11 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[21] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 12 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[22] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 13 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[23] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 14 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[24] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 15 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[25] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en la figura 16 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[26] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 7,44, 10,00, 13,48, 14,86, 16,10, 19,30, 20,30, 22,62, 23,02, 23,70, 24,54, 25,92 y 28,46 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[27] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 4,32, 9,10, 15,52, 18,32, 18,54, 19,22, 20,54, 20,70, 23,54, 24,14, 25,34 y 27,02 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[28] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 13,86, 15,04, 19,76, 20,58, 22,26, 22,58, 23,82, 24,10, 24,36 y 24,88 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[29] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,34, 7,22, 8,20, 11,68, 14,54, 15,74, 17,54, 23,24, 23,72, 25,12 y 26,16 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[30] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 11,02, 11,86, 15,56, 18,20, 22,12, 24,70, 25,80, 26,04, 26,26 y 28,62 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[31] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 3,58, 4,56, 6,60, 6,72, 7,20, 9,62, 10,28, 13,06 y 24,52 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[32] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 7,78, 8,14, 8,88, 12,54, 15,68, 16,36, 18,76, 19,34, 20,08, 22,36, 24,66, 25,74, 26,70 y 28,02 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[33] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,78, 8,90, 13,66, 14,42, 16,84, 17,56, 19,26, 20,74, 22,42, 24,66, 25,12, 25,60 y 26,96 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[34] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 11,12, 14,82, 18,86, 20,32, 20,66, 21,64, 22,36, 22,68, 23,00, 24,10, 25,26 y 27,00 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[35] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 7,80, 12,18, 12,78, 16,20, 16,82, 19,20, 19,66, 20,20, 21,20, 24,52, 25,68 y 26,78 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[36] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 2,80,

6,86, 7,88, 11,60, 13,68, 14,86, 17,40, 22,40, 23,78 y 25,74 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[37] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,32, 7,98, 10,68, 11,70, 14,84, 16,02, 19,78, 21,76, 23,08, 25,30 y 25,68 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[38] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 8,10, 10,60, 12,06, 14,16, 14,58, 15,60, 18,16, 20,72, 20,94, 22,86, 23,90, 24,32 y 27,14 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[39] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 3,60, 6,22, 9,56, 10,42, 14,04, 14,66, 15,30, 16,40, 19,52, 22,12 y 26,42 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[40] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,46, 7,98, 9,54, 11,00, 14,00, 15,36, 16,56, 22,00, 23,54, 24,00 y 26,56 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[41] Un cristal de acuerdo con el punto [9], que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,64, 6,92, 8,06, 11,32, 14,40, 16,18, 17,04, 21,84, 22,50, 23,82 y 24,28 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[42] Un inhibidor de Axl que comprende un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], o un cristal del mismo.

[43] Una medicina que comprende un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], o un cristal del mismo como un principio activo.

[44] Una medicina para su uso en el tratamiento de una enfermedad provocada por la hiperfunción de la Axl quinasa, una enfermedad asociada a la hiperfunción de la Axl quinasa y/o una enfermedad acompañada de la hiperfunción de la Axl quinasa, que comprende un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], o un cristal del mismo como un principio activo.

[45] Una medicina para su uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, que comprende un compuesto o sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], o un cristal del mismo como un principio activo.

[46] Una medicina para su uso en el tratamiento de cáncer, que comprende un compuesto o sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], o un cristal del mismo como un principio activo.

[47] Una medicina para su uso en la prevención de una metástasis cancerosa, que comprende un compuesto o sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], o un cristal del mismo como un principio activo.

[48] Una medicina para su uso en la superación de la resistencia a fármacos, que comprende un compuesto o sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], o un cristal del mismo como un principio activo.

[49] Una medicina para su uso de acuerdo con [46] o [47], en la que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer renal, carcinoma hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer uterino, cáncer esofágico, carcinoma de células escamosas, leucemia, osteosarcoma, melanoma, glioblastoma, neuroblastoma y cáncer pancreático.

[50] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], o un cristal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Efecto ventajoso de la invención

La presente invención proporciona nuevos derivados de piridona representados por la fórmula (1) anterior que tiene actividad inhibitoria de Axl. Tales compuestos nuevos son útiles como agentes terapéuticos para las enfermedades provocadas por la hiperfunción de Axl, enfermedades asociadas a la hiperfunción de Axl y/o enfermedades acompañadas de la hiperfunción de Axl, por ejemplo, agentes anti cáncer.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 90, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

la figura 2 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 91, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

la figura 3 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 92, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

la figura 4 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 93, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

la figura 5 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 94, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

la figura 6 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 95, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los

valores de los ángulos de difracción 2θ ;

la figura 7 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 96, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

5 la figura 8 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 97, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

la figura 9 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 98, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

10 la figura 10 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 99, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

15 la figura 11 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 100, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

la figura 12 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 101, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

20 la figura 13 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 102, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

la figura 14 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 103, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ;

25 la figura 15 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 104, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ ; y

30 la figura 16 es un diagrama de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el Ejemplo 105, donde el eje vertical representa la intensidad de difracción en conteos por segundo (cps), y el eje horizontal representa los valores de los ángulos de difracción 2θ .

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En la presente invención, Axl se refiere a una proteína codificada por un gen Axl. "Axl" incluye proteínas Axl codificadas por genes Axl de longitud completa o proteínas Axl codificadas por genes Axl mutantes (incluyendo mutantes de delección, mutantes de sustitución o mutantes de adición). En la presente invención, "Axl" se refiere a homólogos derivados de diversas especies animales.

35

En la presente invención, "Axl" se refiere a un agente que inhibe funciones de Axl como una tirosina quinasa

En la presente invención, los términos "tumor" y "cáncer" se usan intercambiamente. En la presente invención, tumor, tumor maligno, cáncer, neoplasma maligno, carcinoma, sarcoma y similares pueden denominarse colectivamente "tumor" o "cáncer".

40

En la presente invención,

Un "grupo alquilo C_1-C_6 " se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de un "grupo alquilo C_1-C_6 " incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo y un grupo terc-butilo.

45 Un "grupo alcoxi C_1-C_6 " se refiere a un grupo alcoxi que tiene un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de un "grupo alcoxi C_1-C_6 " incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi y un grupo butoxi.

Los ejemplos de un "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

50 Un "grupo oxo" se refiere a un grupo representado por "=O" a menos que se indique otra cosa.

Un "grupo cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

55 Un "grupo heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocíclico monovalente saturado e incluye un grupo heterocíclico saturado que tiene un átomo de nitrógeno en el anillo y un grupo heterocíclico saturado que tiene un átomo de oxígeno en el anillo. Los ejemplos de este grupo incluyen grupos monovalentes derivados de pirrolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, azetidina, morfolina, dioxano, oxetano, tetrahidropirano y quinuclidina.

Un "grupo cicloalqueno" incluye el "grupo cicloalquilo" anterior que tiene uno o más enlaces insaturados, tales como dobles enlaces. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo ciclopentenilo y un grupo ciclohexenilo.

5 Un "grupo heterocicloalqueno" incluye el "grupo heterocicloalquilo" anterior que tiene uno o más enlaces insaturados, tales como dobles enlaces. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo tetrahidropiridinilo y un grupo dihidropirranilo.

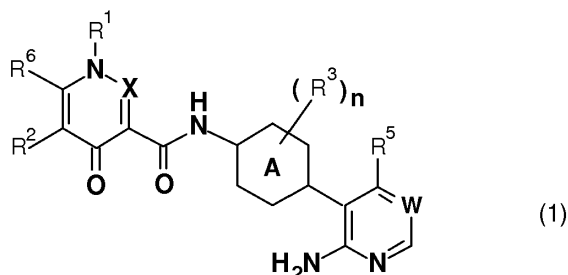
Un "grupo arilo" se refiere a un sustituyente monovalente derivado de un hidrocarburo aromático. Los ejemplos de un grupo arilo incluyen un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo, un grupo fluorenilo, un grupo antranilo y un grupo fenantrenilo.

10 Un "grupo heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático monovalente. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotriazolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo quinolilo, un grupo carbazolilo y un grupo dibenzofuranilo.

15 Un "grupo heteroarileno" se refiere a un grupo heterocíclico aromático divalente. Los ejemplos del grupo incluyen grupos divalentes derivados de piridina, pirimidina, pirazina, piridazina y triazina.

A continuación, se describirá cada sustituyente en la fórmula (1).

En la siguiente fórmula general (1):



20 A representa un grupo fenileno o un grupo heteroarileno de seis miembros. El grupo amino unido al anillo A y el heterociclo que contiene nitrógeno están en la posición para uno con respecto al otro.

Cuando A es un grupo heteroarileno, A es preferiblemente un grupo que contiene un átomo de nitrógeno, y se prefiere particularmente que sea un grupo obtenido a partir de piridina. La posición de un átomo distinto de carbono en el anillo A no se limita particularmente.

A es más preferiblemente un grupo fenileno.

25 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2 anterior, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2 anterior, o un átomo de hidrógeno.

30 Aquí, cuando R¹ es un "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior", el grupo alquilo C₁-C₆ es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo o un grupo isobutilo.

35 Un átomo de halógeno como un sustituyente para el grupo alquilo C₁-C₆ es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo. El grupo alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con una pluralidad de átomos de halógeno idénticos o diferentes, y el número de sustituciones es preferiblemente de 1 a 3, si está sustituido con un átomo o átomos de halógeno.

40 -NR^AR^B y -CONR^AR^B como sustituyentes para el grupo alquilo C₁-C₆ (donde cada uno de R^A y R^B representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo) son preferiblemente un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, más
45 preferiblemente un grupo amino que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆(s), o un grupo carbamoilo que

puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆(s), aún más preferiblemente un grupo amino que puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₃, o un grupo carbamoilo que puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₃, y particularmente preferiblemente un grupo amino, un grupo carbamoilo, un grupo monometilamino, un grupo dimetilamino, un grupo monometilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo monoetilamino, un grupo dietilamino, un grupo metiletilamino, un grupo monoetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo o un grupo metiletilcarbamoilo.

En -OR^C como un sustituyente para el grupo alquilo C₁-C₆ (donde R^C representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno), R^C es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros o un átomo de hidrógeno, y R^C es más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₃, un grupo tetrahidropirano o un átomo de hidrógeno.

El "grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo y un átomo de halógeno" como un sustituyente para el grupo alquilo C₁-C₆ es preferiblemente un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo y un átomo de halógeno, más preferiblemente un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre 1 a 3 átomos de halógeno y grupos hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₃, un grupo oxo y de 1 a 3 átomos de halógeno, y aún más preferiblemente un grupo fenilo sin sustituir o sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un grupo alcoxi C₁-C₃.

El "grupo heteroarilo" en el "grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno" como un sustituyente para el grupo alquilo C₁-C₆ es preferiblemente un grupo heteroarilo que contiene un átomo de nitrógeno. El "grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno" es preferiblemente un grupo piridinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, un grupo pirimidinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, un grupo pirazinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, un grupo piridazinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, o un grupo tiofenilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, y particularmente preferiblemente un grupo piridinilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno. La posición en la que cada grupo heteroarilo se une al grupo alquilo C₁-C₆ no está limitada, pero el grupo piridinilo está unido preferiblemente en la posición 2, el grupo pirimidinilo está unido preferentemente en la posición 2, el grupo pirazinilo está unido preferentemente en la posición 2, el grupo piridazinilo está unido preferentemente en la posición 3, y el grupo tiofenilo está unido preferentemente en la posición 2. El "grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno" como un sustituyente para el grupo alquilo C₁-C₆ es particularmente preferiblemente un grupo piridinilo sin sustituir, un grupo piridinilo sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₃, o un grupo piridinilo sustituido con un átomo de halógeno.

El "grupo cicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno" como un sustituyente para el grupo alquilo C₁-C₆ es preferiblemente un grupo cicloalquilo de tres a siete miembros o un grupo cicloalquilo de tres a siete miembros sustituido con una pluralidad de átomos de halógeno, y más preferiblemente un grupo cicloalquilo de tres a siete miembros sin sustituir.

El "grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno" como un sustituyente para el grupo alquilo C₁-C₆ es preferiblemente un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros sin

sustituir o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo oxo. Aquí, el "grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros" es preferiblemente un grupo tetrahidropirano, un grupo tetrahidrofurano, un grupo pirrolidino, un grupo imidazolidino, un grupo pirazolidino, un grupo piperidino, un grupo morfolino, un grupo dioxano o un grupo oxetano, y más preferiblemente un grupo pirrolidino, un grupo tetrahidropirano o un grupo dioxano. La posición en la que cada grupo heterocicloalquilo está unido al grupo alquilo C₁-C₆ no está limitada, pero el grupo dioxano está unido preferentemente en la posición 2, el grupo tetrahidrofurano está unido preferentemente en la posición 2, y el grupo pirrolidino está unido preferentemente en la posición 2.

Cuando R¹ es un "grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2 anterior", el "grupo arilo" es preferiblemente un grupo fenilo. El sustituyente para el grupo fenilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro. Cuando R¹ es un "grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2 anterior", el "grupo heteroarilo" es preferiblemente un grupo heteroarilo que contiene un átomo de nitrógeno, más preferiblemente un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo o un grupo pirazinilo, y particularmente preferiblemente un grupo piridinilo. El sustituyente para el grupo heteroarilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

R¹ es particularmente preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo metoxietilo, un grupo etoxietilo, un grupo bencilo, o un grupo bencilo que tiene un anillo benceno sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno. Aquí, el átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor.

R² representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior, un grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, -CONR^AR^B (donde cada uno de R^A y R^B representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R^A y R^B, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo), un grupo cicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2 anterior, un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2 anterior, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2 anterior, o un átomo de hidrógeno.

Cuando R² es un "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior", los ejemplos preferidos del mismo son iguales que los del "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior" en el R¹ anterior. Cuando R² es un "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior", es más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir.

Cuando R² es un "grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo", es preferiblemente un grupo alcoxi C₁-C₆ sin sustituir, y más preferiblemente un grupo metoxi o un grupo etoxi.

Cuando R² es "-CONR^AR^B (donde cada uno de R^A y R^B representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo)", se prefiere que R^A y R^B sean cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir o un átomo de hidrógeno, o R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de tres a seis miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo. Aquí, el "grupo heterocicloalquilo de tres a seis miembros" es preferiblemente un grupo pirrolidino, un grupo morfolino o un grupo azetidino.

Cuando R² es un "grupo cicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2 anterior", el "grupo cicloalquilo" es preferiblemente un grupo ciclopropilo o un grupo ciclohexilo. Aquí, R² es preferiblemente un grupo ciclohexilo sin sustituir.

Cuando R² es un "grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2 anterior", los sustituyentes para el grupo fenilo son preferiblemente 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

Cuando R² es un "grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2 anterior", el "grupo heteroarilo" es preferiblemente un grupo piridinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo piridazinilo, un grupo tiofenilo, un grupo furanilo o un grupo oxadiazolilo, y más preferiblemente un grupo piridinilo, un grupo tiofenilo o un grupo oxadiazolilo. Los sustituyentes para el grupo heteroarilo son preferiblemente

de 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆, un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

5 R² es preferiblemente un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y un átomo de halógeno, un grupo fenilo sin sustituir, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo metoxi. Es más preferiblemente un grupo fenilo sin sustituir o un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

10 R³ es un sustituyente en A (donde n representa un número entero de 0 a 4, y cada R³ puede ser idéntico a o diferente entre sí cuando n es dos o más), y representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, un grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alquiltio C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo.

15 Cuando R³ es un "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior", los ejemplos preferidos del mismo son iguales que los del "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior" en el R¹ anterior. Cuando R³ es un "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior", es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, átomos de cloro, átomos de bromo o grupos hidroxilo, y más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir.

20 Cuando R³ es un "grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo", es preferiblemente un grupo alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, átomos de cloro, átomos de bromo o grupos hidroxilo, y más preferiblemente un grupo alcoxi C₁-C₃ sin sustituir.

25 Cuando R³ es un "grupo alquiltio C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo", es preferiblemente un grupo alquiltio C₁-C₃ que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, átomos de cloro, átomos de bromo o grupos hidroxilo, y más preferiblemente un grupo alquiltio C₁-C₃ sin sustituir.

Cuando R³ es un "átomo de halógeno", es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

30 En R³, n es preferiblemente 0 a 3, n es más preferiblemente 0 o 1, y n es aún más preferiblemente 0. Cuando n es 1 a 3. R³ es aún más preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alcoxi C₁-C₆.

35 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, -OR^C (donde R^C representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno), un grupo alquiltio C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno.

40 Cuando R⁵ es un "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior", los ejemplos preferidos del mismo son iguales que los del "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior" en el R¹ anterior. Es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir.

45 Cuando R⁵ es "-OR^C (donde R^C representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno)", es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ sin sustituir o un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y más preferiblemente un grupo alcoxi C₁-C₆ sin sustituir.

50 Cuando R⁵ es un "grupo alquiltio C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo", es preferiblemente un grupo alquiltio C₁-C₆ sin sustituir.

R⁵ es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno, y más preferiblemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi o un átomo de hidrógeno.

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1.

5 Cuando R⁶ es un "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior", los ejemplos preferidos del mismo son iguales que los del "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior" en el R¹ anterior. Es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir.

R⁶ es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ o un átomo de hidrógeno, y más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo o un átomo de hidrógeno.

10 W representa C-R⁴ o un átomo de nitrógeno, donde R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior, un grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo heterocicloalquilo, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3 anterior, un grupo cicloalqueno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo heterocicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo heterocicloalqueno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un átomo de halógeno, o un átomo de hidrógeno.

15 Cuando R⁴ es un "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior", los ejemplos preferidos del mismo son iguales que los del "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior" en el R¹ anterior. Es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir.

20 Cuando R⁴ es un "grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo heterocicloalquilo, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo", es preferiblemente un grupo alcoxi C₁-C₆ sin sustituir o un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y más preferiblemente un grupo alcoxi C₁-C₆ sin sustituir.

25 Cuando R⁴ es un "grupo cicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3 anterior", el "grupo cicloalquilo" es preferiblemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo. Cuando R⁴ es un "grupo cicloalqueno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3 anterior", el "grupo cicloalqueno" es preferiblemente un grupo ciclopentenilo o un grupo ciclohexenilo. Cuando R⁴ es un "grupo heterocicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3 anterior", el "grupo heterocicloalquilo" es preferiblemente un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un grupo piperazino o un grupo morfolino. Cuando R⁴ es un "grupo heterocicloalqueno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3 anterior", el "grupo heterocicloalqueno" es preferiblemente un grupo tetrahidropiridino o un grupo dihidropirano. Cuando R⁴ es un "grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3 anterior", el grupo arilo es preferiblemente un grupo fenilo. Cuando R⁴ es un "grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3 anterior", el "grupo heteroarilo" es preferiblemente un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidino, un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo furanilo, un grupo oxazolilo o un grupo triazolilo.

30 El número de sustituyentes para tal grupo cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo o heteroarilo es preferiblemente de 0 a 3.

35 Cuando el sustituyente para tal grupo cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo o heteroarilo es un "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior", los ejemplos preferidos del mismo son iguales que los del "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1 anterior" en el R¹ anterior. Un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido por -OR^C (donde R^C representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente es más preferente, y un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo heterocicloalquilo sin sustituir o un grupo alcoxi C₁-C₆, o un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir se prefiere adicionalmente.

40 Cuando el sustituyente para tal grupo cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo o heteroarilo es un "grupo alquilo C₁-C₆", es preferiblemente un grupo acetilo. Cuando el sustituyente es un "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo", es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir. Cuando el sustituyente es "-CONR^AR^B" (donde cada uno de R^A y R^B representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un

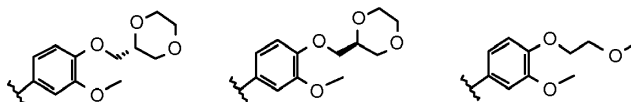
5 grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo)", se prefiere que R^A y R^B sea cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir o un átomo de hidrógeno, o R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de tres a seis miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo. Aquí, el "grupo heterocicloalquilo de tres a seis miembros" es preferiblemente un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolino, un grupo azetidino o un grupo piperidinilo.

10 Cuando el sustituyente para tal grupo cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo o heteroarilo es "-OR^C" (donde R^C representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros y un grupo hidroxilo, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno)", "R^C" es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, y más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con a grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros. Aquí, el grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros es preferiblemente un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidropirranilo, un grupo dioxanilo o un grupo tetrahidrofuranilo. "R^C" es particularmente preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metilo sustituido con un grupo dioxanilo, o un grupo etilo sustituido con un grupo metoxi.

20 Cuando el sustituyente para tal grupo cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, arilo o heteroarilo es un "grupo heterocicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2", es preferiblemente un grupo heterocicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, y más preferiblemente un grupo heterocicloalquilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, un átomo de halógeno o un grupo oxo, o un heterocicloalquilo sin sustituir.

25 Cuando R⁴ es un "átomo de halógeno", es preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

30 R⁴ es preferiblemente un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 grupos alcoxi C₁-C₆, un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno de cinco o seis miembros sustituido con 1 a 3 grupos alquilo C₁-C₆, o un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas.

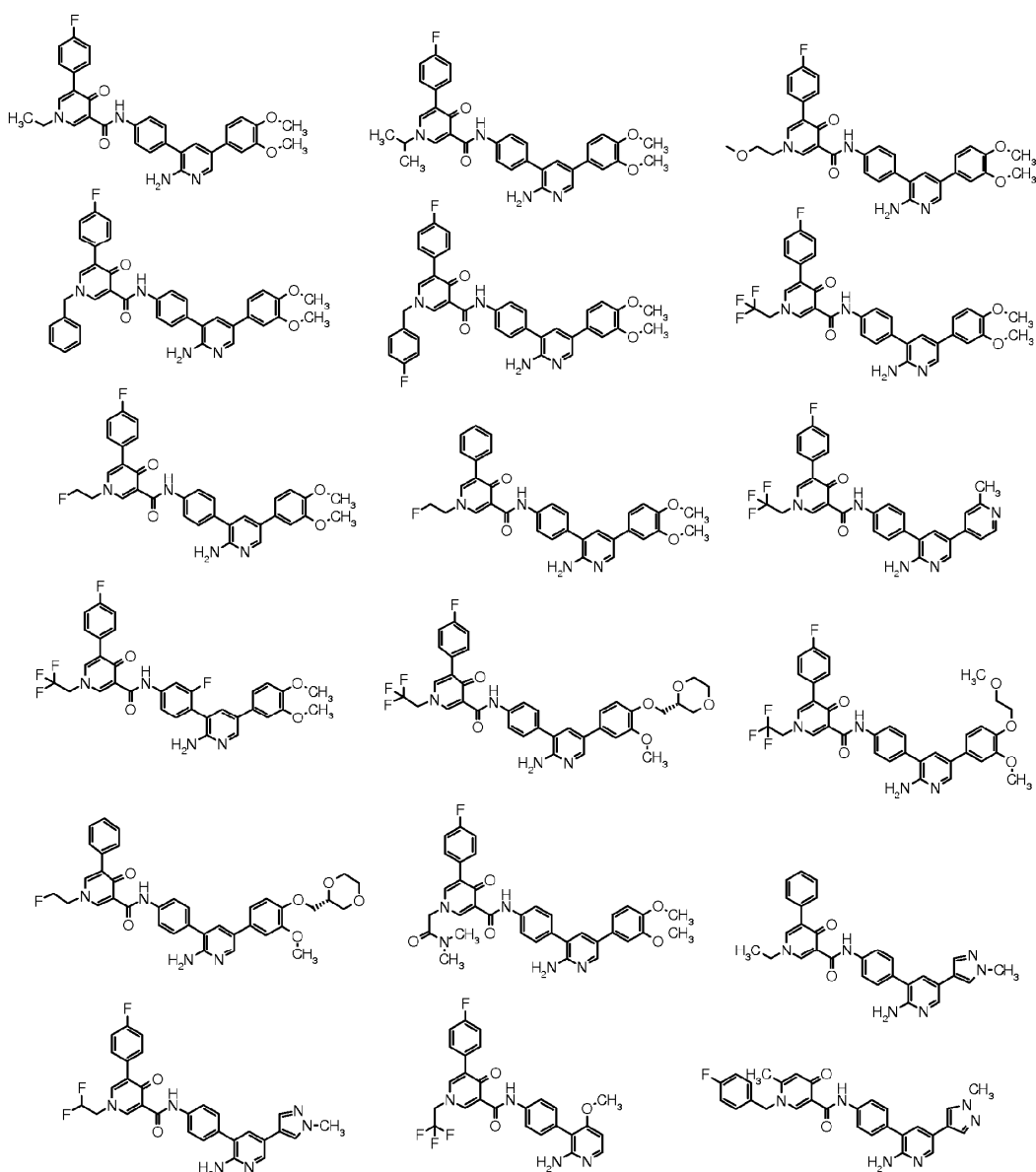


Aquí, el grupo heteroarilo que contiene nitrógeno es preferiblemente un grupo piridilo o un grupo pirazolilo.

W es preferiblemente C-R⁴.

X representa CH o un átomo de nitrógeno y es preferiblemente CH.

35 Además, el compuesto representado por la fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención es preferiblemente un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo.



Los compuestos representados por la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención pueden existir como estereoisómeros, o isómeros ópticos derivados de átomos de carbono asimétricos. Tales estereoisómeros e isómeros ópticos y mezclas de los mismos se incluyen todos por la presente invención.

- 5 Cuando los compuestos representados por la fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención tienen un grupo básico tal como un grupo amino, pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables según se desee. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de ácido hidrohálico, tales como clorhidratos y yodhidratos; sales de ácidos inorgánicos, tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; alcanosulfonatos inferiores, tales como metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos y etanosulfonatos; arilsulfonatos, tales como benzenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; sales de ácidos orgánicos, tales como formiatos, acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos y maleatos; y sales de aminoácidos, tales como ornitatos, glutamatos y aspartatos. Se prefieren sales de ácido hidrohálico y sales de ácidos orgánicos.
- 10

- 15 Cuando los compuestos representados por la fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención tienen un grupo ácido, tal como un grupo carboxi, pueden formarse generalmente sales de adición de bases. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales sódicas, sales potásicas y sales de litio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales inorgánicas, tales como sales de amonio; y sales de amina orgánica, tales como sales dibencilamina, sales morfolina, sales de alquil éster fenilglicina, sales etilendiamina, sales N-metilglucamina, sales dietilamina, sales trietilamina, sales ciclohexilamina, sales dicitclohexilamina, sales N,N'-dibenciletilendiamina, sales dietanolamina, sales N-bencil-N-(2-feniletotoxi)amina, sales piperazina, sales tetrametilamonio y sales tris(hidroximetil)aminometano.
- 20

Los compuestos representados por la fórmula general (1), o sales de los mismos, de acuerdo con la presente invención también pueden existir como formas libres o solvatos. También pueden existir como solvatos debido a la absorción de la humedad del aire, por ejemplo. Los solvatos no se limitan particularmente, pero se prefieren específicamente hidratos (tal como monohidratos o dihidratos) y etanolatos farmacéuticamente aceptables. Cuando están presentes átomos de nitrógeno en los compuestos de la invención representados por la fórmula general (1), pueden formarse N-óxidos. Estos solvatos y N-óxidos también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos representados por la fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención pueden existir como diversos isómeros geométricos, tales como isómeros cis y trans, tautómeros, o isómeros ópticos, tales como isómeros d e l, dependiendo de los tipos y combinaciones de los sustituyentes. Los compuestos de la presente invención incluyen todos estos isómeros y estereoisómeros, y mezclas de cualquier proporción de estos isómeros y estereoisómeros, a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos representados por la fórmula general (1) de acuerdo con la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen los compuestos. Los ejemplos de isótopos atómicos incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) y carbono-14 (^{14}C). Estos compuestos son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, reactivos de investigación, tales como reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, tales como agentes de formación de imágenes *in vivo*. Todas las variantes isotópicas de los compuestos representados por la fórmula general (1), ya sean radiactivos o no, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos que se convierten en los compuestos (1) que son principios activos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención por reacciones con una enzima, ácido gástrico o similar en condiciones fisiológicas *in vivo*, específicamente, "compuestos profármacos farmacéuticamente aceptables" que se oxidan enzimáticamente, se reducen o se hidrolizan y, por lo tanto, se convierten en los compuestos (1), o se hidrolizan por ácido gástrico o similar y, por lo tanto, se convierten en los compuestos (1), por ejemplo, también se desvelan pero no forman parte de la presente invención.

Los ejemplos de los profármacos de los compuestos (1) en los que un grupo amino está presente incluyen compuestos en los que el grupo amino se acila, se alquila o se fosforila (por ejemplo, compuestos en los que el grupo amino se eicosanoíla, alaníla, se pentilaminocarboníla, se (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarboníla, se tetrahidrofuranoíla, se pirrolidilmetíla, se pivaloiloximetíla o se terc-butíla). Los ejemplos de los profármacos de los compuestos (1) en los que un grupo hidroxilo está presente incluyen compuestos en los que el grupo hidroxilo se acila, se alquila, se fosforila o se bora (por ejemplo, compuestos en los que el grupo hidroxilo se acetíla, se palmitoíla, se propanoíla, se pivaloíla, se succiníla, se fumaríla, se alaníla o se dimetilaminometilcarboníla). Los ejemplos de los profármacos de los compuestos (1) en los que un grupo carboxi está presente incluyen compuestos en los que el grupo carboxi se esterifica o se amida (por ejemplo, compuestos en los que el grupo carboxi se etil esterifica, se fenil esterifica, se carboximetil esterifica, se dimetilaminometil esterifica, se pivaloiloximetil esterifica, se etoxicarboniloetil esterifica, se amida o se metilamida).

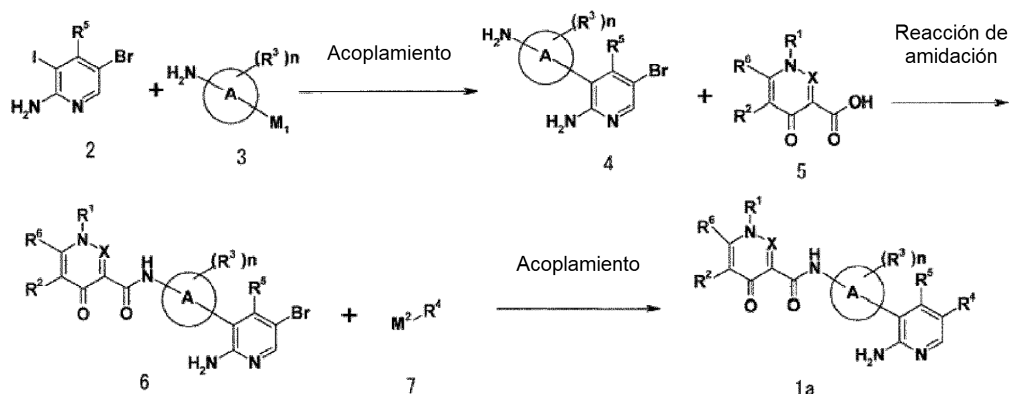
Los profármacos de los compuestos de la presente invención pueden producirse a partir de los compuestos (1) mediante métodos conocidos. Los profármacos de los compuestos de la presente invención también incluyen aquellos convertidos en los compuestos (1) en condiciones fisiológicas como se describe en "Iyakuhiin No Kaihatsu" [Development of Pharmaceuticals], Vol. 7, Bunshi Sekkei [Molecular Design], Hirokawa Shoten, 1990, págs. 163-198.

Después, se describirán procedimientos de producción representativos para los compuestos representados por la fórmula general (1). Los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante diversos procedimientos de producción. Los procedimientos de producción ilustrados a continuación son simplemente ejemplos, y la presente invención no debe interpretarse como limitante a los mismos. Las reacciones pueden realizarse con sustituyentes protegidos por los grupos protectores apropiados según sea necesario, y el tipo del grupo protector no se limita particularmente.

[En las fórmulas, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^A, R^B, W y X son como se ha descrito anteriormente, M¹ a M⁴ representan cada uno un ácido borónico o boronato éster, un alquilestaño o similares, y L¹ a L³ representan cada uno un átomo de halógeno o similares].

El Compuesto 1a ilustrado a continuación, que es un compuesto representado por la fórmula (1), puede producirse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, por ejemplo.

[Procedimiento de producción 1]



(1) Conversión del Compuesto 2 en el Compuesto 4

5 El Compuesto 2 se convierte en el Compuesto 4 mediante una reacción de acoplamiento del Compuesto 2 con un compuesto que tiene una estructura parcial que contiene A (tal como el Compuesto 3) usando una técnica química orgánica conocida.

10 La reacción se realiza añadiendo al Compuesto 2 una base orgánica o inorgánica (tal como carbonato sódico, carbonato potásico, fosfato tripotásico o diisopropiletilamina), un ligando (tal como trifenilfosfina) y un aditivo promotor de la reacción conocido (tal como, cloruro de litio o yoduro de cobre) según sea necesario, en presencia de un derivado de ácido organoborónico, organoestaño, organocinc u organomagnesio apropiado o similares (tal como el Compuesto 3) y un catalizador de metal de transición apropiado (tal como un compuesto de paladio).

15 La reacción de acoplamiento anterior se realiza usando un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano o agua) o un disolvente mixto del mismo a una temperatura de la reacción de preferiblemente 0 °C a 300 °C, y más preferiblemente de temperatura ambiente a 200 °C (la temperatura óptima es de 80 °C a 100 °C). La reacción anterior también puede realizarse por tratamiento en un tubo cerrado herméticamente o por irradiación de microondas. El ácido organoborónico o similares, y la base se usan preferiblemente en una cantidad de uno a un exceso de equivalentes molares, respectivamente, y el ácido organoborónico, o similares, se usa más preferiblemente en una cantidad de 1 a 1,5 equivalentes molares, y la base se usa más preferiblemente en una cantidad de 1 a 5 equivalentes molares, en base al Compuesto 2. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 60 horas, y más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

(2) Conversión del Compuesto 4 en el Compuesto 6

25 El Compuesto 4 se convierte en el Compuesto 6 mediante una reacción de amidación del Compuesto 4 usando una técnica química orgánica conocida. La reacción se realiza mediante reacción con un ácido carboxílico sintetizado por separado, Compuesto 5, en un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como benceno, tolueno, éter dietílico, diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida) o un disolvente mixto del mismo de -30 °C al punto de ebullición del disolvente usado para la reacción, y preferiblemente de 0 °C a 50 °C, en presencia de un agente de condensación apropiado, tal como N,N-diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, cianofosfato de dietilo, hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoaminoxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU) o hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU).

35 El agente de condensación puede usarse en una cantidad de exceso de equivalentes molares, y preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, en base al Compuesto 4. La reacción también puede realizarse con la adición de una base (tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o 4-dimetilaminopiridina), según se requiera. La base puede usarse en una cantidad catalítica o en una cantidad en exceso.

El tiempo de reacción es preferiblemente de 10 minutos a 72 horas, y más preferiblemente 30 minutos a 24 horas. La reacción se realiza usando un aditivo promotor de reacción conocido (tal como 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol), según se requiera. El aditivo promotor de reacción puede usarse en una cantidad catalítica a una cantidad en exceso.

40 La reacción también puede realizarse haciendo reaccionar el Compuesto 4 con un haluro de ácido carboxílico derivado del ácido carboxílico, Compuesto 5, en un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como benceno, tolueno, éter dietílico, diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida) o un disolvente

mixto del mismo de -30 °C al punto de ebullición del disolvente usado para la reacción, y preferiblemente de 0 °C a 100 °C, en presencia de una base apropiada (tal como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina o 4-dimetilaminopiridina). La base puede usarse en una cantidad catalítica o en una cantidad en exceso.

El tiempo de reacción es preferiblemente de 10 minutos a 72 horas, y más preferiblemente 30 minutos a 24 horas.

- 5 Como alternativa, la reacción puede realizarse haciendo reaccionar el Compuesto 4 con el ácido carboxílico Compuesto 5 en un disolvente ácido (tal como ácido polifosfórico) de 0 °C al punto de ebullición del disolvente usado para la reacción, y preferiblemente de 10 °C a 120 °C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 10 minutos a 72 horas, y más preferiblemente 30 minutos a 24 horas.

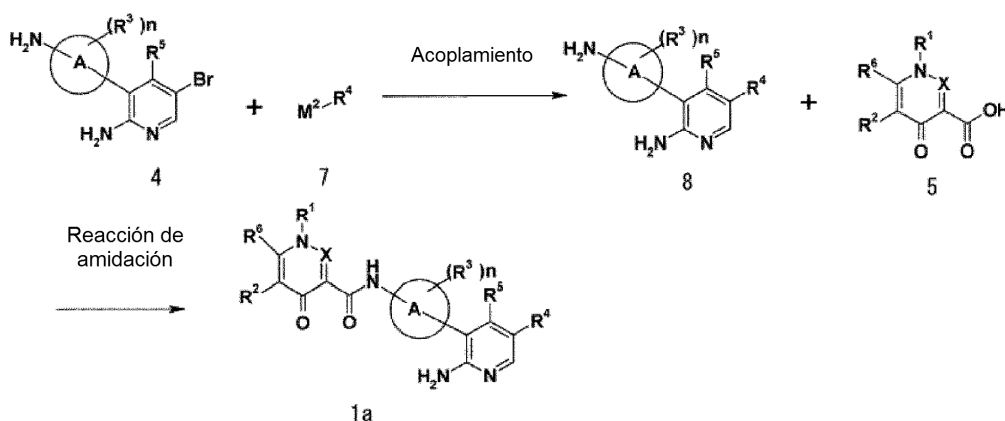
(3) Conversión del Compuesto 6 en el Compuesto 1a

- 10 El Compuesto 6 se convierte en el Compuesto 1a por una reacción de acoplamiento del Compuesto 6 con un compuesto que tiene una estructura parcial que contiene R⁴ (tal como el Compuesto 7) usando una técnica química orgánica conocida. Puede aplicarse una reacción de acoplamiento común similar a la reacción de acoplamiento descrita en (1).

- 15 Por ejemplo, la reacción se realiza añadiendo al Compuesto 6 una base orgánica o inorgánica (tal como carbonato sódico, carbonato potásico, fosfato tripotásico o diisopropilamina), un ligando (tal como trifenilfosfina) y un aditivo promotor de la reacción conocido (tal como, cloruro de litio o yoduro de cobre) según sea necesario, en presencia de un derivado de ácido organoborónico, organoestaño, organocinc u organomagnesio apropiado o similares (tal como el Compuesto 7) y un catalizador de metal de transición apropiado (tal como un compuesto de paladio).

- 20 La reacción de acoplamiento anterior se realiza usando un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano o agua) o un disolvente mixto del mismo a una temperatura de la reacción de preferiblemente 0 °C a 300 °C, y más preferiblemente de temperatura ambiente a 200 °C (la temperatura óptima es de 80 °C a 120 °C). La reacción anterior también puede realizarse por tratamiento en un tubo cerrado herméticamente o por irradiación de microondas. El ácido organoborónico o similares, y la base puede usarse en una cantidad de uno a un exceso de equivalentes molares, y preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, en base al Compuesto 6, respectivamente. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 60 horas, y más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

[Procedimiento de producción 2]



- 30 El Compuesto 1a también puede obtenerse realizando la reacción de amidación (2) y la reacción de acoplamiento (3) en el orden inverso para el Compuesto 4 del Procedimiento de producción 1 anterior.

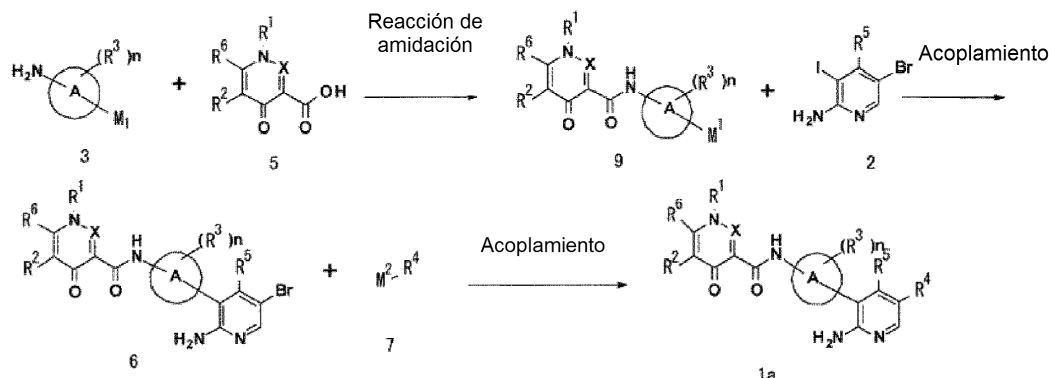
(1) Conversión del Compuesto 4 en el Compuesto 8

El Compuesto 4 puede convertirse en el Compuesto 8 mediante una reacción de acoplamiento común similar al método descrito en (1) del Procedimiento de producción 1 anterior.

(2) Conversión del Compuesto 8 en el Compuesto 1a

- 35 Los Compuestos 8 y 5 pueden convertirse en el Compuesto 1a mediante una reacción de amidación común similar método descrito en el Procedimiento de producción 1 anterior.

[Procedimiento de producción 3]



El Compuesto 1a también puede obtenerse sintetizando previamente el Compuesto 9 que tiene una estructura parcial que contiene A y después se realizando una reacción de acoplamiento del Compuesto 9 con el Compuesto 2.

5 (1) Conversión del Compuesto 3 en el Compuesto 9

Los Compuestos 3 y 5 se convierten en el Compuesto 9 mediante una reacción de amidación del Compuesto 3 usando una técnica química orgánica conocida. Los detalles de la reacción son similares a los del método (2) descrito en el Procedimiento de producción 1 (una reacción de amidación común).

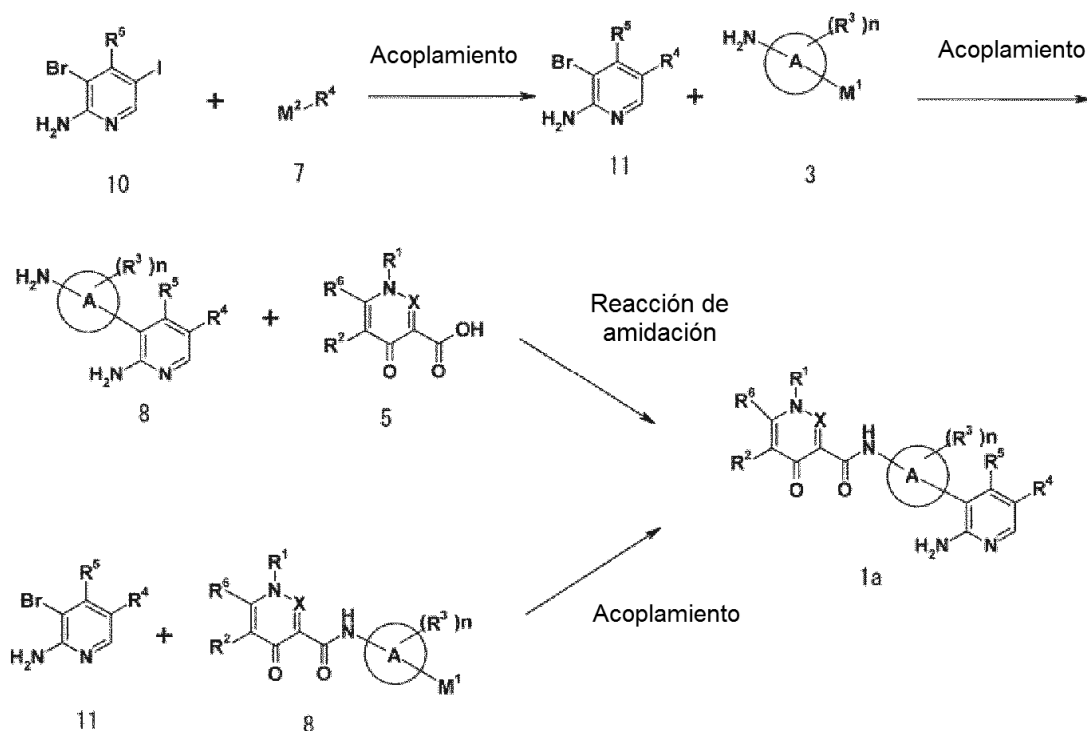
(2) Conversión del Compuesto 9 en el Compuesto 6

10 Los Compuestos 2 y 9 se convierten en el Compuesto 6 por una reacción de acoplamiento del Compuesto 2 con el Compuesto 9 que tiene una estructura parcial que contiene A usando una reacción de química orgánica convencional. Los detalles de la reacción son similares a los del método (1) descrito en el Procedimiento de producción 1 (una reacción de acoplamiento común).

(3) Conversión del Compuesto 6 en el Compuesto 1a

15 La conversión del Compuesto 6 en el Compuesto 1a es como se ilustra en el Procedimiento de producción 1.

[Procedimiento de producción 4]

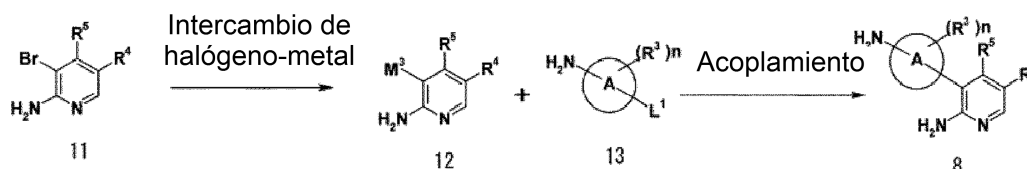


El Compuesto 1a también puede producirse usando el Compuesto 10.

Los detalles de la reacción son similares a los de los Procedimientos de producción 1 y 2, y los Compuestos 3 y 7 pueden usarse en el orden inverso en las etapas.

El Compuesto 8 del Procedimiento de producción 4 también puede producirse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción, por ejemplo.

5 [Procedimiento de producción 5]



(1) Conversión del Compuesto 11 en el Compuesto 12

10 El Compuesto 11 se convierte en el Compuesto 12 sometiendo el Compuesto 11 a una reacción de intercambio de halógeno-metal usando una técnica química orgánica conocida. La reacción se realiza añadiendo al Compuesto 11 una base orgánica o inorgánica (tal como acetato potásico, carbonato sódico o diisopropiletilamina), un ligando (tal como trifenilfosfina) y un aditivo promotor de la reacción conocido (tal como, cloruro de litio o yoduro de cobre) según se requiera en presencia de un diboronato éster apropiado, un compuesto de alquilestaño o similares, y un catalizador de metal de transición apropiado (tal como un compuesto de paladio), por ejemplo.

15 La reacción de acoplamiento anterior se realiza usando un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano o agua) o un disolvente mixto del mismo a una temperatura de la reacción de preferiblemente 0 °C a 300 °C, y más preferiblemente de temperatura ambiente a 200 °C. La reacción anterior también puede realizarse por tratamiento en un tubo cerrado herméticamente o por irradiación de microondas. El diboronato éster o similares, y la base pueden usarse en una cantidad de uno a un exceso de equivalentes molares, y preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, en base al Compuesto 11, respectivamente. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 60 horas, y más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

(2) Conversión del Compuesto 12 en el Compuesto 8

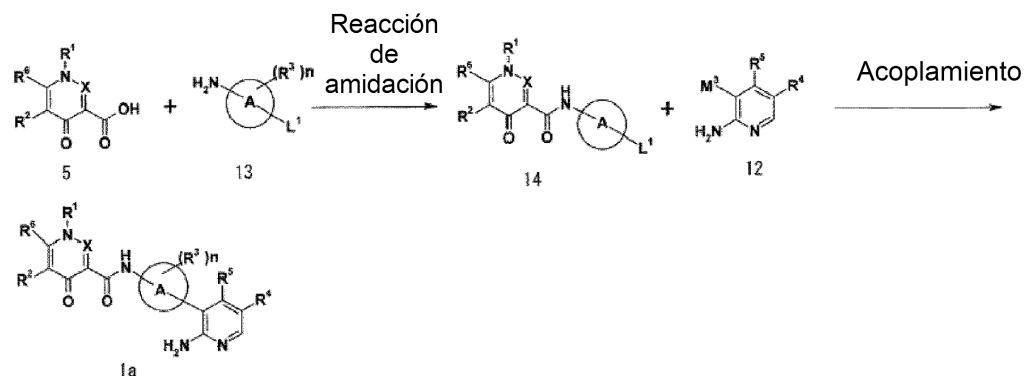
El Compuesto 12 se convierte en el Compuesto 8 por una reacción de acoplamiento del Compuesto 12 con el Compuesto 13 usando una técnica química orgánica conocida.

25 La reacción se realiza añadiendo al Compuesto 12 una base orgánica o inorgánica (tal como carbonato sódico, carbonato potásico, fosfato tripotásico o diisopropiletilamina), un ligando (tal como trifenilfosfina) y un aditivo promotor de la reacción conocido (tal como, cloruro de litio o yoduro de cobre) según sea necesario en presencia del Compuesto 13 y un catalizador de metal de transición apropiado (tal como un compuesto de paladio), por ejemplo.

30 La reacción de acoplamiento anterior se realiza usando un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno, 1,4-dioxano o agua) o un disolvente mixto del mismo a una temperatura de la reacción de preferiblemente 0 °C a 300 °C, y más preferiblemente de temperatura ambiente a 200 °C (la temperatura óptima es de 80 °C a 100 °C). La reacción anterior también puede realizarse por tratamiento en un tubo cerrado herméticamente o por irradiación de microondas. El Compuesto 13 y la base pueden usarse en una cantidad de uno a un exceso de equivalentes molares, y preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, en base al Compuesto 12, respectivamente. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 60 horas, y más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

El Compuesto 1a también puede producirse a partir del Compuesto 14 que puede sintetizarse a partir de los Compuestos 5 y 13 y el Compuesto 12 que se ha mencionado anteriormente.

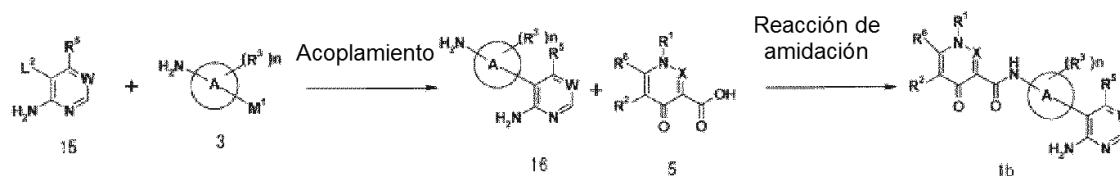
[Procedimiento de producción 6]



Los detalles de la reacción son similares a los del Procedimiento de producción 5.

5 El Compuesto 1b que es un compuesto representado por la fórmula (1), donde W es N o CH, que puede producirse de acuerdo con el siguiente Procedimiento de producción 7.

[Procedimiento de producción 7]

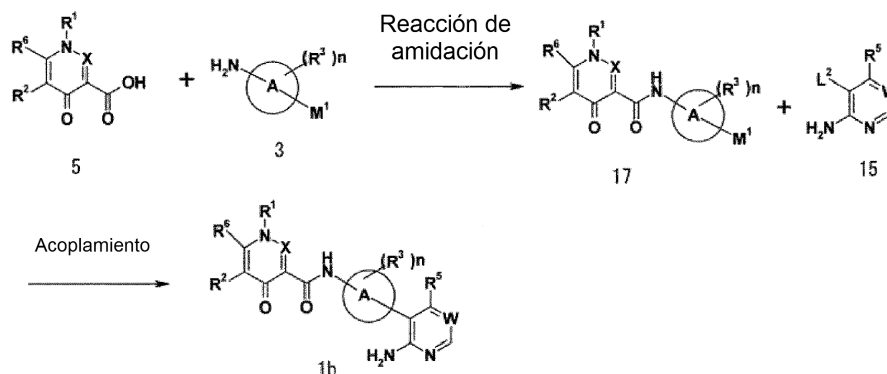


El Compuesto 15 puede convertirse en el Compuesto 16 mediante una operación similar a la reacción de acoplamiento común descrita en el Procedimiento de producción 1.

10 El Compuesto 16 puede convertirse en el Compuesto 1b mediante una operación similar a la reacción de amidación común descrita en el Procedimiento de producción 1.

[Procedimiento de producción 8]

El Compuesto 1b también puede producirse como en el Procedimiento de producción 8 donde las reacciones en el Procedimiento de producción 7 se realizan en el orden inverso.

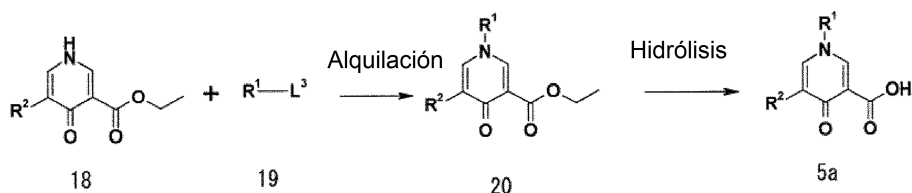


15

Los detalles de la reacción son similares a los del método descrito en el Procedimiento de producción 7.

[Procedimiento de producción 9]

20 El Compuesto 5a ilustrado a continuación, que es un Compuesto 5, puede producirse usando el Intermedio 18 que está disponible en el mercado o puede sintetizarse mediante un método conocido o con referencia a un ejemplo indicado previamente en J. Heterocyclic Chem. 1980, 17, 359, Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 450 o similar. En lo sucesivo en el presente documento, L³ representa un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo o similar.



(1) Conversión del Compuesto 18 en el Compuesto 20

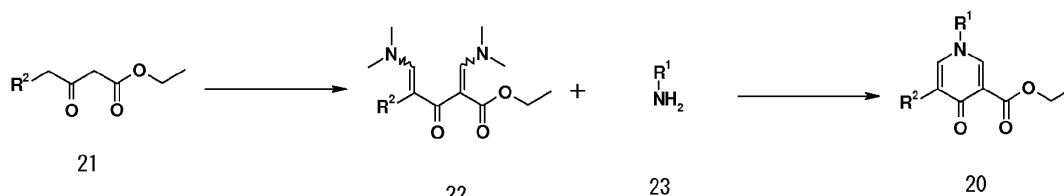
El Compuesto 18 puede convertirse en el Compuesto 20 sometiendo el Compuesto 18 a una reacción de alquilación usando una técnica química orgánica conocida. Por ejemplo, la reacción se realiza tratando el Compuesto 18 con el Compuesto 19 que tiene una estructura parcial que contiene R¹ (tal como un compuesto de haluro de alquilo, un compuesto de metanosulfoniloxialquilo, un compuesto de trifluorometanosulfoniloxialquilo o un compuesto de p-toluenosulfoniloxialquilo) en un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo) o un disolvente mixto del mismo en presencia de una base orgánica o inorgánica (tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, terc-butóxido potásico o trietilamina) a 0 °C a 300 °C, y preferiblemente de 0 °C a 100 °C. El Compuesto 19 y la base pueden usarse en una cantidad de uno a un exceso de equivalentes molares, y preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, en base al Compuesto 18, respectivamente. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 72 horas, y más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

(2) Conversión del Compuesto 20 en el Compuesto 5a

El Compuesto 20 puede convertirse en el Compuesto 5a mediante una reacción de hidrólisis común. Por ejemplo, la reacción se realiza tratando el Compuesto 20 con un ácido apropiado (tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico) o álcali (tal como hidróxido sódico o carbonato potásico) en un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como etanol, propanol o agua) o un disolvente mixto del mismo a una temperatura de la reacción de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de 0 °C a 100 °C. El ácido o álcali apropiado se usa en una cantidad de uno a un exceso de equivalentes molares en base al Compuesto 20. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 72 horas, y más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

[Procedimiento de producción 10]

El Compuesto 20 en el Procedimiento de producción 9 también puede producirse a partir de un éster, Compuesto 21, que puede sintetizarse con referencia a J. Org. Chem. 1988, 53, 873 o similar.



(1) Conversión del Compuesto 21 en el Compuesto 22

El Compuesto 21 se convierte en el Compuesto 22 tratando el Compuesto 21 que tiene una estructura parcial que contiene R² con N,N-dimetilformamida dimetilacetal sin un disolvente o en un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como tolueno, xileno, diclorometano, etanol, N,N-dimetilformamida o acetato de etilo) o un disolvente mixto del mismo de 0 °C a 300 °C, y preferiblemente de 0 °C a 130 °C. Puede usarse N,N-dimetilformamida dimetilacetal en una cantidad de dos a exceso de equivalentes molares en base al Compuesto 21. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 72 horas, y más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

(2) Conversión del Compuesto 22 en el Compuesto 20

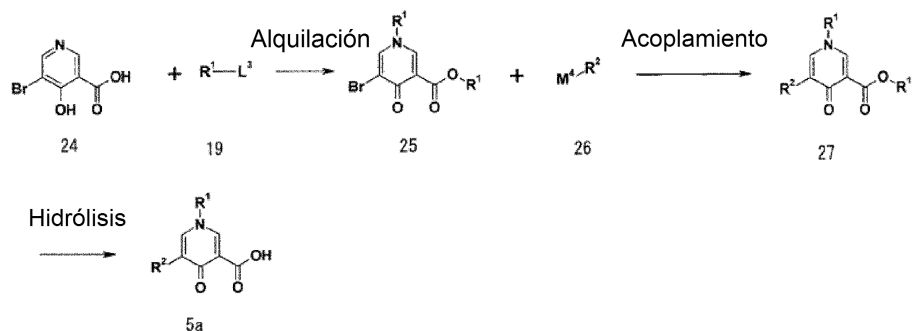
El Compuesto 22 se convierte en el Compuesto 20 tratando el Compuesto 22 con el Compuesto 23 que tiene una estructura parcial que contiene R¹ en un disolvente apropiado que no afecta a la reacción (tal como tolueno, acetato de etilo, etanol o 1,4-dioxano) o un disolvente mixto del mismo de 0 °C a 300 °C, y preferiblemente de 0 °C a 130 °C. La reacción anterior se realiza añadiendo una base orgánica o inorgánica (tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, terc-butóxido potásico o trietilamina) o un ácido (tal como, ácido acético, cloruro ácido, bromuro ácido o ácido sulfúrico), según se requiera. El Compuesto 23, la base o el ácido puede usarse en una cantidad de uno a un exceso de equivalentes molares, y preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, en base al Compuesto 22. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 72 horas, y más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

En el Procedimiento de producción 10, también puede usarse un ortoformiato (tal como ortoformiato de etilo) en lugar de N,N-dimetilformamida dimetilacetal.

En el Procedimiento de producción 10, también es posible usar una sal del Compuesto 23 que tiene una estructura parcial que contiene R¹ con un ácido.

[Procedimiento de producción 11]

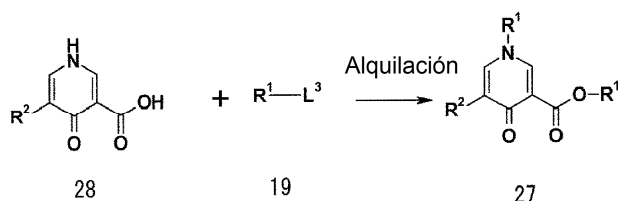
5 El Compuesto 5a también puede producirse usando el Compuesto 24 conocido a partir de J. Med. Chem. 2008, 51, 5330.



- (1) Conversión del Compuesto 24 en el Compuesto 25. El Compuesto 24 puede convertirse en el Compuesto 25 sometiendo el Compuesto 24 a una reacción de alquilación usando una técnica química orgánica conocida. Por ejemplo, la reacción se realiza tratando el Compuesto 24 con el Compuesto 19 que tiene una estructura parcial que contiene R¹ (tal como un compuesto de haluro de alquilo, un compuesto de metanosulfonilalquilo, un compuesto de trifluorometanosulfonilalquilo o un compuesto de p-toluenosulfonilalquilo) en un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano o acetonitrilo) o un disolvente mixto del mismo en presencia de una base orgánica o inorgánica (tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, terc-butóxido potásico o trietilamina) a 0 °C a 300 °C, y preferiblemente de 0 °C a 100 °C. El Compuesto 19 puede usarse en una cantidad de dos a exceso de equivalentes molares, y preferiblemente de 2 a 10 equivalentes molares, en base al Compuesto 24. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 72 horas, y más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.
- (2) El Compuesto 25 puede convertirse en el Compuesto 27 sometiendo el Compuesto 25 a una operación similar a la reacción de acoplamiento común descrita en el Procedimiento de producción 1.
- (3) El Compuesto 27 puede convertirse en el Compuesto 5a sometiendo el Compuesto 27 a una operación similar a la reacción de hidrólisis común descrita en el Procedimiento de producción 9.

[Procedimiento de producción 12]

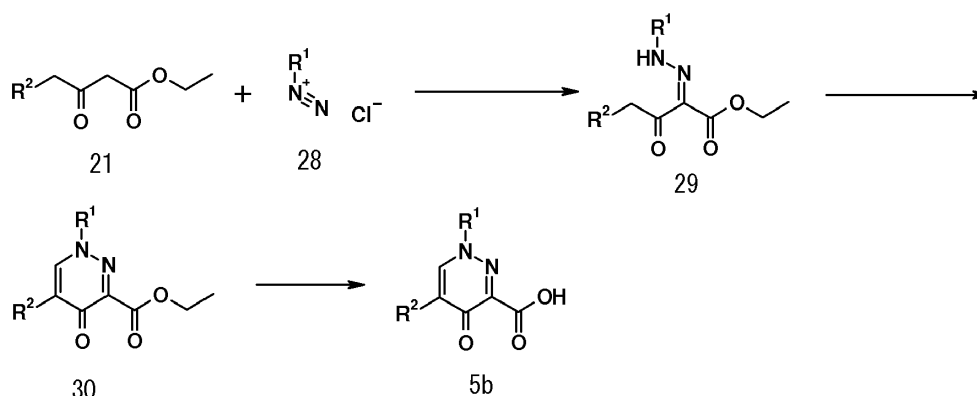
El Compuesto 27 en el Procedimiento de producción 11 también puede producirse a partir de un ácido carboxílico, Compuesto 28.



25 Los Compuestos 28 y 19 pueden convertirse en el Compuesto 27 sometiendo el Compuesto 28 a un tratamiento similar a la reacción de alquilación descrita en el Procedimiento de producción 11-(1).

[Procedimiento de producción 13]

30 El Compuesto 5b mostrado a continuación puede sintetizarse con referencia al método en Tetrahedron, 1995, 51, 12745.



(1) Conversión del Compuesto 21 en el Compuesto 29

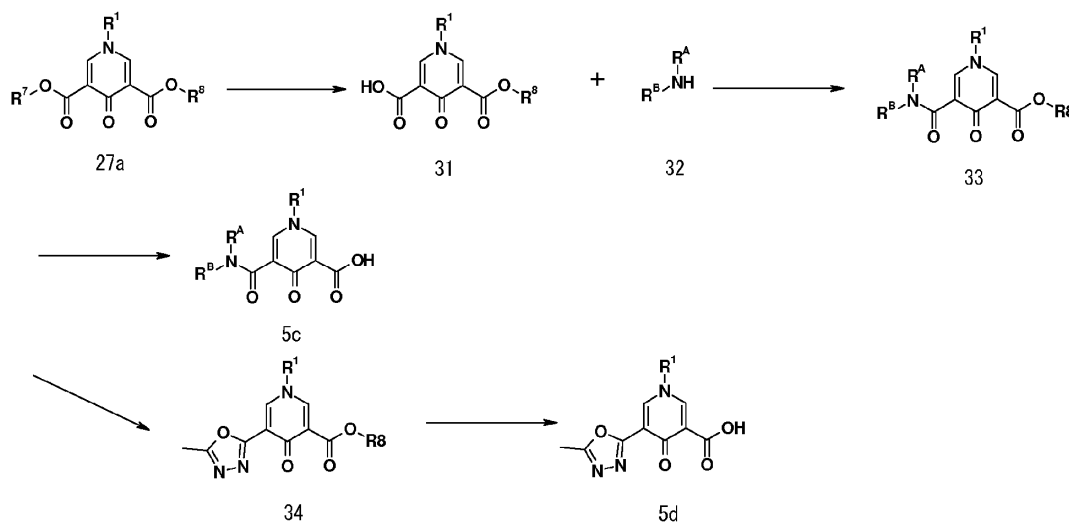
El Compuesto 21 se convierte en el Compuesto 29 mediante tratamiento con un diazo, Compuesto 28, que tiene una estructura parcial que contiene R¹ en un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como acetona, metanol, etanol o agua) o un disolvente mixto del mismo en presencia de una base (tal como carbonato potásico, acetato sódico o acetato potásico) a 0 °C a 300 °C, y preferiblemente de 0 °C a 100 °C. El Compuesto 28 puede usarse en una cantidad de uno a un exceso de equivalentes molares, y preferiblemente un equivalente molar, en base al Compuesto 21. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 72 horas, y más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

(2) El Compuesto 29 puede convertirse en el Compuesto 30 sometiendo el Compuesto 29 a una operación similar al procedimiento descrito en el Procedimiento de producción 10. Puede usarse N,N-Dimetilformamida dimetilacetil en una cantidad de uno a un exceso de equivalentes molares en base al Compuesto 29.

(3) El Compuesto 30 puede convertirse en el Compuesto 5b sometiendo el Compuesto 29 a una operación similar a la reacción de hidrólisis común descrita en el Procedimiento de producción 9.

[Procedimiento de producción 14]

Los Compuestos 5c y 5d mostrados a continuación pueden sintetizarse usando el Compuesto 27a que tiene una estructura parcial que contiene un carboxilato como se ilustra a continuación, que es un Compuesto 27 que puede sintetizarse de acuerdo con el Procedimiento de producción 11. En lo sucesivo en el presente documento, cada R⁷ y R⁸ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terc-butilo o similar.



(1) El Compuesto 27a puede convertirse en el Compuesto 31 sometiendo el Compuesto 27a a una operación similar a la reacción de hidrólisis descrita en el Procedimiento de producción 9.

(2) El Compuesto 31 puede convertirse en el Compuesto 33 sometiendo el Compuesto 31 a una operación similar a la reacción de amidación común descrita en el Procedimiento de producción 1.

(3) El Compuesto 33 puede convertirse en el Compuesto 34 sometiendo el Compuesto 33 a condiciones de reacción comunes para la formación de oxadiazol con referencia a Tetrahedron Letters (2006), 47, 511, por ejemplo. La reacción se realiza tratando el Compuesto 33 con hexacloroetano y trifetilfosfina en un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como diclorometano, tetrahydrofurano o acetonitrilo) o un disolvente mixto del mismo en presencia de una base (tal como diisopropiletilamina o trietilamina) a 0 °C a 300 °C, y preferiblemente de 0 °C a 100 °C. La base, hexacloroetano y trifetilfosfina pueden usarse en una cantidad de uno a un exceso de equivalentes molares, y preferiblemente de 1 a 5 equivalentes molares, en base

al Compuesto 33, respectivamente. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 72 horas, y más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

(4) El Compuesto 33 puede convertirse en el Compuesto 5c sometiendo el Compuesto 33 a una operación similar a la reacción de hidrólisis descrita en el Procedimiento de producción 9.

(5) El Compuesto 34 puede convertirse en el Compuesto 5d mediante una reacción de hidrólisis alcalina. Por ejemplo, la reacción se realiza tratando el Compuesto 34 con un álcali apropiado (tal como hidróxido sódico o carbonato potásico) en un disolvente apropiado que no afecta adversamente a la reacción (tal como etanol, propanol, tetrahidrofurano o agua) o un disolvente mixto del mismo a una temperatura de la reacción de 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de temperatura ambiente a 150 °C. El álcali apropiado se usa en una cantidad de uno a un exceso de equivalentes molares en base al Compuesto 34 El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 minuto a 72 horas, y más preferiblemente de 5 minutos a 24 horas.

Las materias primas de producción 2, 10 y 15 están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse de acuerdo con un procedimiento conocido.

La materia prima de producción 3 está disponible en el mercado o puede sintetizarse de acuerdo con un procedimiento conocido, tal como se describe en la bibliografía (tal como Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 5406).

La materia prima de producción 7 está disponible en el mercado o puede sintetizarse de acuerdo con un procedimiento conocido o un procedimiento descrito en los Ejemplos de referencia.

Las materias primas de producción 18, 28, 21 y 27a están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse de acuerdo con un procedimiento conocido o un procedimiento descrito en los Ejemplos de referencia.

La materia prima de producción 19 está disponible en el mercado o puede sintetizarse de acuerdo con un procedimiento conocido.

Como se describe anteriormente, el sistema de señalización Gas6/Axl se ha informado que modula diversas respuestas celulares tales como supervivencia celular, división celular, autofagia, migración celular, angiogénesis, la agregación de plaquetas y diferenciación de linfocitos NK (Rachel MA Linger y col., Expert Opin. Ther. Targets 2010 14, 1073). Por lo tanto, los inhibidores de Axl son útiles para tratar enfermedades provocadas por la hiperfunción de la Axl quinasa, enfermedades asociadas a la hiperfunción de la Axl quinasa y/o enfermedades acompañadas de la hiperfunción de la Axl quinasa.

Las enfermedades provocadas por la hiperfunción de la Axl quinasa, las enfermedades asociadas a la hiperfunción de la Axl quinasa y/o las enfermedades acompañadas de la hiperfunción de la Axl quinasa incluyen enfermedades que implican tejidos en los que se sobreexpresan los genes y/o las proteínas de Axl, y enfermedades que implican tejidos en los que se aumenta la actividad de fosforilación de Axl.

Los ejemplos de las enfermedades anteriores incluyen enfermedades hiperproliferativas. Los ejemplos de enfermedades hiperproliferativas incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia del endometrio, crecimiento de las células del músculo liso vascular (CMLV) inducido por trombina, tumor benigno, tumor maligno (cáncer), glomerulonefritis aguda y crónica y nefropatía diabética.

Se ha demostrado además que Axl tiene un papel en la inmunidad (Lu y col., Science, 2001, 293, 306), la función de las plaquetas (Angelillo-Scherrer y col., Nat. Med., 2001, 7, 215), la espermatogénesis (Lu y col., Nature, 1999, 398, 723), la calcificación vascular (Son y col., Eur. J. Pharmacol., 2007, 556, 1), (Nakano y col., J. Biol. Chem., 1995, 270, 5702), y diversas enfermedades renales tales como el rechazo de aloinjerto crónico (Yanagita y col., J. Clin. Invest., 2002, 110, 239). Los inhibidores de Axl son útiles para tratar muchas enfermedades tales como enfermedades vasculares (incluyendo, pero no limitado a, trombosis, aterosclerosis y restenosis) y enfermedades con angiogénesis caótica significativa (incluyendo, pero no limitado a, retinopatía diabética, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, ateroma, sarcoma de Kaposi y hemangioma).

Los compuestos o las sales de los mismos, o los cristales de los mismos, de acuerdo con la presente invención inhiben Axl y son de esta manera útiles para tratar las enfermedades anteriormente descritas.

Más preferentemente, los compuestos o las sales de los mismos, o los cristales de los mismos, de acuerdo con la presente invención son útiles para tratar diversos cánceres. Los ejemplos de cánceres incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de endometrio, cáncer del cuerpo del útero, cáncer renal, carcinoma hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer esofágico, carcinoma de células escamosas, leucemia, osteosarcoma, melanoma, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, tumor testicular, cáncer colorrectal, cáncer de sangre, retinoblastoma y cáncer pancreático.

Se han realizado diversos informes de la relación entre el cáncer y el Axl en términos de inhibición del crecimiento, inhibición de la metástasis, migración e invasión, y la superación de la resistencia a fármacos.

Se ha informado que los mutantes negativos dominantes Axl inhiben el crecimiento del tumor cerebral (Vajkoczy y col., PNAS 2006, 103, 5799). Se ha informado que cuando Axl se expresa o Axl/Gas6 se coexpresan en tejidos derivados de pacientes de glioblastoma, los tumores crecen significativamente más rápido y el tiempo de vida de los pacientes es corto (Hutterer y col., Clin Cancer Res 2008, 14, 130). El ARNph (ARN pequeño en horquilla) se ha informado que inhibe la proliferación de las células de cáncer de mama (Yi-Xiang y col., Cancer Res 2008, 68, 1905). Como está claro a partir de estos informes, los inhibidores de Axl son útiles para inhibir la proliferación celular en el cáncer.

Por otro lado, se ha informado que los mutantes negativos dominantes Axl inhiben la migración y la invasión celular (Zhang y col., Cancer Res 2008 68, 1905, Vajkoczy y col., PNAS 2006, 103, 5799 y Holland y col., Cancer Res 2005, 65, 9294). El ARNph se ha informado que inhibe la metástasis *in vivo* (Li y col., Oncogene 2009, 28, 3442). Se ha informado que los anticuerpos anti-Axl y el ARNph inhiben el crecimiento tumoral y la metástasis en un modelo de ratón (Li y col., Oncogene 2009 28, 3442 and Ye y col., Oncogene 2010, 29, 5254). Se ha informado que Axl promueve la invasión de células (Tai y col., Oncogene 2008, 27, 4044). Se ha informado que R-428, un inhibidor de Axl, inhibe un modelo de difusión de cáncer de mama metastático (Holland y col., Cancer Res 2010, 70, 1544). Se ha informado que los anticuerpos de Axl, el ARNph de Axl y NA80x1, un inhibidor de Axl, inhiben la migración y la invasión de las células de cáncer de mama (Yi-Xiang y col., Cancer Res 2008, 68 1905). Adicionalmente, ha habido informes del desarrollo de Axl en la metástasis y el progreso de la malignidad del cáncer de próstata, el cáncer de bazo, el cáncer de ovario metastático, el carcinoma tímico y similares. Como está claro a partir de estos informes los inhibidores de Axl son útiles para suprimir, tratar y prevenir la metástasis de cáncer, la migración celular y la invasión celular, por ejemplo.

Además, se ha informado que los inhibidores de Axl superan la resistencia a imatinib en el cáncer gástrico (Mahadevan y col., Oncogene 2007, 26, 3909). Se ha demostrado que Axl se induce en la resistencia a agentes quimioterapéuticos tales como doxorubicina, VP16 y cisplatino en leucemia mieloide aguda (Hong y col., Cancer Letters 2008, 268, 314). Se ha informado que Axl se activa en la resistencia a lapatinib en células de cáncer de mama positivas HER-2 (Liu y col., Cancer Res 2009, 69, 6871). Se ha informado que el Axl está implicado en el mecanismo de resistencia a PLX4032 (vemurafenib) (Johannessen y col., Nature 2010, 468, 968). Adicionalmente, se ha informado que Axl está implicado en la resistencia a temozolomod, carboplatino y vincristina (AK Keeating y col., Mol Cancer Ther 2010, 9(5), 1298). Como está claro a partir de estos informes, los inhibidores de Axl son útiles para superar la resistencia a fármacos tales como la resistencia a diversos agentes anticancerígenos.

Además, se ha informado que el Axl está implicado en enfermedades renales tales como la formación de fibrillas en el riñón y en la nefropatía diabética (Publicación Nacional de la Solicitud de Patente Internacional N.º 2005-517412) y los inhibidores de Axl son obviamente útiles para tratar las anteriores enfermedades renales así como las enfermedades de fibrilación tales como la fibrosis pulmonar idiopática.

La actividad inhibitoria de Axl de los compuestos puede medirse mediante procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, los procedimientos descritos en los Ejemplos de Ensayo de la presente solicitud.

Otra realización de la presente invención es N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento descrita a menudo como "compuesto (1)" en la presente memoria descriptiva) o una sal de la misma, y preferiblemente clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.

Otra realización de la presente invención son cristales de clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.

Aquí, el término cristal se refiere a un sólido cuya estructura interna se forma por una repetición tridimensionalmente regular de los átomos constituyentes (o un grupo de los mismos), y se distingue de un sólido amorfo que no tiene tal estructura interna regular.

Además, las sales de los compuestos (1) incluyen cualquiera de aquellas en los Ejemplos. Los compuestos (1) o sales de los mismos, pueden existir como formas libres o solvatos. Pueden existir como solvatos debido a la absorción de humedad en el aire, por ejemplo. Los solvatos no se limitan particularmente si son farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos específicos incluyen hidratos (tal como monohidratos o dihidratos), etanolatos y 2-propanolatos.

Los cristales del mismo compuesto que tienen una pluralidad de estructuras internas diferentes y propiedades fisicoquímicas (polimorfos cristalinos) pueden generarse dependiendo de las condiciones de cristalización. Los cristales de la presente invención pueden ser cualesquiera de estos polimorfos cristalinos o pueden ser una mezcla de dos o más polimorfos cristalinos.

Los cristales de la presente invención pueden absorber la humedad o adsorber agua cuando se dejan en reposo en el aire o pueden calentarse de 25 a 150 °C en condiciones atmosféricas normales, por ejemplo, para formar un hidrato. Además, los cristales de la presente invención también pueden contener un disolvente durante la cristalización en el disolvente residual adjunto o el solvato.

En la presente memoria descriptiva, los cristales de la presente invención pueden representarse en base a los datos de difracción de polvo de rayos X. La difracción de polvo de rayos X puede medirse y analizarse mediante una técnica usada normalmente en la técnica, tal como un método descrito en los Ejemplos. Generalmente, en los hidratos y deshidratos, la unión y la separación de agua de cristalización puede cambiar sus constantes reticulares y, por lo tanto, los ángulos de difracción (2θ) en la difracción de polvo de rayos X. Además, la intensidad del pico puede cambiarse por la diferencia en la superficie de crecimiento del cristal, o similar (hábito del cristal), por ejemplo. Por consiguiente, cuando los cristales de la presente invención se representan en base a los datos de difracción de polvo de rayos X, los cristales cuyos ángulos de difracción del pico y los patrones de difracción de polvo de rayos X en la difracción de polvo de rayos X son idénticos a los de los cristales de la presente invención, así como los hidratos y deshidratos obtenidos a partir de ellos, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Una forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 1 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 7,44, 10,00, 13,48, 14,86, 16,10, 19,30, 20,30, 22,62, 23,02, 23,70, 24,54, 25,92 y 28,46 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 2 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 4,32, 9,10, 15,52, 18,32, 18,54, 19,22, 20,54, 20,70, 23,54, 24,14, 25,34 y 27,02 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 3 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 13,86, 15,04, 19,76, 20,58, 22,26, 22,58, 23,82, 24,10, 24,36 y 24,88 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 4 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,34, 7,22, 8,20, 11,68, 14,54, 15,74, 17,54, 23,24, 23,72, 25,12 y 26,16 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 5 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 11,02, 11,86, 15,56, 18,20, 22,12, 24,70, 25,80, 26,04, 26,26 y 28,62 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 6 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 3,58, 4,56, 6,60, 6,72, 7,20, 9,62, 10,28, 13,06 y 24,52 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 7 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 7,78, 8,14, 8,88, 12,54, 15,68, 16,36, 18,76, 19,34, 20,08, 22,36, 24,66, 25,74, 26,70 y 28,02 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 8 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,78, 8,90, 13,66, 14,42, 16,84, 17,56, 19,26, 20,74, 22,42, 24,66, 25,12, 25,60 y 26,96 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 9 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 11,12, 14,82, 18,86, 20,32, 20,66, 21,64, 22,36, 22,68, 23,00, 24,10, 25,26 y 27,00 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 10 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 7,80, 12,18, 12,78, 16,20, 16,82, 19,20, 19,66, 20,20, 21,20, 24,52, 25,68 y 26,78 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 11 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 2,80, 6,86, 7,88, 11,60, 13,68, 14,86, 17,40, 22,40, 23,78 y 25,74 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 12 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,32, 7,98, 10,68, 11,70, 14,84, 16,02, 19,78, 21,76, 23,08, 25,30 y 25,68 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 13 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 8,10, 10,60, 12,06, 14,16, 14,58, 15,60, 18,16, 20,72, 20,94, 22,86, 23,90, 24,32 y 27,14 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 14 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 3,60, 6,22, 9,56, 10,42, 14,04, 14,66, 15,30, 16,40, 19,52, 22,12 y 26,42 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 15 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,46, 7,98, 9,54, 11,00, 14,00, 15,36, 16,56, 22,00, 23,54, 24,00 y 26,56 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra forma preferida de los cristales de la presente invención son cristales que tienen un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 16 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Los cristales son también cristales que tienen picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,64, 6,92, 8,06, 11,32, 14,40, 16,18, 17,04, 21,84, 22,50, 23,82 y 24,28 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Otra realización de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende un cristal de la presente invención como un principio activo.

Se proporciona preferiblemente un medicamento que comprende un cristal de la presente invención como un principio activo en forma de una composición farmacéutica que comprende un cristal de la presente invención y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La forma de administración del medicamento de la presente invención no se limita particularmente. El medicamento puede administrarse por vía oral o parenteral, pero se administra preferiblemente por vía oral.

Una composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos parcialmente un compuesto (1) o una sal del mismo, o un cristal del mismo. Las formas cristalinas distintas de los cristales de la presente invención pueden estar presentes como el compuesto (1) en la composición farmacéutica. El contenido de los cristales de la

5 presente invención contenidos en la composición farmacéutica pueden estar en el intervalo del 0,01 % en peso al 99,9 % en peso, tal como del 0,01 % en peso o más, el 0,05 % en peso o más, el 0,1 % en peso o más, el 0,5 % en peso o más, el 1 % en peso o más, el 2 % en peso o más, el 3 % en peso o más, el 4 % en peso o más, el 5 % en peso o más, el 10 % en peso o más, el 20 % en peso o más, el 30 % en peso o más, el 40 % en peso o más, el 50 % en peso o más, el 60 % en peso o más, el 70 % en peso o más, el 80 % en peso o más, el 90 % en peso o más, el 95 % en peso o más, el 96 % en peso o más, el 97 % en peso o más, el 98 % en peso o más, el 99 % en peso o más, el 99,5 % en peso o más, el 99,6 % en peso o más, el 99,7 % en peso o más, el 99,8 % en peso o más o el 99,9 % en peso o más, basado en el compuesto (1) total en la composición farmacéutica. Si los cristales de la presente invención se obtienen en la composición farmacéutica o no puede confirmarse por un procedimiento de análisis instrumental descrito en la presente memoria descriptiva (tal como difracción de rayos X, análisis térmico o espectrometría de absorción infrarroja).

10 La actividad inhibitoria de la proliferación celular puede examinarse usando un ensayo de inhibición de la proliferación usado habitualmente por personas expertas en la materia. La actividad inhibitoria de la proliferación celular puede examinarse comparando el grado de proliferación de las células (tales como células tumorales) en presencia o ausencia del compuesto de ensayo. El grado de proliferación puede examinarse usando un sistema de ensayo para medir las células vivas, por ejemplo. Los ejemplos del procedimiento para medir las células vivas incluyen el ensayo de toma de [³H]-timidina, el procedimiento BrdU y el procedimiento MTT

15 La actividad antitumoral *in vivo* puede examinarse usando un ensayo antitumoral habitualmente usado por personas expertas en la materia. Por ejemplo, la actividad antitumoral *in vivo* de acuerdo con la presente invención puede confirmarse trasplantando diversas células tumorales en ratones o ratas; administrar un compuesto o una sal del mismo, o un cristal del mismo, de acuerdo con la presente invención oral o intravenosamente después de que se haya confirmado el injerto de las células trasplantadas; y comparar el crecimiento tumoral en el grupo de no administración con el crecimiento tumoral en el grupo de administración del compuesto de varios días a varias semanas después de la administración.

20 Adicionalmente, la actividad supresora de la metástasis, la actividad inhibitoria de la invasión, la actividad inhibitoria de la migración y la actividad de superación de la resistencia a fármacos pueden medirse por los procedimientos de ensayo descritos en los documentos listados anteriormente donde se ha informado la relación entre Axl y cada una de las actividades.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto o una sal del mismo, o un cristal del mismo, de acuerdo con la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden administrarse como varias inyecciones tales como inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares o inyecciones subcutáneas o por diversos procedimientos tales como administración oral o administración transdérmica. El vehículo farmacéuticamente aceptable se refiere a un material farmacéuticamente aceptable (tal como un excipiente, un diluyente, un aditivo o un disolvente) implicado en el transporte del compuesto o la sal del mismo, o el cristal del mismo, de acuerdo con la presente invención o una composición que comprende un compuesto o una sal del mismo, o un cristal del mismo, de acuerdo con la presente invención desde un órgano hasta otro órgano.

30 Las formulaciones (tales como las formulaciones orales o las inyecciones) pueden seleccionarse apropiadamente de acuerdo con el procedimiento de administración y prepararse por procedimientos habitualmente usados para preparar diversas formulaciones. Los ejemplos de formulaciones orales incluyen comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, píldoras, trociscos, soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones oleaginosas o acuosas. Pueden administrarse oralmente bien en formas libres o bien en forma de sales. Las formulaciones acuosas pueden prepararse formando aductos ácidos con ácidos farmacéuticamente aceptables o formando sales de metales alcalinos tales como sodio. En el caso de las inyecciones, es posible usar estabilizantes, conservantes, agentes solubilizantes y similares en las formulaciones. Las soluciones que pueden contener estos adyuvantes pueden almacenarse en recipientes y después liofilizarse, por ejemplo, para formar formulaciones sólidas para prepararse antes de usar. Una dosis puede almacenarse en un recipiente, o múltiples dosis pueden almacenarse en un recipiente.

35 Los ejemplos de formulaciones sólidas incluyen comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, píldoras y trociscos. Estas formulaciones sólidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de los aditivos incluyen cargas, agentes de volumen, aglutinantes, disgregantes, promotores de la disolución, agentes humectantes y lubricantes, y pueden seleccionarse y mezclarse como sea necesario para preparar las formulaciones.

40 Los ejemplos de formulaciones líquidas incluyen soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Estas formulaciones líquidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de los aditivos incluyen agentes de suspensión y emulsionantes, y pueden seleccionarse y mezclarse según sea necesario para preparar las formulaciones.

45 Los compuestos o las sales de los mismos, o los cristales de los mismos, de acuerdo con la presente invención pueden usarse para tratar cáncer en mamíferos, en particular, humanos. La dosis y el intervalo de dosificación

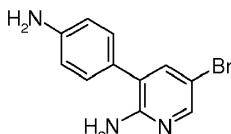
- pueden seleccionarse apropiadamente por el juicio del médico de acuerdo con el sitio de la enfermedad y la altura, el peso, el sexo o la historia médica del paciente. Cuando el compuesto de la presente invención se administra a un humano, la dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso a aproximadamente 500 mg/kg de peso al día, y preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso a aproximadamente 100 mg/kg de peso al día. En la administración a un humano, la dosis se administra preferentemente bien en una dosis única o dos a cuatro dosis separadas al día, y la administración se repite preferentemente a intervalos apropiados. La dosis diaria puede exceder la dosis anterior de acuerdo con el juicio del médico si es necesario.
- Los compuestos o las sales de los mismos, o los cristales de los mismos, de acuerdo con la presente invención pueden usarse en combinación con otros agentes antitumorales. Los ejemplos incluyen antibióticos antitumorales, ingredientes vegetales antitumorales, MRB (modificadores de la respuesta biológica), hormonas, vitaminas, anticuerpos antitumorales, fármacos de diana molecular y otros agentes antitumorales.
- Más específicamente, los ejemplos de agentes alquilantes incluyen agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno, N-óxido de mostaza de nitrógeno y clorambucilo; agentes alquilantes de aziridina tales como carboquona y tiotepa; agentes alquilantes de epóxido tales como dibromomanitol y dibromodulcitol; agentes alquilantes de nitrosurea tales como carmustina, lomustina, semustina, clorhidrato de nimustina, estreptoizocina, clorozotocina y ranimustina; busulfán, tosilato de improsulfán y dacarbicina.
- Los ejemplos de diversos antimetabolitos incluyen antimetabolitos de purina tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y tioinosina; antimetabolitos de pirimidina tales como fluorouracilo, tegafur, tegafur uracilo, carmofur, doxifluridina, broxuridina, citarabina y encitabina; y antifolatos tales como metotrexato y trimetrexato.
- Los ejemplos de antibióticos antitumorales incluyen agentes antitumorales antibióticos de antracina tales como mitomicina C, bleomicina, peplomicina, daunorubicina, aclarubicina, doxorubicina, pirarubicina, THP-adriamicina, 4'-epidoxorubicina y epirubicina; cromomicina A3 y actinomicina D.
- Los ejemplos de ingredientes vegetales antitumorales incluyen alcaloides de vinca tales como vindesina, vincristina y vinblastina; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; y epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido.
- Los ejemplos de MRB incluyen factores de necrosis tumoral e indometacina.
- Los ejemplos de hormonas incluyen hidrocortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prasterona, betametasona, triamcinolona, oximetolona, nandrolona, metenolona, fosfestrol, etinil estradiol, clormadinona y medroxiprogesterona.
- Los ejemplos de vitaminas incluyen vitamina C y vitamina A.
- Los anticuerpos antitumorales y los fármacos de diana molecular incluyen trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, mesilato de imatinib, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib, sorafenib, dasatinib, nilotinib y vemurafenib.
- Los ejemplos de otros agentes antitumorales incluyen cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, tamoxifeno, camptotecina, ifosamida, ciclofosfamida, melfalán, L-asparaginasa, aceglatona, sizofirán, picibanilo, procarbina, pipobromán, neocarcinostatina, hidroxurea, ubenimex y crestina.
- Un procedimiento para prevenir y/o tratar cáncer, que comprende administrar un compuesto o una sal del mismo, o un cristal del mismo, de acuerdo con la presente invención también se describe.
- La presente invención incluye además el uso de un compuesto o una sal del mismo, o un cristal del mismo, de acuerdo con la presente invención para fabricar la medicina anterior.
- La presente invención se describirá específicamente con referencia a los Ejemplos ilustrados a continuación; sin embargo, la presente invención no se limita a esos Ejemplos y no deben construirse como una limitación en ningún sentido. Los reactivos, los disolventes y los materiales de partida no descritos particularmente en la presente memoria descriptiva están fácilmente disponibles a partir de fuentes comerciales o se conocen de informes anteriores.
- 45 Ejemplos**
- Abreviaturas
- DMF: N,N-Dimetilformamida
 THF: Tetrahidrofurano
 HATU: Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio
 HOAt: 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
 DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
 COMU: Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenoaminoxi)dimetilamino-morfolino-carbenio
 TFA: Ácido trifluoroacético

EDC.HCl: Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol
 DMAP: 4-Dimetilaminopiridina
 PLC: Cromatografía preparativa de capa fina
 HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento

Ejemplo 1

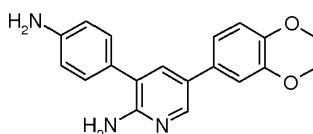
N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 3-(4-Aminofenil)-5-bromopiridin-2-amina



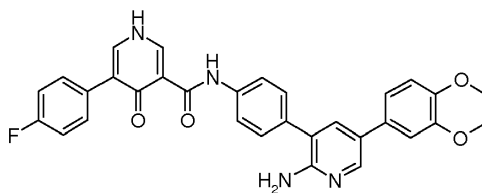
- 10 Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (1,16 g), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,48 g) y carbonato potásico (4,15 g) a una solución de 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (2,99 g) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 9:1 (v/v)], dando 2,48 g del compuesto del título en forma de un sólido.
- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,80 (2H, s a), 4,58 (2H, s a), 6,76 (2H, dt, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,22 (2H, dt, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 264(M+H)⁺.

[Etapa 2] 3-(4-Aminofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-amina



- 20 Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (1,09 g), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (1,92 g) y carbonato potásico (3,89 g) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (2,48 g) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 9:1 (v/v)], dando 2,48 g del compuesto del título en forma de un sólido.
- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,80 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,60 (2H, s a), 6,77-6,81 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,28-7,32 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 322(M+H)⁺.

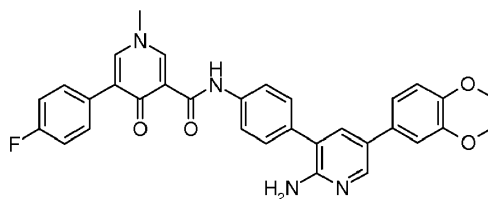
[Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



- 30 Se añadieron HOAt (14 mg), HATU (57 mg), DMAP (6 mg) y DIPEA (29 µl) a una solución de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (23 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (32 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se purificó por PLC [fase orgánica de cloroformo:metanol:agua = 7:3:1 (v/v)] y se liofilizó con un disolvente mixto de dioxano-agua, dando el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido.
- 35 RMN ¹H (CDCl₃-CD₃OD) δ: 3,98-3,88 (6H, m), 6,92-7,19 (5H, m), 7,44-7,70 (6H, m), 7,82-7,89 (2H, m), 8,15-8,21 (1H, m), 8,58-8,61 (1H, m).
 EM (IEN) m/z: 537(M+H)⁺.

Ejemplo 2

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



5 Se añadieron HOAt (23 mg), HATU (97 mg), DMAP (10 mg) y DIPEA (50 μ l) a una solución de ácido 5-(4-fluorofenil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (46 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (55 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por PLC [acetato de etilo:metanol = 20:1 (v/v)], dando 19 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

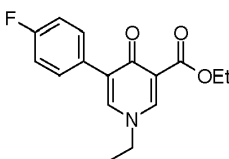
10 RMN 1 H (CDCl₃) δ : 3,90 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,66 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,14-7,18 (2H, m), 7,46-7,51 (3H, m), 7,54-7,58 (3H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 551(M+H)⁺.

Ejemplo 3

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 1-Etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

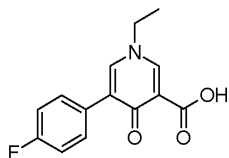


20 Se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetal (3,9 ml) a una solución de 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (1310 mg) en acetato de n-butilo (15 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 90 °C durante cinco horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió etanol (20 ml) seguido de la adición de etilamina (solución 2 M en THF, 4,4 ml). Después de agitar a 60 °C durante dos horas, se añadió etilamina (solución 2 M en THF, 3,0 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante dos horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 70:1 (V/V)], dando 985 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

25 RMN 1 H (CDCl₃) δ : 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,95 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,55-7,61 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 2,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 290(M+H)⁺.

30 [Etapa 2] Ácido 1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



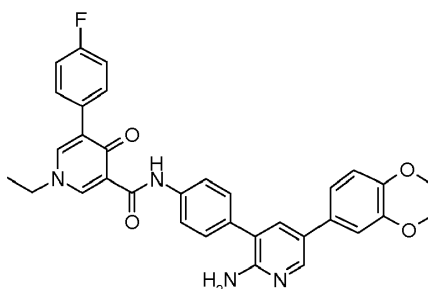
35 Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,16 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (24 mg) en metanol (1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante dos horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se extrajo con cloroformo y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, dando 22 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN 1 H (CDCl₃) δ : 1,60 (3H, t, J = 7,6 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7,3 Hz), 7,12-7,20 (2H, m), 7,51-7,64 (3H, m), 8,55 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 262(M+H)⁺.

40

[Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



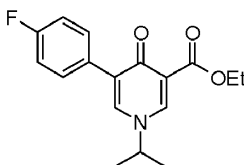
5 Se añadió DIPEA (80 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (60 mg) y COMU (128 mg) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (81 mg) se añadió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:diclorometano:metanol = 5:5:1 (v/v)]. El sólido resultante se cristalizó en acetato de etilo y diisopropil éter, dando 107 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,60 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,09 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,63 (2H, s), 6,90-7,21 (5H, m), 7,46-7,61 (6H, m), 7,84-7,90 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 565(M+H) $^+$.

15 Ejemplo 4

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(propan-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

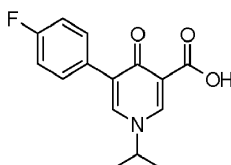
[Etapa 1] 5-(4-Fluorofenil)-4-oxo-1-(propan-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



20 Se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (3,6 ml) a una solución de 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (1200 mg) en acetato de n-propilo (13 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 90 $^{\circ}\text{C}$ durante cuatro horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y se añadió etanol (18 ml) seguido de la adición de 2-propilamina (688 μ l). Después de agitar a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante una hora, se añadió 2-propilamina (459 μ l) y la mezcla se agitó adicionalmente a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante una hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 \rightarrow 80:1 (v/v)], dando 620 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,55 (6H, d, J = 6,9 Hz), 4,13-4,25 (1H, m), 4,39 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 8,23 (1H, d, J = 2,8 Hz). EM (IEN) m/z: 304(M+H) $^+$.

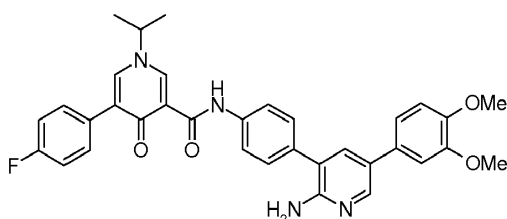
30 [Etapa 2] Ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(propan-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



35 Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (4,0 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (620 mg) en metanol (4,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración, dando 327 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,62 (6H, d, J = 6,9 Hz), 4,28-4,41 (1H, m), 7,12-7,20 (2H, m), 7,55-7,62 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 276(M+H) $^+$.

[Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(propan-2-il)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

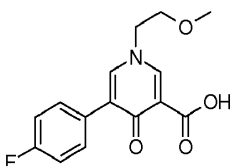


5 Se añadió DIPEA (42 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (45 mg) y COMU (91 mg) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 40 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (58 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas seguido de la adición de agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 30:1 (v/v)], dando 56 mg del compuesto del título en forma de un sólido.
 10 RMN 1 H (CDCl₃) δ : 1,62 (6H, d, J = 6,4 Hz), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,28-4,38 (1H, m), 4,72 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,01-7,11 (2H, m), 7,14-7,21 (2H, m), 7,46-7,61 (6H, m), 7,85-7,91 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,3 Hz).
 EM (IEN) m/z: 579(M+H)⁺.

Ejemplo 5

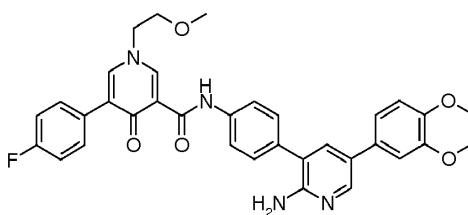
15 N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



20 Se añadió 1-bromo-2-metoxietano (95 μ l) a una suspensión de 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (200 mg) y carbonato de cesio (499 mg) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadieron carbonato de cesio (499 mg) y 1-bromo-2-metoxietano (95 μ l) a la mezcla de reacción a 50 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante nueve horas. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante tres días y se devolvió a la temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (4 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y agua. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se lavó con un disolvente mixto de hexano y éter dietílico [5:1 (v/v)], dando 113 mg del compuesto del título en forma de un sólido.
 25 RMN 1 H (CDCl₃) δ : 3,39 (3H, s), 3,74 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,17 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,3 Hz).
 30 EM (IEN) m/z: 292(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

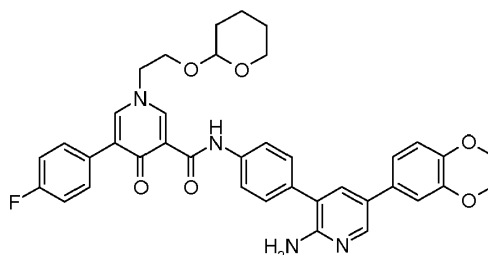


35 Se añadieron HOAt (21 mg), HATU (89 mg), DMAP (10 mg) y DIPEA (46 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (50 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (50 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por PLC [acetato de etilo:metanol = 8:1 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [diclorometano:metanol = 15:1 (v/v)], dando 60 mg del compuesto del título en forma de un sólido.
 40

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,40 (3H, s), 3,76 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,65 (2H, s), 6,90-7,20 (5H, m), 7,48-7,60 (6H, m), 7,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 1,8 Hz).
EM (IEN) m/z :595(M+H)⁺.

Ejemplo 6

- 5 N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida
(racemato)



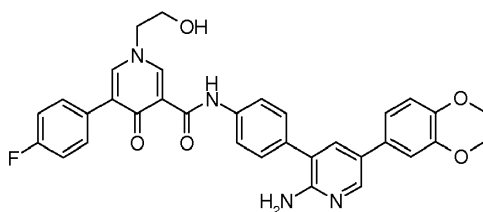
- 10 Se añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (83 µl) a una suspensión del compuesto del Ejemplo de referencia 9 y carbonato de cesio (237 mg) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, y se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida, dando ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico en forma de una sustancia oleosa.

- 20 Se disolvió ácido 5-(4-Fluorofenil)-4-oxo-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico en DMF (2 ml), y se añadieron HOAt (41 mg), HATU (170 mg), DMAP (18 mg) y DIPEA (88 µl) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (96 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente seguido de agitación durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración, dando 281 mg del compuesto del título purificado en bruto en forma de un sólido. Se purificaron 141 mg del sólido por PLC [diclorometano:metanol = 20:1 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [acetato de etilo:metanol = 15:1 (v/v)], dando 72 mg del compuesto del título.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,44-1,80 (6H, m), 3,47-3,51 (1H, m), 3,59-3,67 (1H, m), 3,75-3,81 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,08-4,23 (3H, m), 4,59-4,69 (3H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 7,55-7,58 (3H, m), 7,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84-7,89 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,3 Hz).
EM (IEN) m/z: 665(M+H)⁺.

30 Ejemplo 7

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



- 35 La N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida purificada en bruto obtenida en el Ejemplo 6 (141 mg) se disolvió en metanol (4 ml) y diclorometano (2 ml). A la mezcla de reacción se le añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de bicarbonato sódico, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:metanol = 100:0 -> 19:1 -> 9:1 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [diclorometano:metanol = 8:1 (v/v)], dando 9 mg del compuesto del título.

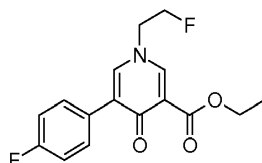
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,05-4,14 (4H, m), 4,98 (2H, s a), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,98-7,14 (4H, m), 7,44-7,54 (4H, m), 7,59 (2H, t, J = 2,5 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 581(M+H)⁺.

5 Ejemplo 8

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 1-(2-Fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



10 Se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetil (1,00 g) a una suspensión de 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (1,00 g) y carbonato de cesio (2,49 g) en DMF (9 ml) a temperatura ambiente.

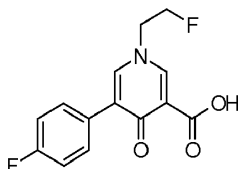
La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se diluyó añadiendo acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por

15 cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:hexano:metanol = 1:1:0 -> 7:3:0 -> 1:0:0 -> 19:0:1 (v/v)], dando 0,35 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,32-1,40 (3H, m), 4,11-4,38 (4H, m), 4,63-4,84 (2H, m), 6,99-7,09 (2H, m), 7,41-7,58 (3H, m), 8,12-8,18 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 308(M+H)⁺.

20 [Etapa 2] Ácido 1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



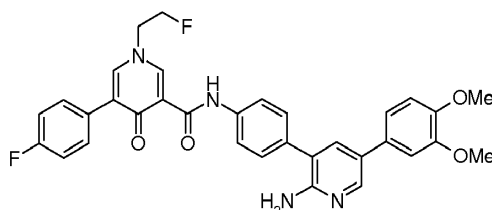
Se añadieron carbonato potásico (390 mg) y agua (5 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (347 mg) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico

25 y agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó, dando 210 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (CD₃OD) δ: 4,47-4,59 (2H, m), 4,75-4,89 (2H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 7,67-7,72 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 1,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 280(M+H)⁺.

30 [Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se añadió DIPEA (47 µl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (38 mg) y COMU (76 mg) en DMF (0,9 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (48 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante cinco horas seguido de la adición de agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, y después se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 30:1 (v/v)], dando 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

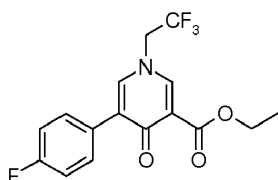
35

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,25-4,37 (2H, m), 4,66 (2H, s), 4,74-4,91 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,47-7,60 (6H, m), 7,84-7,89 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 583(M+H)⁺.

5 Ejemplo 9

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida [Etapa 1] 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

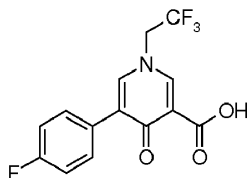


Una solución mixta de 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (0,95 g), N,N-dimetilformamida dimetilacetil (1,59 g) y tolueno (7 ml) se agitó de 100 °C a 105 °C durante 14 horas mientras que el metanol se eliminó por destilación. Después de enfriar a temperatura ambiente, el residuo se concentró a presión reducida. Además, se añadieron 7 ml de tolueno y el residuo se concentró a un tercio de su volumen a presión reducida. Se añadió tolueno (3,5 ml), dando una solución de 5-(dimetilamino)-2-[(dimetilamino)metileno]-4-(4-fluorofenil)-3-oxopent-4-enoato de etilo. Esta solución se enfrió de 0 °C a 5 °C, se añadieron trifluoroetil amina (0,43 ml) y una solución 4,3 M de cloruro ácido en acetato de etilo (1,57 ml), y la mezcla se agitó de 100 °C a 105 °C durante tres horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, las fases se separaron añadiendo agua, y la fase orgánica se concentró, dando 3,5 ml. Se añadió tolueno (1,4 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, dando 1,07 g del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,33-4,42 (4H, m), 7,05-7,13 (2H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 2,7 Hz).

EM (IEN) m/z: 344(M+H)⁺

[Etapa 2] Ácido 5-(4-Fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

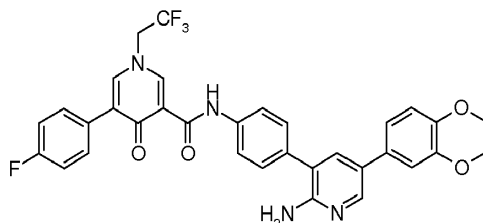


Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,8 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (118 mg) en metanol (0,7 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante dos horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración, dando el compuesto del título (87 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,55 (2H, c, J = 7,6 Hz), 7,14-7,22 (2H, m), 7,52-7,60 (3H, m), 8,55 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 316(M+H)⁺.

[Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



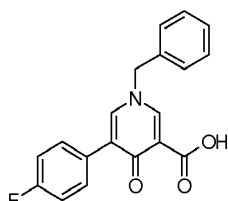
Se añadieron HOAt (25 mg), HATU (106 mg), DMAP (11 mg) y DIPEA (55 μl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (60 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (65 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por PLC [desarrollada con acetato de etilo], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [diclorometano:metanol = 20:1 (v/v)], dando 70 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,53 (2H, c, J = 7,8 Hz), 4,65 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,48-7,57 (6H, m), 7,85 (2H, dt, J = 9,0, 2,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,46 (1H, s).
EM (IEN) m/z: 619(M+H)⁺.

5 Ejemplo 10

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-bencil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

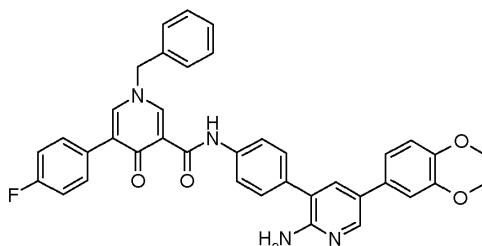
[Etapa 1] Ácido 1-bencil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



Se añadió hidruro sódico al 55 % (131 mg) dispersado en aceite a una solución de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (233 mg) en DMF (5 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añadió bromuro de bencilo (356 µl) y la mezcla se agitó durante dos días. Después, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico seguido de agitación durante una noche. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, y el precipitado se recogió por filtración, dando el compuesto del título (253 mg) en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,19 (2H, s), 7,09-7,15 (2H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,43-7,47 (3H, m), 7,51-7,56 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,3 Hz).
EM (IEN) m/z: 324(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-bencil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



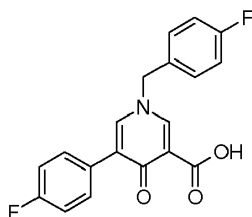
Se añadieron HOAt (14 mg), HATU (57 mg), DMAP (6 mg) y DIPEA (29 µl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (35 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (32 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se purificó por PLC [cloroformo:metanol = 9:1 (v/v)] y se liofilizó con un disolvente mixto de dioxano-agua, dando 37 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,73 (2H, s a), 5,17 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,07-7,17 (3H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,43-7,58 (9H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,3 Hz).
EM (IEN) m/z: 627(M+H)⁺.

Ejemplo 11

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

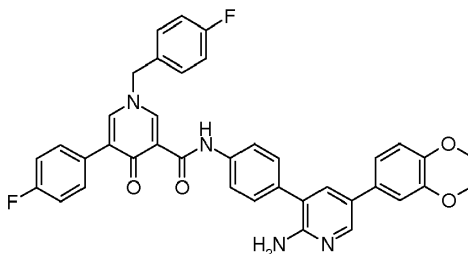
[Etapa 1] Ácido 1-(4-fluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



Se añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (122 μ l) a una suspensión de 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (200 mg) y carbonato de cesio (499 mg) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (4 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó, dando 250 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 5,15 (2H, s), 7,10-7,19 (4H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,51-7,60 (3H, m), 8,60 (1H, d, J = 1,8 Hz). EM (IEN) m/z: 342(M+H) $^+$.

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

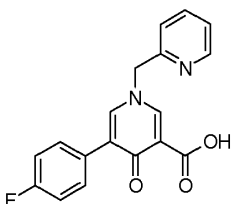


Se añadieron HOAt (21 mg), HATU (89 mg), DMAP (10 mg) y DIPEA (46 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (58 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (50 mg) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por PLC [desarrollada con acetato de etilo], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [diclorometano:metanol = 30:1 (v/v)], dando 61 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,02-7,18 (6H, m), 7,25-7,32 (2H, m), 7,47-7,57 (6H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1,8 Hz). EM (IEN) m/z: 645(M+H) $^+$.

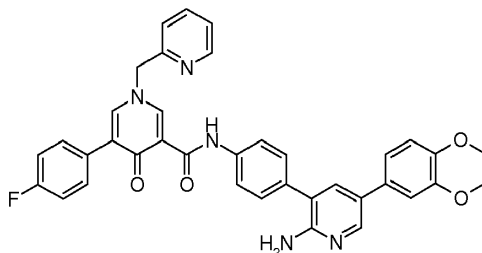
Ejemplo 12

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida [Etapa 1] Ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



Se añadió bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (126 mg) a una suspensión de 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (100 mg) y carbonato de cesio (437 mg) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se agitó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante cuatro horas y se devolvió a la temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó, dando 94 mg del compuesto del título en forma de un sólido. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 5,23 (2H, s), 7,11-7,17 (2H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,56-7,62 (2H, m), 7,76-7,87 (2H, m), 8,63 (2H, s).

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(piridin-2-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

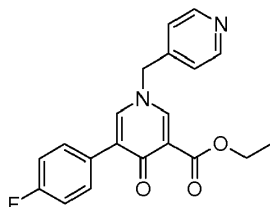


5 Se añadieron HOAt (18 mg), HATU (75 mg), DMAP (8 mg) y DIPEA (62 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (47 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (42 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió HATU (75 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una hora y se devolvió a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por PLC [acetato de etilo:metanol = 8:1 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [diclorometano:metanol = 15:1 (v/v)], dando 10 65 mg del compuesto del título en forma de un sólido.
 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,68 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,03-7,17 (4H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55-7,59 (3H, m), 7,72-7,80 (2H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,63-8,65 (1H, m), 8,75 (1H, d, J = 2,3 Hz).
 EM (IEN) m/z: 628(M+H) $^+$.
 15

Ejemplo 13

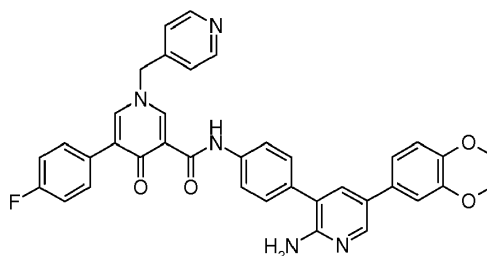
N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

20 [Etapa 1] 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



25 Se añadió bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (290 mg) a una suspensión de 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (200 mg) y carbonato de cesio (998 mg) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se diluyó añadiendo acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 10:0 -> 19:1 -> 9:1 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [diclorometano:metanol = 10:1 (v/v)], dando 126 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.
 30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,36 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,08 (2H, s), 7,02-7,14 (4H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,50-7,56 (2H, m), 8,19 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,67-8,69 (2H, m)
 EM (IEN) m/z: 353(M+H) $^+$.

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



35

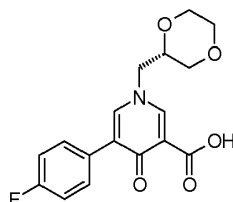
Se añadió hidróxido potásico (136 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (126 mg) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (0,54 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó. El sólido resultante se disolvió en DMF (2 ml), y se añadieron HOAt (40 mg), HATU (169 mg), DMAP (18 mg) y DIPEA (88 μ l) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (95 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió HATU (169 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante dos horas y se devolvió a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por PLC [acetato de etilo:metanol = 8:1 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [diclorometano:metanol = 15:1 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por amino PLC [diclorometano:metanol = 15:1 (v/v)], dando 107 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,64 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,03-7,17 (6H, m), 7,48-7,57 (6H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,69-8,72 (3H, m).
EM (IEN) m/z: 628(M+H)⁺.

Ejemplo 14

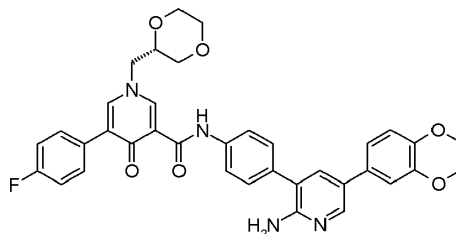
N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] Ácido 1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



Se añadió metanosulfonato de (2R)-1,4-Dioxan-2-ilmetilo (95 mg) a una suspensión de 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (100 mg) y carbonato de cesio (264 mg) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió metanosulfonato de (2R)-1,4-Dioxan-2-ilmetilo (32 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Se añadió metanosulfonato de (2R)-1,4-Dioxan-2-ilmetilo (32 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante tres horas y después se devolvió a la temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó, dando 101 mg del compuesto del título en forma de un sólido. EM (IEN) m/z: 334(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



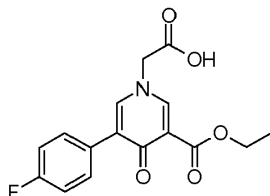
Se añadieron HOAt (21 mg), HATU (89 mg), DMAP (10 mg) y DIPEA (46 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (57 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (50 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por PLC [diclorometano:metanol = 20:1 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [acetato de etilo:metanol = 15:1 (v/v)], dando 75 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,33-3,38 (1H, m), 3,55-4,03 (8H, m), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,68 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,04-7,19 (4H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,55-7,60 (4H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,8 Hz).
EM (IEN) m/z: 637(M+H)⁺.

Ejemplo 15

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] Ácido [3-(Etoxicarbonil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxopiridin-1(4H)-il]acético

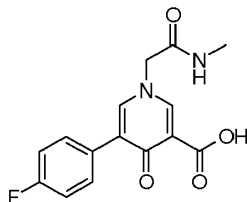


5 Se añadió bromoacetato de terc-butilo (341 μ l) a una suspensión de 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (400 mg) y carbonato de cesio (998 mg) en DMF (8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron diclorometano (15 ml) y TFA (0,59 ml) residuo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A la mezcla de reacción se le añadió TFA (1,00 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió TFA (4,00 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 19:1 -> 17:3 (v/v)], dando 320 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,57 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,38 (2H, s), 7,16-7,22 (2H, m), 7,57-7,62 (2H, m), 8,50 (1H, s), 9,06 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 320(M+H) $^+$.

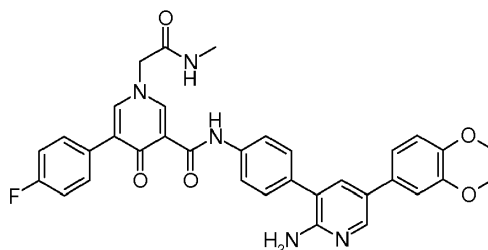
[Etapa 2] Ácido 5-(4-Fluorofenil)-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



25 Se añadieron metilamina (solución 2 M en THF; 0,63 ml), EDC.HCl (96 mg), HOBt (35 mg) y DMF (3 ml) al compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (80 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se agitó a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante cinco horas. Se añadió agua (1 ml) a la mezcla de reacción a 50 $^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 horas y se devolvió a la temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y agua, y la fase orgánica se extrajo con diclorometano y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con agua, dando 22 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

30 RMN ^1H (CD_3OD) δ : 2,81 (3H, s), 4,94 (2H, s), 7,15-7,21 (2H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,65 (1H, s). EM (IEN) m/z: 305(M+H) $^+$.

35 [Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



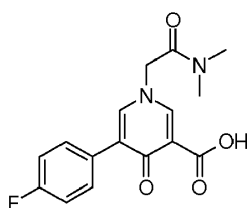
Se añadieron HOAt (9 mg), HATU (37 mg), DMAP (4 mg) y DIPEA (20 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (22 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (21 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetona, dando 13 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 2,64-2,66 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,91 (2H, s), 5,65 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,10-7,17 (2H, m), 7,27 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,66-7,71 (2H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,09 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,22 (2H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 608(M+H) $^+$.

Ejemplo 16

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] Ácido 1-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

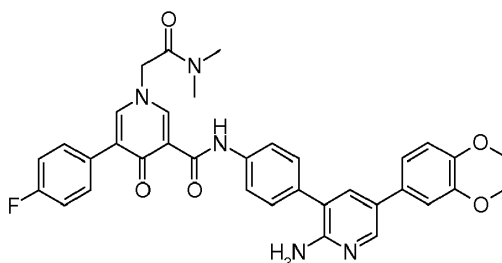


Se obtuvieron 33 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 15 (100 mg) y dimetilamina (solución 2 M en THF; 1,55 ml) mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 15.

RMN ^1H (DMSO- D_6) δ : 2,89 (3H, s), 3,00 (3H, s), 5,27 (2H, s), 7,28-7,34 (2H, m), 7,68-7,73 (2H, m), 8,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 319(M+H) $^+$.

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se añadieron HOAt (13 mg), HATU (53 mg), DMAP (6 mg) y DIPEA (29 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (33 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (30 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por PLC [acetato de etilo:metanol = 6:1 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [diclorometano:metanol = 20:1 (v/v)], dando 10 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

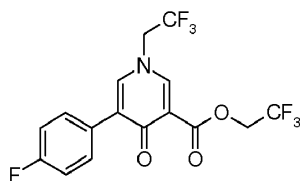
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,06 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,67 (2H, s), 4,81 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,03-7,16 (4H, m), 7,45-7,50 (3H, m), 7,55-7,60 (3H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 622(M+H) $^+$.

Ejemplo 17

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-(2,2-difluoro-2-metoxietil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetil

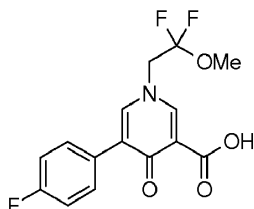


Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (371 μ l) a una suspensión de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (100 mg) y carbonato de cesio (838 mg) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y se diluyó añadiendo acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por PLC [acetato de etilo:hexano = 2:1 (v/v)], dando 123 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,37-4,46 (2H, m), 4,65-4,71 (2H, m), 7,05-7,12 (2H, m), 7,34-7,39 (1H, m), 7,49-7,56 (2H, m), 8,16 (1H, d, J = 2,4 Hz).

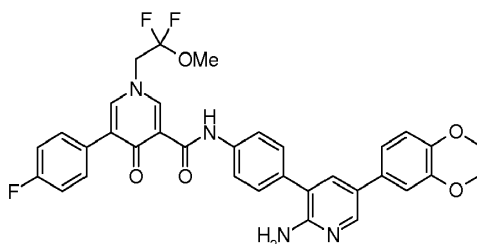
EM (IEN) m/z: 398(M+H) $^+$.

[Etapa 2] Ácido 1-(2,2-difluoro-2-metoxietil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



Se añadieron metanol (2 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (123 mg) en THF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se agitó a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante una hora. La mezcla de reacción se agitó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (3 ml), y la mezcla se agitó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante una noche y se devolvió a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y agua. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se lavó con un disolvente mixto de hexano y éter dietílico [4:1 (v/v)] y se secó, dando 58 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

[Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-(2,2-difluoro-2-metoxietil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



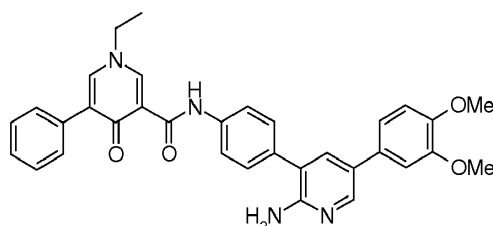
Se añadieron HOAt (25 mg), HATU (105 mg), DMAP (11 mg) y DIPEA (54 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (58 mg) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (59 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por PLC [desarrollada con acetato de etilo], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [diclorometano:metanol = 20:1 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC (NH) [diclorometano:metanol = 30:1 (v/v)], dando 16 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,66 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,32 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,69 (2H, s), 6,91-6,95 (1H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,06-7,10 (1H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,47-7,58 (6H, m), 7,84-7,88 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 631(M+H) $^+$.

Ejemplo 18

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-etil-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



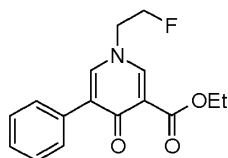
Se añadió DIPEA (601 μ l) a una solución de ácido 1-etil-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (420 mg) y COMU (961 mg) en DMF (5,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (610 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 horas seguido de la adición de agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, y después se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 \rightarrow 60:1 (v/v)], dando 700 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,58-1,64 (3H, m), 3,92 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,09 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,70 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,12 (2H, m), 7,39-7,61 (9H, m), 7,85-7,91 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,8 Hz).
EM (IEN) m/z: 547(M+H) $^+$.

Ejemplo 19

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 1-(2-fluoroetil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

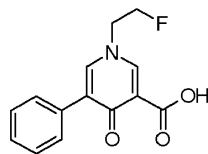


Se suspendió 4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (190 mg) en DMF (2,5 ml). Se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (509 mg) y 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo (256 mg) y la mezcla se agitó a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante tres horas. Se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico en refrigeración con hielo, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico.

El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 \rightarrow 40:1 (v/v)], dando 181 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,09-4,22 (2H, m), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,68-4,73 (1H, m), 4,79-4,85 (1H, m), 7,31-7,43 (4H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 8,16 (1H, d, J = 2,8 Hz).
EM (IEN) m/z: 290(M+H) $^+$.

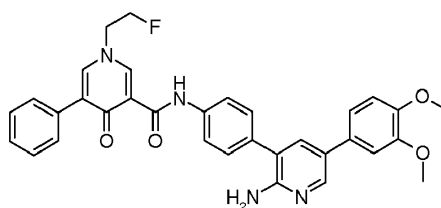
[Etapa 2] Ácido 1-(2-fluoroetil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1,2 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (181 mg) en metanol (1,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante dos horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración, dando 98 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,26-4,39 (2H, m), 4,74-4,91 (2H, m), 7,40-7,51 (3H, m), 7,56-7,62 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,0 Hz).
EM (IEN) m/z: 262(M+H) $^+$.

[Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



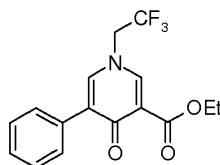
Se añadió DIPEA (133 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (100 mg) y COMU (213 mg) en DMF (5,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (135 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante cinco horas seguida de la adición de agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, y después se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 19:1 (v/v)], dando 192 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

5
10
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,27 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,33 (1H, t, J = 4,4 Hz), 4,64 (2H, s), 4,77 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,88 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,40-7,51 (5H, m), 7,56-7,60 (4H, m), 7,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,8 Hz).
EM (IEN) m/z: 565(M+H) $^+$.

Ejemplo 20

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-4-oxo-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

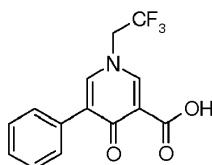
15 [Etapa 1] 4-oxo-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



Se suspendió 4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (100 mg) en DMF (1,5 ml). Se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (268 mg) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (83 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 \rightarrow 40:1 (v/v)], dando 159 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

20
25
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,33-4,42 (4H, m), 7,33-7,44 (4H, m), 7,51-7,58 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 2,8 Hz).
EM (IEN) m/z: 326(M+H) $^+$.

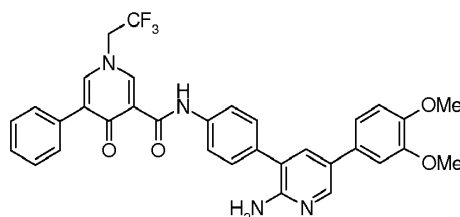
[Etapa 2] Ácido 4-Oxo-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,73 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (158 mg) en metanol (2,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante dos horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración, dando 90 mg del compuesto del título.

30
35
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,54 (2H, c, J = 7,6 Hz), 7,42-7,64 (6H, m), 8,54 (1H, d, J = 2,8 Hz).
EM (IEN) m/z: 296(M-H) $^-$.

[Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-4-oxo-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



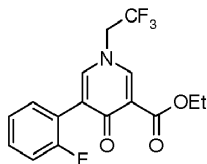
Se añadió DIPEA (289 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (247 mg) y COMU (462 mg) en DMF (2,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (267 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 17 horas seguido de la adición de agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, después se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 \rightarrow 40:1 (v/v)], dando 320 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,51 (2H, c, J = 7,8 Hz), 4,65 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,42-7,59 (9H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,8 Hz). EM (IEN) m/z: 601(M+H) $^+$.

Ejemplo 21

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(2-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 5-(2-Fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

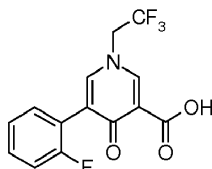


El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 1 (110 mg) se suspendió en DMF (1,5 ml). Se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (274 mg) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (85 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico en refrigeración con hielo seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 \rightarrow 60:1 (v/v)], dando 134 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,33-4,41 (4H, m), 7,09-7,22 (2H, m), 7,30-7,38 (1H, m), 7,45 (1H, s a), 7,55-7,61 (1H, m), 8,15 (1H, d, J = 2,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 344(M+H) $^+$.

[Etapa 2] Ácido 5-(2-Fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

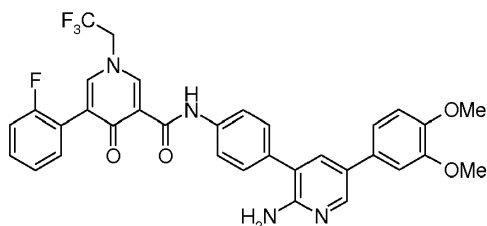


Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,78 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (134 mg) en metanol (1,2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante dos horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración, dando 103 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,54 (2H, c, J = 7,8 Hz), 7,17-7,30 (2H, m), 7,40-7,48 (1H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 7,70 (1H, s a), 8,57 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 316(M+H) $^+$.

[Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(2-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



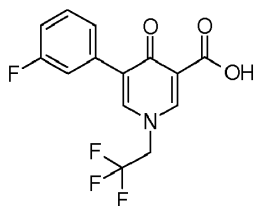
Se añadió DIPEA (35 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (32 mg) y COMU (57 mg) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (36 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante siete horas seguido de la adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 30:1 (v/v)], dando 49 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,51 (2H, c, J = 7,8 Hz), 4,62 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,18-7,31 (2H, m), 7,40-7,62 (6H, m), 7,82-7,87 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,40 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 619(M+H) $^+$.

Ejemplo 22

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(3-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida [Etapa 1] Ácido 5-(3-Fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

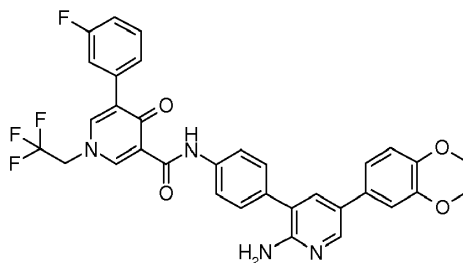


El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 2 (75 mg) se suspendió en DMF. Se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (140 mg) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (54 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La solución de reacción se filtró. Después del lavado con una pequeña cantidad de DMF, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,57 ml) al filtrado a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante tres horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración, dando 77 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,56 (2H, c, J = 7,8 Hz), 7,12-7,19 (1H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,41-7,49 (1H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 8,54-8,59 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 316(M+H) $^+$.

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(3-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se añadió DIPEA (64 μ l) a una solución del ácido carboxílico obtenido en la Etapa 1 anterior (77 mg) y COMU (136 mg) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (73 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 horas seguido de la adición de agua. El sólido precipitado se recogió por filtración, y el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:diclorometano:metanol = 10:10:1 (v/v)] y después cristalizó en diclorometano y diisopropil éter, dando 92 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

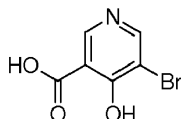
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,48-4,56 (2H, m), 4,62 (2H, s), 6,90-7,19 (4H, m), 7,21-7,36 (2H, m), 7,42-7,61 (5H, m), 7,82-7,89 (2H, m), 8,25-8,30 (1H, m), 8,62-8,66 (1H, m), 12,43 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 619(M+H)*.

Ejemplo 23

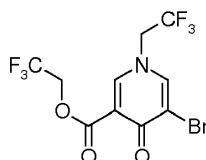
N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-6'-fluoro-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-3,3'-bipiridin-5-carboxamida

5 [Etapa 1] Ácido 5-bromo-4-hidroxipiridin-3-carboxílico



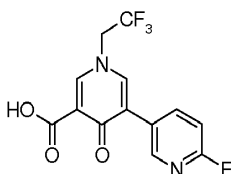
10 Se añadió una solución de metil litio en éter (1 M, 4,8 ml) a una solución de 3,5-dibromopiridin-4-ol (1200 mg) en THF (10 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de n-butil litio en hexano (1,65 M, 6,0 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió hielo seco a -78 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos, seguido de la adición de una solución acuosa 4 N de ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, dando una mezcla del compuesto del título y 3,5-dibromopiridin-4-ol.

[Etapa 2] 5-Bromo-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de 2,2,2-trifluoroetil



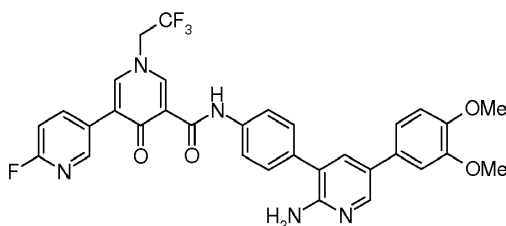
15 Se añadieron secuencialmente DMF (5 ml), carbonato de cesio (2140 mg) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (945 µl) al compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 30:1 (v/v)], dando el compuesto del título en forma de una mezcla con un subproducto inseparable.

[Etapa 3] Ácido 6'-fluoro-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-3,3'-bipiridin-5-carboxílico



25 El compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior se suspendió en un disolvente mixto de 1,4-dioxano/agua (7,0/0,7 ml). Se añadieron secuencialmente ácido (6-Fluoropiridin-3-il)borónico (420 mg), carbonato potásico (659 mg) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (138 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C durante siete horas. La mezcla se dejó enfriar seguido de la adición de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 20:1 (v/v)], dando el compuesto del título en forma de una mezcla con un subproducto inseparable.

30 [Etapa 4] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-6'-fluoro-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidro-3,3'-bipiridin-5-carboxamida



Se añadió DIPEA (31 µl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior y COMU (49 mg) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 2 del

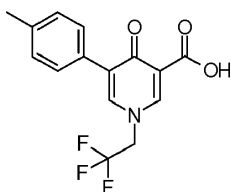
Ejemplo 1 (31 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante siete horas seguido de la adición de agua. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por PLC [cloroformo:metanol = 15:1 (v/v)], dando 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,8 Hz), 4,64 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,12 (3H, m), 7,49-7,60 (4H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 8,16-8,22 (1H, m), 8,26-8,33 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,29 (1H, s).
EM (IEN) m/z: 620(M+H)⁺.

Ejemplo 24

- 10 N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

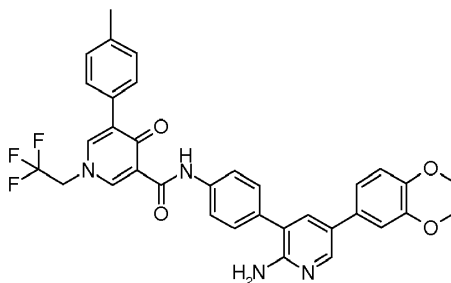
[Etapa 1] Ácido 5-(4-Metilfenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



- 15 Se obtuvieron 71 mg del compuesto del título a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 3 (75 mg) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (55 μl) como materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 22.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,41 (3H, s), 4,52 (2H, c, J = 7,6 Hz), 7,23-7,32 (2H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 8,50-8,54 (1H, m).
EM (IEN) m/z: 312(M+H)⁺.

- 20 [Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-metilfenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



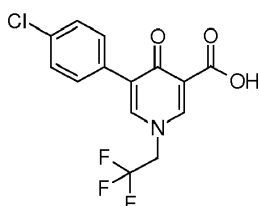
- 25 Se obtuvieron 60 mg del compuesto del título en forma de un sólido del ácido carboxílico obtenido en la Etapa 1 que se ha mencionado anteriormente (71 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (67 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 3.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,42 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,45-4,54 (2H, m), 4,63 (2H, s), 6,90-7,14 (3H, m), 7,20-7,33 (2H, m), 7,42-7,59 (6H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 8,25-8,30 (1H, m), 8,60-8,64 (1H, m), 12,55 (1H, s). EM (IEN) m/z: 615(M+H)⁺.

Ejemplo 25

- 30 N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-clorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] Ácido 5-(4-Clorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

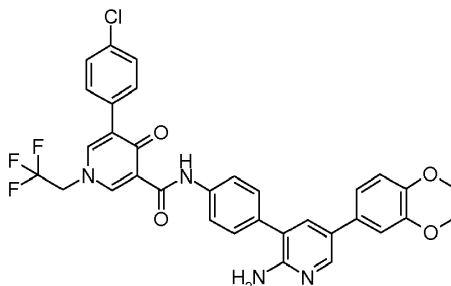


Se obtuvieron 76 mg del compuesto del título a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 4 (75 mg) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (51 μ l) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 22.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,51-4,60 (2H, m), 7,42-7,56 (4H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 8,54-8,57 (1H, m).

5 EM (IEN) m/z: 332(M+H) $^+$.

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-clorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



10 Se obtuvieron 107 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (76 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (68 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 3.

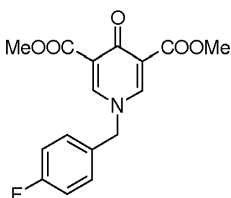
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,47-4,56 (2H, m), 4,63 (2H, s), 6,91-7,12 (3H, m), 7,44-7,59 (8H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 8,26-8,29 (1H, m), 8,62-8,66 (1H, m), 12,43 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 635(M+H) $^+$.

15 Ejemplo 26

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 1-(4-Fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de dimetilo



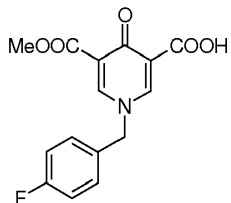
20 Se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetal (25,6 ml) a una solución de 1,3-acetona-dicarboxilato de dimetilo (7,22 ml) en acetato de n-butilo (150 ml), y la mezcla se agitó a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadieron metanol (100 ml) y 4-fluorobencilamina (8,6 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 9:1 (v/v)], dando el compuesto del

25 título (6,24 g) en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,87 (6H, s), 5,00 (2H, s), 7,11-7,16 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 8,10 (2H, s).

EM (IEN): m/z 320(M+H) $^+$.

[Etapa 2] Ácido 1-(4-Fluorobencil)-5-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



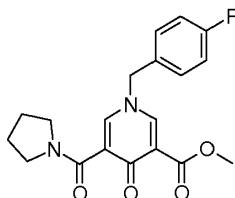
30 Se añadió hidróxido sódico 1 N (19,5 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (6,24 g) en metanol (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, la mezcla se agitó a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante un día, y se añadió adicionalmente hidróxido sódico 1 N (19,5 ml) seguido de agitación durante dos días. La mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente y después el precipitado se recogió por filtración.

35 Al sólido resultante se le añadieron metanol (200 ml) y resina ácida IR-120B (20 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante un día. La resina se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Después, el

precipitado se recogió por filtración de un disolvente mixto de ácido acético y éter etílico, dando el compuesto del título (1,48 g) en forma de un sólido.

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,81 (3H, s), 5,46 (2H, s), 7,25-7,30 (2H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 8,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,93 (1H, d, J = 1,8 Hz).

5 [Etapa 3] 1-(4-Fluorobencil)-4-oxo-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

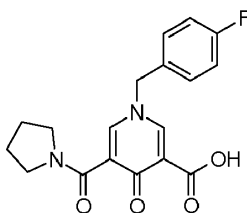


Se añadieron EDC.HCl (106 mg) y pirrolidina (71 μl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (130 mg) y HOBt (29 mg) en DMF (1,6 ml) a temperatura ambiente seguido de agitación durante 90 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante tres horas, y después se añadió agua a temperatura ambiente seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 30:1 (v/v)], dando 45 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,81-1,96 (4H, m), 3,45 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,57 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,88 (3H, s), 4,96 (2H, s), 7,10-7,17 (2H, m), 7,22-7,28 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,5 Hz).

15 EM (IEN) m/z: 359(M+H)⁺.

[Etapa 4] Ácido 1-(4-fluorobencil)-4-oxo-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

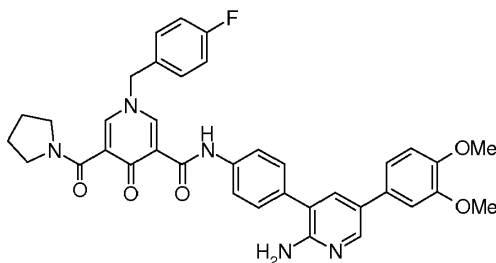


Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,26 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (45 mg) en metanol (1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 90 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración, dando 33 mg del compuesto del título.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,86-2,01 (4H, m), 3,43 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,61 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,10 (2H, s), 7,12-7,19 (2H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,5 Hz).

25 EM (IEN) m/z: 345(M+H)⁺.

[Etapa 5] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se obtuvieron 46 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (29 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (30 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 3.

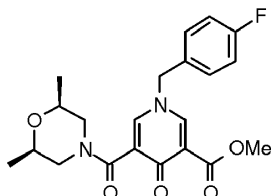
30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,88-2,03 (4H, m), 3,46 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,64 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,18 (4H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,47-7,51 (2H, m), 7,55-7,58 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,82-7,87 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,46 (1H, s).

35 EM (IEN) m/z: 648(M+H)⁺.

Ejemplo 27

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-[[{(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]carbonil]-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

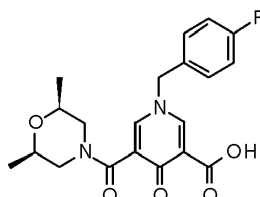
[Etapa 1] 5-[[{(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]carbonil]-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo



5 Se añadió DIPEA (228 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 26 (200 mg) y COMU (365 mg) en DMF (2,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió cis-2,6-dimetilmorfolina (162 μ l) y la mezcla se agitó durante cuatro horas. Se añadió una solución 1 N de ácido clorhídrico a temperatura ambiente, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 \rightarrow 30:1 (v/v)], dando 30 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,11 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,22 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,46-2,55 (1H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 3,21-3,28 (1H, m), 3,59-3,79 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,43-4,51 (1H, m), 4,99 (2H, s), 7,11-7,17 (2H, m), 7,22-7,31 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,8 Hz). EM (IEN) m/z: 403(M+H) $^+$.

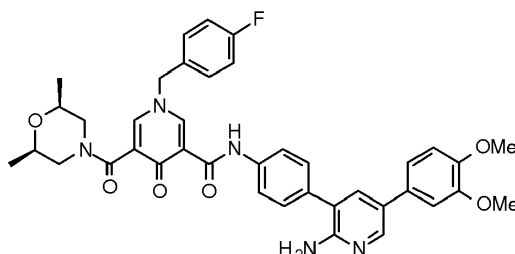
[Etapa 2] Ácido 5-[[{(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]carbonil]-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



20 Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,14 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (30 mg) en metanol (1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante dos horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se extrajo con cloroformo y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, dando 28 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,49-2,58 (1H, m), 2,82-2,92 (1H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,61-3,78 (2H, m), 4,44-4,52 (1H, m), 5,11 (2H, s), 7,13-7,20 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 389(M+H) $^+$.

[Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-[[{(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]carbonil]-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



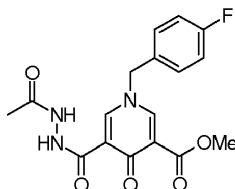
30 Se obtuvieron 24 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (28 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (25 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 3.

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,52-2,61 (1H, m), 2,86-2,97 (1H, m), 3,24-3,31 (1H, m), 3,64-3,76 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,50-4,56 (1H, m), 4,63 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,12-7,19 (2H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,82-7,87 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,37 (1H, s). EM (IEN) m/z: 692(M+H) $^+$.

Ejemplo 28

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

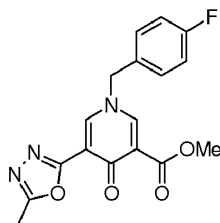
[Etapa 1] 5-[(2-Acetilhidrazinil)carbonil]-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo



5 Se obtuvieron 159 mg del compuesto del título a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 26 (250 mg) y acetohidrazida (76 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 27.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,09 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,08 (2H, s), 7,11-7,18 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,95-8,00 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,5 Hz), 12,21 (1H, d, J = 5,5 Hz).

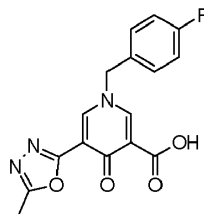
[Etapa 2] 1-(4-Fluorobencil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo



15 Se añadieron secuencialmente hexacloroetano (260 mg), el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (159 mg) y trietilamina (368 μl) a una solución de trifetilfosfina (346 mg) en diclorometano (3,0 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y después se agitó durante 18 horas. Se añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 30:1 (v/v)], dando 105 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,60 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,10-7,18 (2H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 8,21-8,25 (2H, m). EM (IEN) m/z: 344(M+H)⁺.

[Etapa 3] Ácido 1-(4-Fluorobencil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

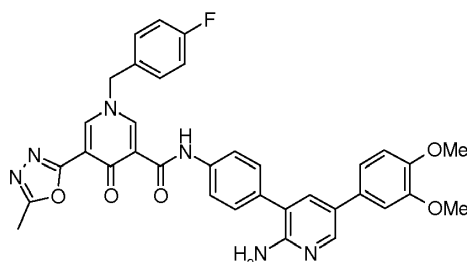


25 Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,66 ml) a una solución mixta del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (113 mg) en metanol (1,5 ml)/tetrahidrofurano (0,2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante dos horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió por filtración, dando 74 mg del compuesto del título.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,66 (3H, s), 5,19 (2H, s), 7,14-7,21 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 330(M+H)⁺.

[Etapa 4] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



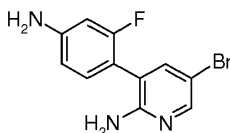
Se obtuvieron 42 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (28 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (30 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 3.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,68 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,20 (4H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,48-7,59 (3H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 8,28 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,32 (1H, s). EM (IEN) m/z: 633(M+H)⁺.

Ejemplo 29

- 10 N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-3-fluorofenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

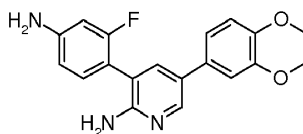
[Etapa 1] 3-(4-Amino-2-fluorofenil)-5-bromopiridin-2-amina



- 15 Se suspendieron 5-bromo-3-yodopiridin-2-amina (300 mg), 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (238 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (58 mg) y carbonato potásico (416 mg) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), y la suspensión se calentó a reflujo a 80 °C durante dos días. Después de dejar de enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [hexano:acetato de etilo = 1:2 (v/v)], dando 248 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,92 (2H, s), 4,50 (2H, s), 6,44-6,56 (2H, m), 7,06-7,13 (1H, m), 7,43-7,48 (1H, m), 8,08-8,12 (1H, m).
EM (IEN) m/z: 282, 284(M+H)⁺.

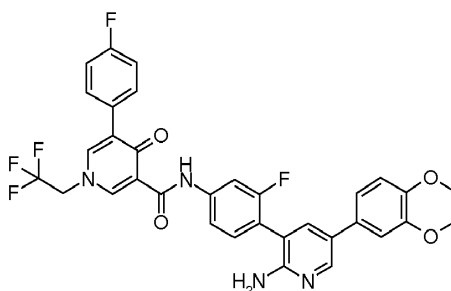
[Etapa 2] 3-(4-Amino-2-fluorofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-amina



- 25 El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (2,00 g), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (1,42 g), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,29 g) y carbonato potásico (2,94 g) se suspendieron en dioxano (20 ml) y agua (4,0 ml), y la suspensión se calentó a reflujo a 100 °C durante cuatro horas. Después de dejar de enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:diclorometano:metanol = 10:10:1 (v/v)]. El sólido resultante se recrystalizó en diclorometano y diisopropil éter, dando 1,93 g del compuesto del título en forma de un sólido.

- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,51 (2H, s), 6,49-6,58 (2H, m), 6,91-7,21 (4H, m), 7,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz).
35 EM (IEN) m/z: 340(M+H)⁺.

[Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-3-fluorofenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se añadió DIPEA (83 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 9 (75 mg) y COMU (132 mg) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. El compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (70 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 23 horas seguido de la adición de agua. El sólido precipitado se recogió por filtración, y el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo] y después se sometió a liofilización usando dioxano, dando 119 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

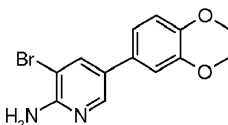
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,48-4,61 (4H, m), 6,90-7,22 (5H, m), 7,34-7,61 (6H, m), 7,86-7,93 (1H, m), 8,30-8,33 (1H, m), 8,62-8,66 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 637(M+H) $^+$.

Ejemplo 30

N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-3-metilfenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

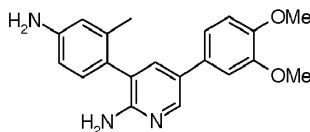
[Etapa 1] 3-Bromo-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-amina



Se suspendieron 3-bromo-5-yodopiridin-2-amina (7,50 g), ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (4,79 g), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (1,45 g) y carbonato potásico (10,4 g) se suspendieron en dioxano (100 ml) y agua (10 ml), y la suspensión se calentó a 80 $^\circ\text{C}$ durante 9,5 horas. Después de dejar de enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo], dando 7,36 g del compuesto del título en forma de un sólido.

EM (IEN) m/z: 309, 311(M+H) $^+$.

[Etapa 2] 3-(4-Amino-2-metilfenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-amina

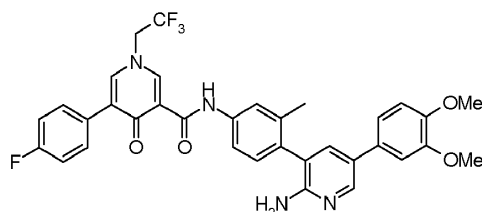


Se añadieron agua (0,1 ml), carbonato potásico (55 mg) y aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (5,4 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (41 mg) y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (34 mg) en 1,4-dioxano (1,0 ml), y la mezcla se agitó a 100 $^\circ\text{C}$ durante 26 horas. Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 40:1 (v/v)], dando 29 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,14 (3H, s), 3,72 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,55-6,68 (2H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 6,99-7,10 (3H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 336(M+H) $^+$.

[Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]-3-metilfenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se añadió DIPEA (16 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 9 (20 mg) y COMU (35 mg) en DMF (0,8 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió 3-(4-Amino-2-

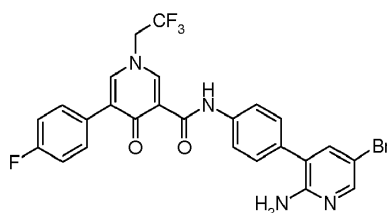
5 metilfenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-2-amina obtenida en la Etapa 2 anterior (27 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar durante tres horas, se añadió agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 \rightarrow 50:1 (v/v)], dando 16 mg del compuesto del título en forma de un sólido. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,43 (2H, s), 4,51 (2H, c, J = 7,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,01-7,11 (2H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,49-7,58 (4H, m), 7,68-7,73 (2H, m), 8,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,40 (1H, s).

10 EM (IEN) m/z: 633(M+H) $^+$.

Ejemplo 31

N-[4-(2-Amino-5-fenilpiridin-3-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

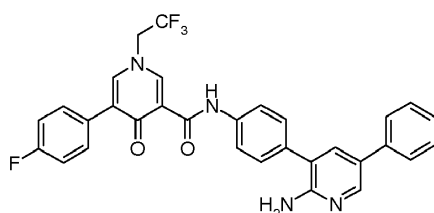
[Etapa 1] N-[4-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



15 Se añadió DIPEA (414 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 9 (500 mg) y COMU (883 mg) en DMF (8,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 25 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 1 (440 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 19 horas seguido de la adición de agua. El sólido precipitado se recogió por filtración, se suspendió en cloroformo/éter diisopropílico y después se recogió por filtración, dando 800 mg del compuesto del título.

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,52 (2H, c, J = 7,8 Hz), 4,62 (2H, s), 7,14-7,22 (2H, m), 7,39-7,58 (6H, m), 7,80-7,86 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,47 (1H, s).

[Etapa 2] N-[4-(2-Amino-5-fenilpiridin-3-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



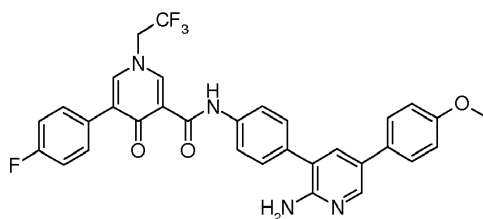
25 Se añadieron agua (0,1 ml), carbonato potásico (70 mg) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (19 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (95 mg) y ácido fenilborónico (25 mg) en 1,2-dimetoxietano (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 21 horas. Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 \rightarrow 40:1 (v/v)], dando 39 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4,52 (2H, c, J = 7,8 Hz), 4,68 (2H, s), 7,14-7,21 (2H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 7,39-7,64 (10H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 559(M+H) $^+$.

35 Ejemplo 32

N-{4-[2-Amino-5-(4-metoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



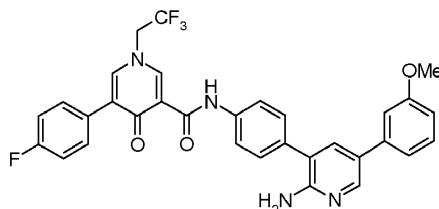
Se obtuvieron 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 31 (95 mg) y ácido 4-metoxifenilborónico (31 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 31.

- 5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,78 (3H, s), 5,28 (2H, c, J = 8,6 Hz), 5,68 (2H, s), 6,95-7,01 (2H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 7,51-7,60 (5H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 7,78-7,85 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,28 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 589(M+H)⁺.

Ejemplo 33

- 10 N-{4-[2-Amino-5-(3-metoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



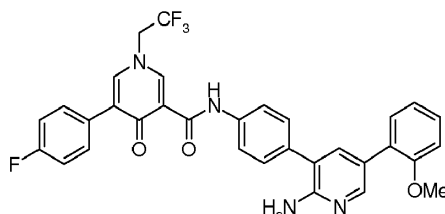
Se añadieron agua (0,1 ml), carbonato potásico (70 mg) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (19 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 31 (95 mg) y ácido 3-metoxifenilborónico (31 mg) en 1,4-dioxano (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 17 horas. Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:metanol = 300:1 -> 100:1 (v/v)], dando 10 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,86 (3H, s), 4,52 (2H, c, J = 8,0 Hz), 4,67 (2H, s), 6,84-6,90 (1H, m), 7,05-7,09 (1H, m), 7,11-7,22 (3H, m), 7,31-7,38 (1H, m), 7,47-7,63 (6H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 8,31 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,46 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 589(M+H)⁺.

Ejemplo 34

- 25 N-{4-[2-Amino-5-(2-metoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

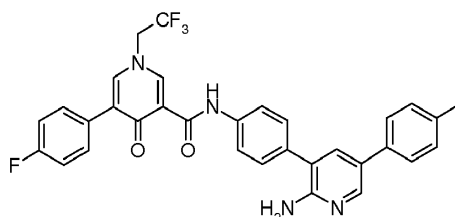


Se añadieron agua (0,1 ml), carbonato potásico (70 mg) y un aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (6,9 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 31 (95 mg) y ácido 2-metoxifenilborónico (31 mg) en 1,2-dimetoxietano (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 horas. Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [hexano:acetato de etilo = 3:1 -> 1:3 (v/v)], dando 34 mg del compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,83 (3H, s), 4,45-4,55 (2H, m), 4,63 (2H, s), 6,94-7,07 (2H, m), 7,15-7,34 (4H, m), 7,49-7,62 (6H, m), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, s), 12,43 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 589(M+H)⁺.

Ejemplo 35

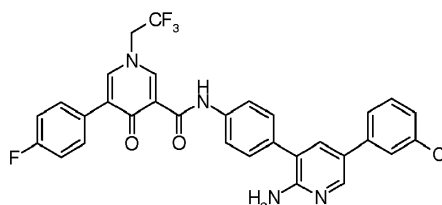
N-{4-[2-Amino-5-(4-metilfenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



- 5 Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 31 (95 mg) y ácido 4-metilfenilborónico (27 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la del Ejemplo 34. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,38 (3H, s), 4,51 (2H, c, J = 7,8 Hz), 4,63 (2H, s), 7,15-7,25 (4H, m), 7,42-7,62 (8H, m), 7,82-7,87 (2H, m), 8,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,45 (1H, s). EM (IEN) m/z: 573(M+H)⁺.

Ejemplo 36

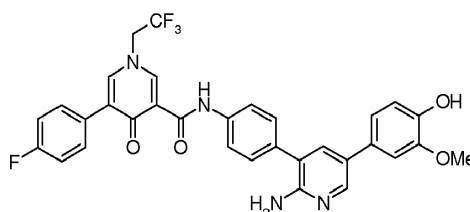
- 10 N-{4-[2-Amino-5-(3-clorofenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



- 15 Se obtuvieron 44 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 31 (95 mg) y ácido 3-clorofenilborónico (32 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la del Ejemplo 34. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,52 (2H, c, J = 7,6 Hz), 4,75 (2H, s), 7,15-7,22 (2H, m), 7,27-7,44 (3H, m), 7,46-7,61 (7H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,46 (1H, s). EM (IEN) m/z: 593(M+H)⁺.

Ejemplo 37

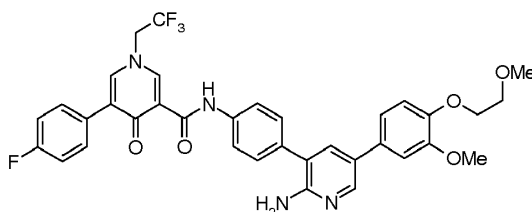
- 20 N-{4-[2-Amino-5-(4-hidroxi-3-metoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



- 25 Se añadieron agua (0,1 ml), carbonato potásico (70 mg) y un aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (6,9 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 31 (95 mg) y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (51 mg) en 1,4-dioxano (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante cuatro horas. Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 30:1 (v/v)], dando 43 mg del compuesto del título en forma de un sólido.
- 30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,95 (3H, s), 4,52 (2H, c, J = 7,8 Hz), 4,65 (2H, s), 5,64 (1H, s), 6,95-7,07 (3H, m), 7,15-7,22 (2H, m), 7,47-7,58 (6H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,46 (1H, s). EM (IEN) m/z: 605(M+H)⁺.

Ejemplo 38

- 35 N-(4-{2-Amino-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-3-il}fenil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

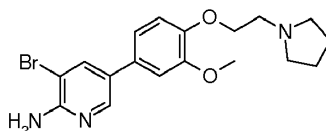


Se obtuvieron 34 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 31 (95 mg) y 2-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (62 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la del Ejemplo 34. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,46 (3H, s), 3,78-3,83 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,18-4,23 (2H, m), 4,52 (2H, c, J = 7,8 Hz), 4,63 (2H, s), 6,96-7,09 (3H, m), 7,15-7,22 (2H, m), 7,47-7,59 (6H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,46 (1H, s). EM (IEN) m/z: 663(M+H)⁺.

Ejemplo 39

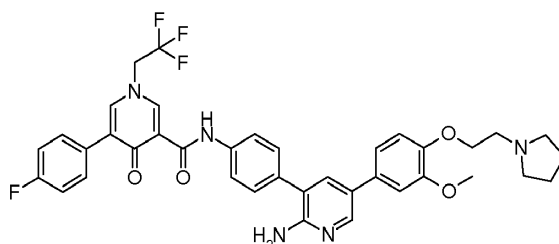
N-[4-(2-Amino-5-{3-metoxi-4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil]piridin-3-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 3-Bromo-5-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletotoxi)fenil]piridin-2-amina



Se añadieron 1-[2-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil]pirrolidina (5,81 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,97 g) y carbonato potásico (6,94 g) a una solución de 3-bromo-5-yodopiridin-2-amina (5,00 g) en dioxano (40 ml) y agua (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 50:1 -> 20:1 -> 10:1 (v/v)], dando 4,03 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,24 (4H, s), 2,63-2,68 (4H, m), 2,98 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,92 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,91 (2H, s), 6,93-7,02 (3H, m), 7,85 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 392, 394(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-[4-(2-Amino-5-{3-metoxi-4-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil]piridin-3-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



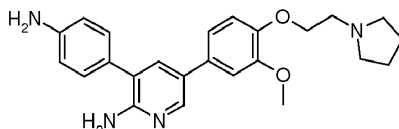
Se añadieron COMU (391 mg) y DIPEA (159 μl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 9 (216 mg) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (100 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante dos días. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [hexano:acetato de etilo = 1:1 -> 1:3 -> 0:100 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. Se añadieron el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (76 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (22 mg) y carbonato potásico (40 mg) a una solución de parte de la sustancia oleosa resultante (50 mg) en dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante dos días y se devolvió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH) [acetato de etilo:metanol = 100:0 -> 9:1 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC (NH) [diclorometano:metanol = 15:1 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC (NH) [diclorometano:metanol = 40:1 (v/v)], dando 1,8 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,80-1,88 (4H, m), 2,62-2,72 (4H, m), 2,99 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,92 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,52 (2H, c, J = 7,6 Hz), 4,66 (2H, s), 6,97-7,20 (5H, m), 7,47-7,59 (6H, m), 7,85 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,27 (1H, s), 8,64 (1H, s), 12,46 (1H, s).
EM (IEN) m/z: 702(M+H)⁺.

5 Ejemplo 40

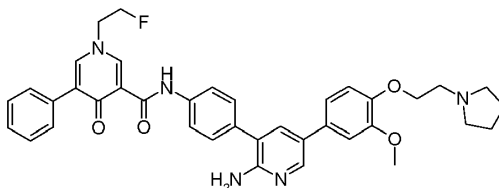
N-(4-{2-Amino-5-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]piridin-3-il}fenil)-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 3-(4-Aminofenil)-5-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]piridin-2-amina



10 Se añadieron 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (285 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (110 mg) y carbonato potásico (396 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 39 (375 mg) en dioxano (10 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante cinco horas. La mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna [cloroformo:metanol = 19:1 (v/v)], dando 407 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.
15 EM (IEN) m/z: 405 (M+H)⁺.

[Etapa 2] N-(4-{2-Amino-5-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]piridin-3-il}fenil)-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

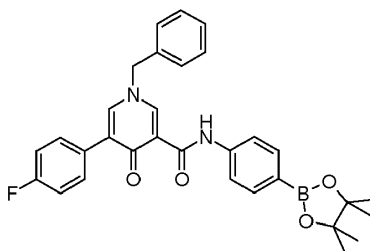


20 Se añadió DIPEA (67 µl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 19 (50 mg) y COMU (106 mg) en DMF (5,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (85 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante cinco horas seguido de la adición de agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, y después se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa [acetonitrilo:agua:ácido fórmico], dando 51 mg del compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,79-1,85 (4H, m), 2,62-2,69 (4H, m), 2,97 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,92 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,27 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,33 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,64 (2H, s), 4,76 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,88 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,39-7,51 (5H, m), 7,55-7,60 (4H, m), 7,87 (2H, dt, J = 8,3, 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,8 Hz). EM (IEN) m/z: 648(M+H)⁺.
25
30

Ejemplo 41

N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil]piridin-3-il}fenil)-1-bencil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

35 [Etapa 1] 1-Bencil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

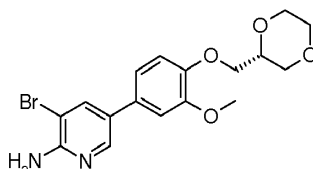


Se añadieron EDC.HCl (152 mg), HOBT (73 mg) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (128 mg) a una solución de ácido 1-bencil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (171 mg) en DMF (3 ml) a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron EDC.HCl (76 mg) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (64 mg) a 50 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se diluyó añadiendo agua. El sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [hexano:acetato de etilo = 5:1 -> 4:1 -> 3:1 -> 1:1 (v/v)], dando 112 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

EM (IEN) m/z: 525(M+H)⁺.

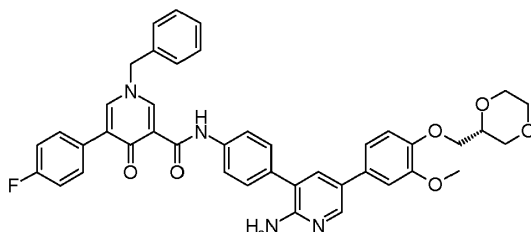
[Etapa 2] 3-Bromo-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-2-amina



El compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 7 (2,64 g), 3-bromo-5-yodopiridin-2-amina (2,25 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (430 mg) y carbonato potásico (3,12 g) se suspendieron en dioxano (30 ml) y agua (6 ml), y la suspensión se agitó a 80 °C durante una noche. Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se diluyó con cloroformo seguido de lavado con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:hexano = 1:1 -> cloroformo:metanol = 19:1 (v/v)], dando 2,05 g del compuesto del título en forma de un sólido.

EM (IEN) m/z: 395, 397(M+H)⁺.

[Etapa 3] N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-1-bencil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se añadieron el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (93 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (49 mg) y carbonato potásico (88 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (112 mg) en dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se diluyó añadiendo acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [desarrollada con acetato de etilo], y el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PLC [diclorometano:metanol = 15:1 (v/v)], dando 57 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

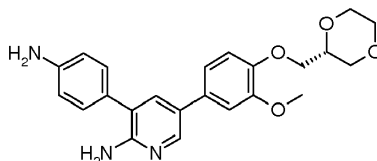
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,52-3,83 (5H, m), 3,89 (3H, s), 3,93-4,09 (4H, m), 4,72 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,09-7,15 (2H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 7,40-7,56 (9H, m), 7,82-7,87 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 713(M+H)⁺.

Ejemplo 42

N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 3-(4-Aminofenil)-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-2-amina

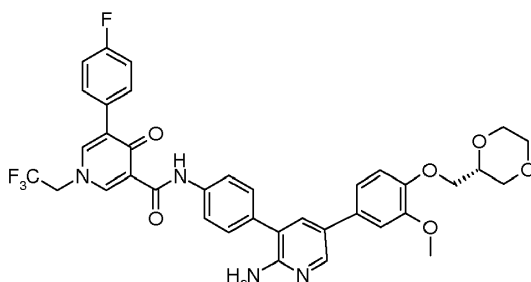


El compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 41 (2,05 g), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

(1,14 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,3 g), y carbonato potásico (2,15 g) se suspendieron en dioxano (30 ml) y agua (6 ml), y la suspensión se agitó a 100 °C durante dos horas. Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se diluyó con cloroformo seguido de lavado con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:hexano = 1:1 -> cloroformo:etanol = 19:1 (v/v)], dando 1,27 g del compuesto del título en forma de un sólido.

5 EM (IEN) m/z: 408(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



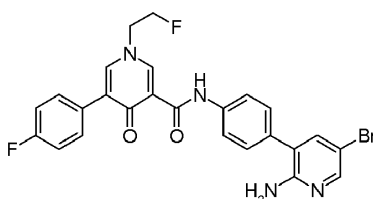
10 Se añadieron COMU (82 mg) y DIPEA (51 µl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 9 (51 mg) en DMF (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (60 mg) se añadió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. A la solución de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se deshidrató con sulfato sódico, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo y diisopropil éter. El sólido obtenido por filtración se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:metanol = 99:1 -> 9:1 (v/v)] y después se purificó por HPLC de fase inversa [acetonitrilo:agua:ácido fórmico], dando 14 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,50-3,55 (1H, m), 3,61-3,69 (1H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 3,78-3,85 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,92-3,99 (2H, m), 4,00-4,08 (2H, m), 4,50 (2H, c, J = 7,8 Hz), 4,60-4,66 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,45-7,50 (3H, m), 7,50-7,55 (3H, m), 7,83 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,43 (1H, s).

20 EM (IEN) m/z: 705(M+H)⁺.

Ejemplo 43

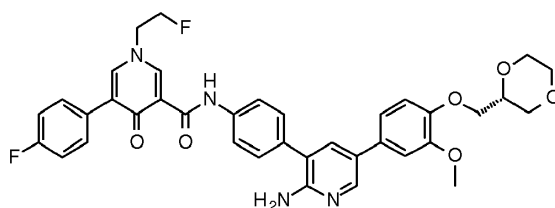
25 N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida [Etapa 1] N-[4-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)fenil]-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



30 Se añadió DIPEA (114 µl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 8 (91 mg) y COMU (181 mg) en DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 1 (95 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante seis horas seguido de la adición de agua. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 30:1 (v/v)], dando 139 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,24-4,36 (2H, m), 4,63 (2H, s), 4,73-4,91 (2H, m), 7,13-7,21 (2H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,53-7,60 (3H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 525(M+H)⁺.

40 [Etapa 2] N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



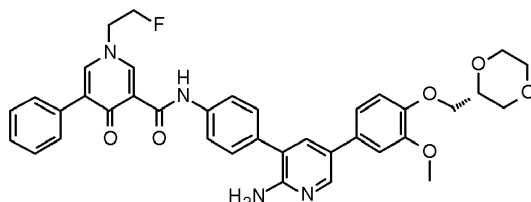
Se añadieron agua (0,1 ml), carbonato potásico (61 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (17 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (77 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 7 (56 mg) en 1,4-dioxano (1,4 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante seis horas. Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa [acetronitrilo:agua:ácido fórmico], dando 35 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,51-3,88 (5H, m), 3,90 (3H, s), 3,94-4,16 (4H, m), 4,24-4,37 (2H, m), 4,64 (2H, s), 4,74-4,91 (2H, m), 6,94-7,08 (3H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,46-7,60 (6H, m), 7,83-7,90 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 669(M+H)⁺.

Ejemplo 44

N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



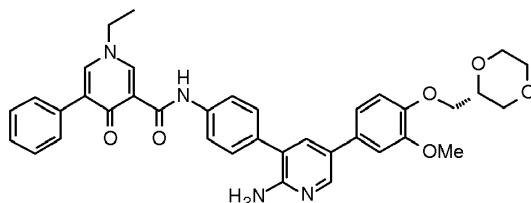
Se añadió DIPEA (60 µl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 19 (50 mg) y COMU (96 mg) en DMF (3,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una hora. El compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 42 (70 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante cinco horas seguido de la adición de agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, y después se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 19:1 -> 9:1 (v/v)], dando 87 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,51-3,88 (5H, m), 3,90 (3H, s), 3,94-4,11 (4H, m), 4,27 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,33 (1H, t, J = 4,4 Hz), 4,65 (2H, s), 4,77 (1H, t, J = 4,4 Hz), 4,88 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,39-7,51 (5H, m), 7,56-7,60 (4H, m), 7,87 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 651(M+H)⁺.

Ejemplo 45

N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-1-etil-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se añadió DIPEA (240 µl) a una solución de ácido 1-etil-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (168 mg) y COMU (384 mg) en DMF (2,3 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 42 (295 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 horas seguido de la adición de agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, y después se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 30:1 (v/v)], dando 235 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

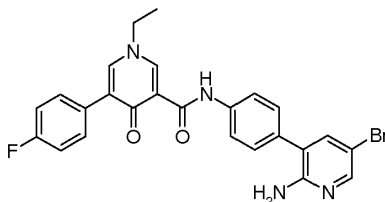
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,57-1,63 (3H, m), 3,50-3,59 (1H, m), 3,63-3,89 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,94-4,14 (6H, m), 4,80 (2H, s), 6,94-7,08 (3H, m), 7,39-7,51 (5H, m), 7,54-7,61 (4H, m), 7,86-7,91 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 633(M+H)⁺.

Ejemplo 46

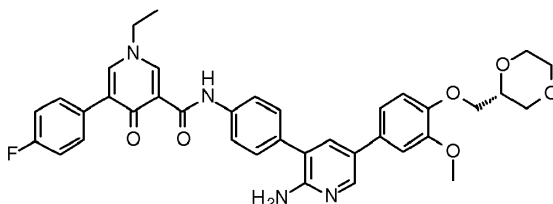
N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

5 [Etapa 1] N-[4-(2-Amino-5-bromopiridin-3-il)fenil]-1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



10 Se añadió DIPEA (120 µl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa del Ejemplo 3 (80 mg) y COMU (192 mg) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 1 (100 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante cuatro horas seguido de la adición de agua. El sólido precipitado se recogió por filtración, dando 174 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,60 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,71 (2H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,47-7,61 (4H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,3 Hz).

[Etapa 2] N-[4-(2-Amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-metoxifenil}piridin-3-il)fenil]-1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

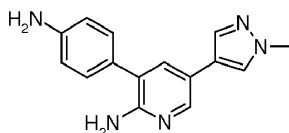


15 Se añadieron agua (0,1 ml), carbonato potásico (65 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (18 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (80 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 7 (61 mg) en 1,4-dioxano (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante siete horas. Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:metanol = 300:1 -> 50:1 (v/v)], dando 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,60 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,51-3,60 (1H, m), 3,63-3,87 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,94-4,14 (6H, m), 4,64 (2H, s), 6,92-7,08 (3H, m), 7,13-7,20 (2H, m), 7,46-7,60 (6H, m), 7,84-7,90 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 651(M+H)⁺.

Ejemplo 47

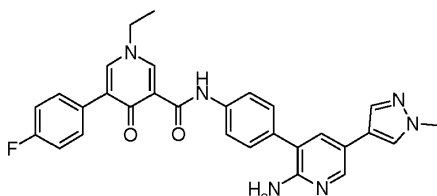
N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 3-(4-Aminofenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina



30 Se añadieron agua (5 ml), carbonato potásico (1742 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (242 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 1 (1110 mg) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (874 mg) en 1,4-dioxano (50 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante cinco horas. Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 96:4 (v/v)], dando 638 mg del compuesto del título en forma de un sólido. EM (IEN) m/z: 266(M+H)⁺.

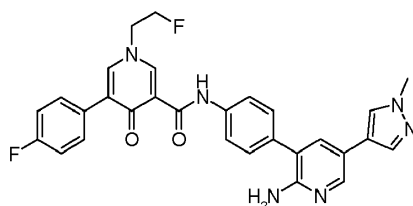
[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



- 5 Se añadió DIPEA (29 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 3 (22 mg) y COMU (47 mg) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (25 mg) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 7 horas seguido de la adición de agua. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, y después se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por PLC (NH)
- 10 [cloroformo:metanol = 30:1 (v/v)], dando 22 mg del compuesto del título en forma de un sólido.
 RMN 1 H (CDCl₃) δ : 1,57-1,62 (3H, m), 3,94 (3H, s), 4,09 (2H, c, J = 7,5 Hz), 4,58 (2H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,52-7,60 (4H, m), 7,69 (1H, s), 7,84-7,89 (2H, m), 8,19 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,5 Hz).
 EM (IEN) m/z: 509(M+H)⁺.

Ejemplo 48

- 15 N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

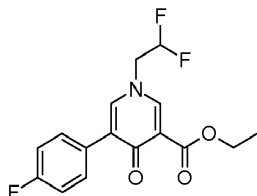


- 20 Se obtuvieron 61 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 8 (96 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (70 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.
 RMN 1 H (CDCl₃) δ : 3,94 (3H, s), 4,25-4,36 (2H, m), 4,58 (2H, s), 4,74-4,91 (2H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,54-7,59 (4H, m), 7,69 (1H, s), 7,83-7,88 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 527(M+H)⁺.

Ejemplo 49

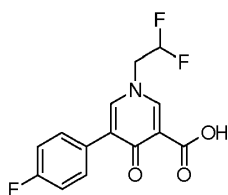
- 25 N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(2,2-difluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 1-(2,2-difluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



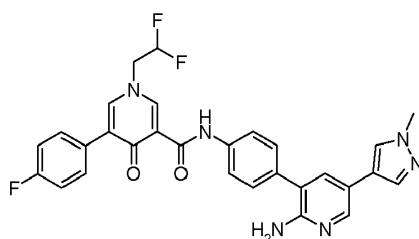
- 30 Se obtuvieron 0,31 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa a partir de 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (1,50 g) y trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (2,20 g) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 8.
 RMN 1 H (CDCl₃) δ : 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,15-4,26 (2H, m), 4,37 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,95-6,28 (1H, m), 7,04-7,11 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,51-7,57 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).
 EM (IEN) m/z: 326(M+H)⁺.

[Etapa 2] Ácido 1-(2,2-Difluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



5 Se añadieron carbonato potásico (0,33 g) y agua (2 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (0,31 g) en metanol (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó, dando 0,19 g del compuesto del título en forma de un sólido.
EM (IEN) m/z: 298(M+H)⁺.

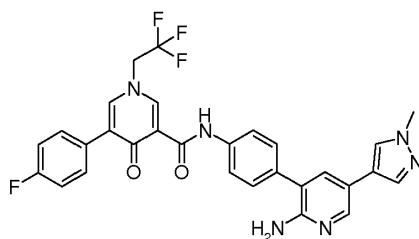
[Etapa 3] N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(2,2-difluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



10 Se obtuvieron 53 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (86 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (70 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 1.
15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,92 (3H, s), 4,26-4,38 (2H, m), 4,61 (2H, s), 5,97-6,32 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,43-7,55 (7H, m), 7,67 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,17 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,8 Hz).
EM (IEN) m/z: 545(M+H)⁺.

Ejemplo 50

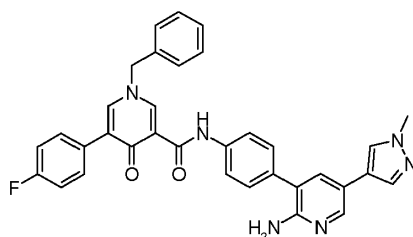
N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



20 Se añadieron HOBt (51 mg), HATU (215 mg), DMAP (23 mg) y DIPEA (131 μl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 9 (131 mg) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (100 mg) se añadió a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1,5 horas y se devolvió a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se purificó por PLC [diclorometano:metanol = 15:1 (v/v)], dando 64 mg del compuesto del título en forma de un sólido.
25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,94 (3H, s), 4,51 (2H, c, J = 7,8 Hz), 4,60 (2H, s), 7,15-7,23 (2H, m), 7,46-7,57 (7H, m), 7,69 (1H, s), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,45 (1H, s).
30 EM (IEN) m/z: 563(M+H)⁺.

Ejemplo 51

N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-bencil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

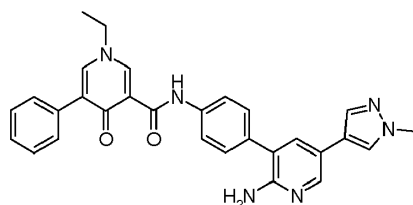


Se obtuvieron 39 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 10 (67 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (50 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 1.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,93 (3H, s), 4,61 (2H, s), 5,16 (2H, s), 7,09-7,16 (2H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 7,40-7,48 (6H, m), 7,48-7,55 (4H, m), 7,68 (1H, s), 7,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 571(M+H)⁺.

Ejemplo 52

N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-etil-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

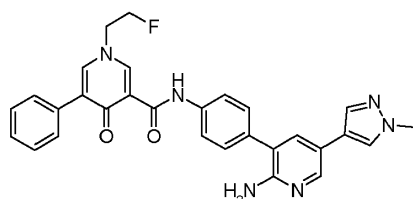


10 Se obtuvieron 22 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del ácido 1-etil-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (20 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (25 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,58-1,62 (3H, m), 3,94 (3H, s), 4,03-4,14 (2H, m), 4,58 (2H, s), 7,38-7,60 (10H, m), 7,69 (1H, s), 7,83-7,90 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,29 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,75 Hz). EM (IEN) m/z: 491(M+H)⁺.

Ejemplo 53

N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

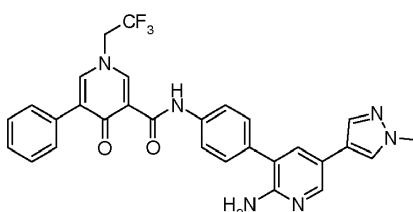


20 Se obtuvieron 42 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 19 (38 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (42 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,94 (3H, s), 4,24-4,37 (2H, m), 4,58 (2H, s), 4,74-4,91 (2H, m), 7,41-7,60 (10H, m), 7,69 (1H, s), 7,83-7,89 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,5 Hz). EM (IEN) m/z: 509(M+H)⁺.

Ejemplo 54

N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-4-oxo-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se obtuvieron 47 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 20 (41 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (40 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

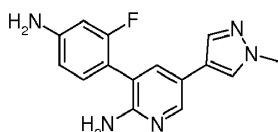
5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,94 (3H, s), 4,45-4,64 (4H, m), 7,42-7,58 (10H, m), 7,69 (1H, s), 7,82-7,88 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 545(M+H)⁺.

Ejemplo 55

N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]-3-fluorofenil}-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

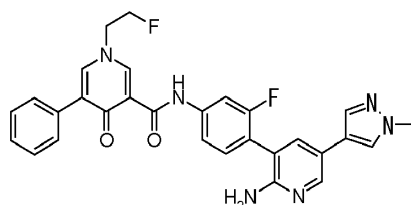
10 [Etapa 1] 3-(4-Amino-2-fluorofenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina



15 El compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29 (2 g), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,62 g), tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0,41 g) y carbonato potásico (2,94 g) se suspendieron en dioxano (10 ml) y agua (1 ml), y la suspensión se calentó a reflujo a 100 °C durante 61 horas. Después de dejar de enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:metanol = 10:1 (v/v)], dando 1,88 g del compuesto del título en forma de un sólido.

EM (IEN) m/z: 284(M+H)⁺.

20 [Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]-3-fluorofenil}-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



25 Se obtuvieron 51 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 19 (50 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (60 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

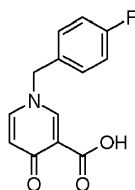
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,94 (3H, s), 4,28 (1H, t, J = 4,4 Hz), 4,34 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,53 (2H, s), 4,77 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,88 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,37-7,54 (5H, m), 7,54-7,60 (4H, m), 7,68 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 527(M+H)⁺.

30 Ejemplo 56

N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] Ácido 1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

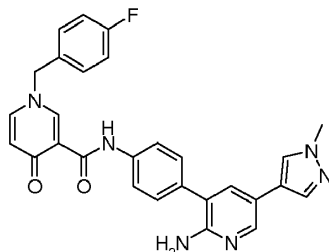


35 Se obtuvieron 0,91 g del compuesto del título en forma de un sólido a partir de 4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (0,75 g) y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (1,38 ml) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 11.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,11 (2H, s), 6,72-6,77 (1H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 8,56-8,60 (1H, m).

EM (IEN) m/z: 248(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

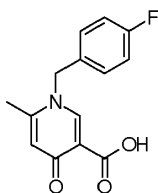


- 5 Se obtuvieron 33 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (72 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (70 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,94 (3H, s), 4,59 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10-7,17 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J = 7,6, 2,5 Hz), 7,45-7,49 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,82-7,86 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,66 (1H, d, J = 2,3 Hz).
 10 EM (IEN) m/z: 495(M+H)⁺.

Ejemplo 57

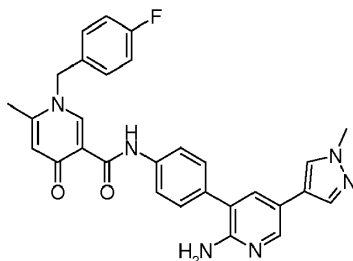
N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

- 15 [Etapa 1] Ácido 1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



- Se obtuvieron 0,86 g del compuesto del título en forma de un sólido a partir de 6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (0,75 g) y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (1,27 ml) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 11.
 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,36 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,62 (1H, s), 7,05-7,14 (4H, m), 8,55 (1H, s).
 EM (IEN) m/z: 262(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-6-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

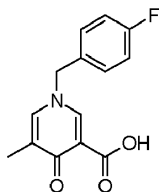


- 25 Se obtuvieron 58 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (76 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (70 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,31 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,61 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,06-7,14 (4H, m), 7,45-7,49 (3H, m), 7,56 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,82-7,87 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,63 (1H, s).
 30 EM (IEN) m/z: 509(M+H)⁺.

Ejemplo 58

N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] Ácido 1-(4-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

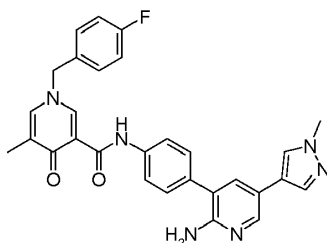


Se obtuvieron 0,35 g del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 5 (0,40 g) y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,35 ml) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 11.

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,11 (3H, d, J = 0,9 Hz), 5,30 (2H, s), 7,14-7,18 (2H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 8,01-8,02 (1H, m), 8,73 (1H, d, J = 1,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 262(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-5-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se obtuvieron 28 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (70 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (75 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

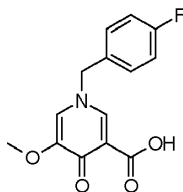
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,13 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,58 (2H, s), 5,06 (2H, s), 7,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,34-7,37 (1H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 509(M+H)⁺.

Ejemplo 59

N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

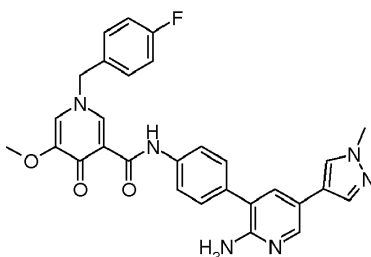
[Etapa 1] Ácido 1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



Se añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (74 µl) a una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 6 (92 mg) y carbonato potásico (129 mg) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió metanol (2 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadieron una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (1,0 ml) y metanol (10 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó, dando 109 mg del compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,82 (3H, s), 5,12 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 8,48 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 278(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(4-fluorobencil)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



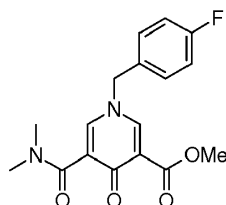
Se obtuvieron 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (50 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (57 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,81 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,58 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,95 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,12-7,17 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,45-7,49 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2,3 Hz).
EM (IEN) m/z: 525(M+H)⁺.

Ejemplo 60

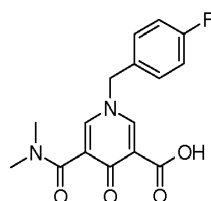
- 10 N'-[4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil]-1-(4-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxamida

[Etapa 1] 5-(Dimetilcarbamoil)-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo



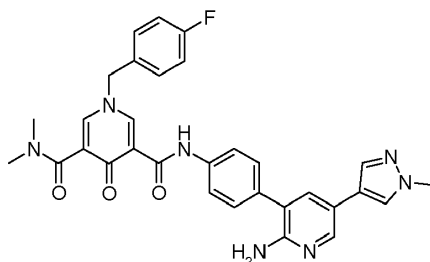
- 15 Se obtuvieron 38 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 26 (200 mg) y dimetilamina (solución 2 M en THF, 0,66 ml) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 27.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,96 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,96 (2H, s), 7,10-7,17 (2H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,8 Hz). EM (IEN) m/z: 333(M+H)⁺.

[Etapa 2] Ácido 5-(dimetilcarbamoil)-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



- 20 Se obtuvieron 18 mg del compuesto del título a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (38 mg) en forma de una materia prima mediante una reacción similar a la de la Etapa 4 del Ejemplo 26.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,96 (3H, s), 3,10 (3H, s), 5,10 (2H, s), 7,12-7,19 (2H, m), 7,25-7,31 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,3 Hz).
25 EM (IEN) m/z: 319(M+H)⁺.

[Etapa 3] N'-[4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil]-1-(4-fluorobencil)-N,N-dimetil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxamida



Se obtuvieron 23 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (18 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (16 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

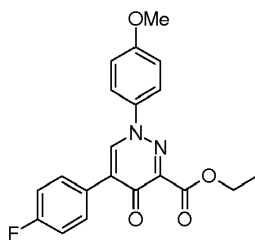
5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,00 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,57 (2H, s), 5,10 (2H, s), 7,11-7,18 (2H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,43-7,50 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,68-7,72 (2H, m), 7,80-7,86 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,42 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 566(M+H)⁺.

Ejemplo 61

10 N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxamida

[Etapa 1] 5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxilato de etilo

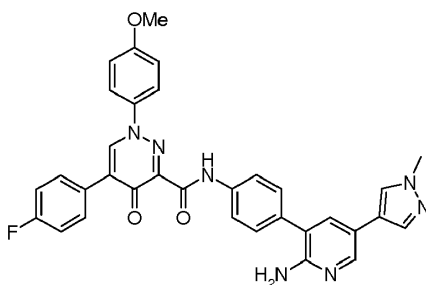


15 Se añadió una solución acuosa 0,67 N de ácido clorhídrico (3 ml) a 4-metoxianilina (165 mg), y se añadió una solución de nitrito sódico (138 mg) en agua (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante cinco minutos. Se añadió una suspensión de acetato sódico (329 mg) y 4-(4-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (300 mg) en etanol (3 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (3 ml) a la sustancia oleosa resultante a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1,5 horas y se devolvió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:hexano], dando 345 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,87 (3H, s), 4,48 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,01-7,04 (2H, m), 7,11-7,17 (2H, m), 7,51-7,55 (2H, m), 7,75-7,80 (2H, m), 8,30 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 369(M+H)⁺.

25 [Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridazin-3-carboxamida



30 Se añadieron amonio nitrato de cerio (IV) (1540 mg) y agua (5 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (345 mg) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con agua, se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano [1:1 (v/v)] y después se secó. Se obtuvieron 19 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir de parte del sólido resultante (70 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 47 (60 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

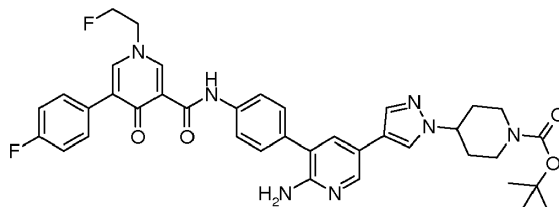
35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,89 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,65 (2H, s), 7,03-7,08 (2H, m), 7,19-7,25 (2H, m), 7,46-7,57 (4H, m), 7,64-7,78 (5H, m), 7,91-7,96 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,47 (1H, s).

40 EM (IEN) m/z: 588(M+H)⁺.

Ejemplo 62

N-{4-[2-Amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

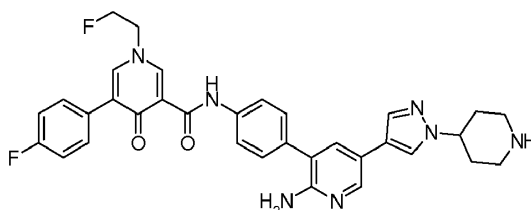
5 [Etapa 1] 4-(4-{6-Amino-5-[4-({[1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il]carbonil]amino)fenil]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



10 Se añadieron agua (0,5 ml), carbonato de cesio (60 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (16 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 43 (75 mg) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (59 mg) en dimetoxietano (4 ml), y la mezcla se agitó en irradiación de microondas a 100 °C durante 10 minutos. Después de dejar de enfriar, el producto de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 99:1 -> 9:1 (v/v)]. Además, el producto purificado en bruto resultante se cristalizó en acetato de etilo, dando 120 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

EM (IEN) m/z: 696(M+H)⁺.

15 [Etapa 2] N-{4-[2-Amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]fenil}-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



20 Se añadió gota a gota TFA (1 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (120 mg) en diclorometano (1 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH) [cloroformo:metanol = 99:1 -> 19:1 (v/v)], dando 60 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

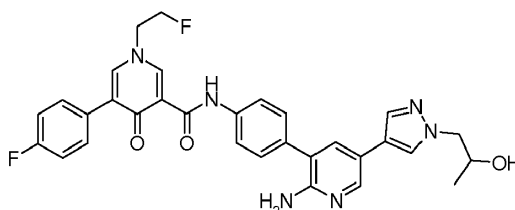
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,74-1,82 (2H, m), 1,95-1,98 (2H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 3,02-3,05 (2H, m), 4,12-4,17 (1H, m), 4,52-4,59 (2H, m), 4,80-4,91 (2H, m), 5,54 (2H, s), 7,28-7,32 (2H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,72-7,75 (2H, m), 7,80-7,82 (3H, m), 8,15 (1H, s), 8,22 (2H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 596(M+H)⁺.

Ejemplo 63

N-(4-{2-Amino-5-[1-(2-hidroxiopropil)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-il]fenil)-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

(racemato)



30 Se obtuvieron 43 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 43 (80 mg) y 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]propan-2-ol (50 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 62. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,39 (1H, s), 3,98-4,06 (1H, m), 4,16-4,37 (4H, m), 4,59 (2H, s), 4,74-4,91 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,54-7,63 (4H, m), 7,74 (1H, s), 7,83-7,89 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,3 Hz).

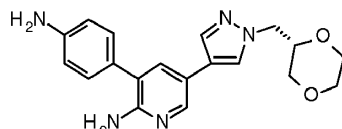
EM (IEN) m/z: 571(M+H)⁺.

35

Ejemplo 64

N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

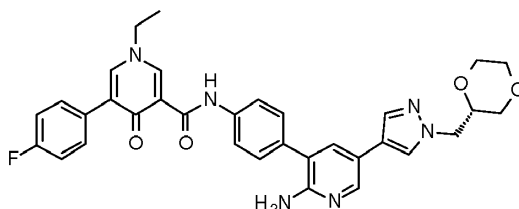
[Etapa 1] 3-(4-Aminofenil)-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-amina



5

Se añadió 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10,0 g) a una suspensión de carbonato de cesio (75,6 g) en 1,4-dioxano (200 ml), seguido de agitación. Después, se añadieron metanosulfonato de (2R)-1,4-Dioxan-2-ilmetilo (12,1 g) y yoduro de tetra-n-butilamonio (0,95 g), y la mezcla se agitó a 100 °C durante seis horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadieron 3-(4-aminofenil)-5-bromopiridin-2-amina (10,9 g) y un aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (2,1 g), y la mezcla se agitó a 100 °C durante una hora. La solución de reacción se devolvió a la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, y después la materia insoluble se eliminó por filtración. La fase orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 99:1 -> 19:1 (v/v)], dando 10,3 g del compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,28-3,33 (1H, m), 3,55-3,83 (7H, m), 3,95-4,01 (1H, m), 4,16 (1H, s), 4,17 (1H, s), 4,56 (2H, s a), 6,77-6,79 (2H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,63 (1H, s), 7,70-7,70 (1H, m), 8,17 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 352(M+H)⁺.

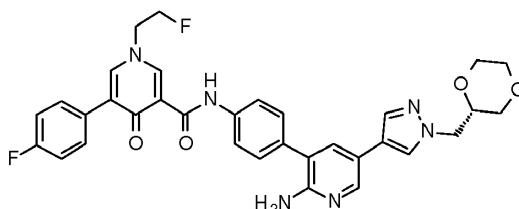
[Etapa 2] N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-1-etil-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se obtuvieron 58 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 3 (35 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (52 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,60 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 11,5, 10,1 Hz), 3,54-3,63 (1H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,05-4,20 (4H, m), 4,58 (2H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,51-7,60 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,84-7,90 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,5 Hz). EM (IEN) m/z: 595(M+H)⁺.

Ejemplo 65

N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

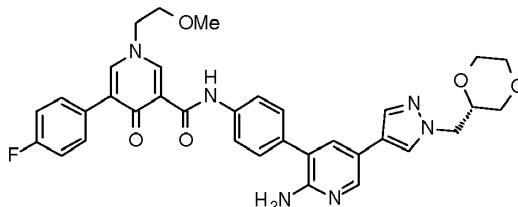


Se obtuvieron 88 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 8 (40 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 64 (55 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,27-3,36 (1H, m), 3,54-3,63 (1H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 3,95-4,03 (1H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 4,25-4,37 (2H, m), 4,58 (2H, s a), 4,74-4,91 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,54-7,60 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,84-7,88 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,5 Hz). EM (IEN) m/z: 613(M+H)⁺.

40

Ejemplo 66

N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

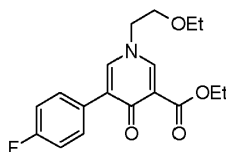


- 5 Se obtuvieron 44 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 5 (33 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 64 (44 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,27-3,35 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,53-3,62 (1H, m), 3,67-3,85 (6H, m), 3,94-4,03 (1H, m), 4,08-4,15 (4H, m), 4,57 (2H, s), 7,13-7,20 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,54-7,61 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 0,92 Hz), 7,71 (1H, d, J = 0,92 Hz), 7,84-7,89 (2H, m), 8,20-8,23 (1H, m), 8,64 (1H, d, J = 2,8 Hz).
 EM (IEN) m/z: 625(M+H)⁺.
- 10

Ejemplo 67

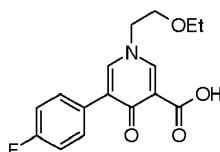
N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-1-(2-etoxietil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

- 15 [Etapa 1] 1-(2-etoxietil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



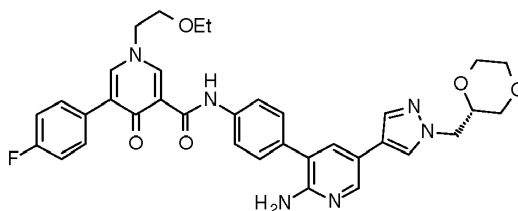
- Se obtuvieron 251 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir de 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (270 mg) y 2-bromoetil etil éter (196 μl) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 19.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,73 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,01 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,37 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,54-7,62 (2H, m), 8,19 (1H, d, J = 2,5 Hz).
 EM (IEN) m/z: 334(M+H)⁺.
- 20

[Etapa 2] Ácido 1-(2-etoxietil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



- Se obtuvieron 109 mg del compuesto del título a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (250 mg) en forma de una materia prima mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 19.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,53 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,78 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,16 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,55-7,63 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,3 Hz).
 EM (IEN) m/z: 306(M+H)⁺.
- 25
- 30

[Etapa 3] N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-1-(2-etoxietil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



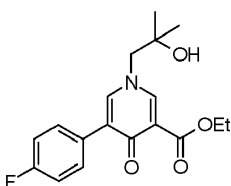
Se obtuvieron 59 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (37 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 64 (47 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 11,92, 10,1 Hz), 3,50-3,62 (3H, m), 3,67-3,85 (6H, m), 3,94-4,03 (1H, m), 4,10-4,19 (4H, m), 4,59 (2H, s), 7,13-7,20 (2H, m), 7,43-7,50 (3H, m), 7,54-7,61 (2H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 0,92 Hz), 7,83-7,90 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,5 Hz). EM (IEN) m/z: 639(M+H)⁺.

Ejemplo 68

10 N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

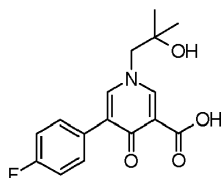
[Etapa 1] 5-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



15 Se suspendió 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (400 mg) en DMF (5,0 ml). Se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (1200 mg), 1-cloro-2-metil-2-propanol (345 μl) y yoduro de tetra-n-butilamonio (56 mg), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 10 horas. Se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico a temperatura ambiente, la materia insoluble se retiró por filtración a través de celite, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 60:1 (v/v)], dando 57 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (6H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,43 (1H, s), 3,79 (2H, s), 4,36 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,00-7,09 (2H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,51-7,60 (2H, m), 8,16 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 334(M+H)⁺.

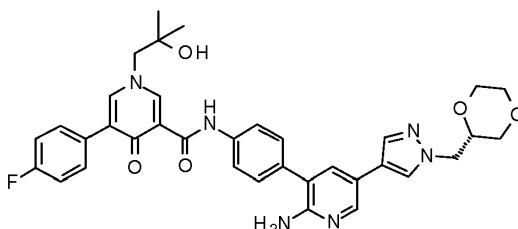
[Etapa 2] Ácido 5-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



25 Se obtuvieron 42 mg del compuesto del título a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (77 mg) en forma de una materia prima mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 19.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (6H, s), 3,96 (2H, s), 7,10-7,18 (2H, m), 7,56-7,64 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 306(M+H)⁺.

30 [Etapa 3] N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



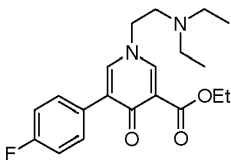
35 Se obtuvieron 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (37 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 64 (47 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,37 (6H, s), 3,27-3,35 (1H, m), 3,54-3,62 (1H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 3,92-4,03 (3H, m), 4,15-4,20 (2H, m), 4,58 (2H, s), 7,11-7,19 (2H, m), 7,43-7,49 (3H, m), 7,54-7,61 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,71 (1H, s), 7,83-7,89 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 639(M+H)⁺.

Ejemplo 69

N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-1-[2-(dietilamino)etil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 1-[2-(dietilamino)etil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

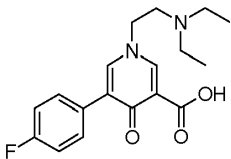


5 Se suspendió 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (270 mg) en DMF (3,0 ml). Se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (1180 mg) y bromhidrato de 2-bromo-N,N-dietiletilamina (405 mg), y la mezcla se agitó a 50 °C durante seis horas. Se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico en refrigeración con hielo, y después la materia insoluble se eliminó por filtración a través de celite. Después de la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 60:1 (v/v)], dando 89 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (6H, t, J = 7,1 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,49-2,57 (4H, m), 2,77 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,85 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz).

15 EM (IEN) m/z: 361(M+H)⁺.

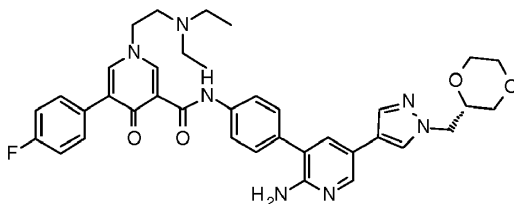
[Etapa 2] Ácido 1-[2-(dietilamino)etil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



20 Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,50 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (89 mg) en metanol (0,8 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante tres horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, dando 53 mg del compuesto del título.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,89-1,11 (6H, m), 2,48-2,75 (4H, m), 2,80-3,03 (2H, m), 3,91-4,28 (2H, m), 7,11-7,19 (2H, m), 7,56-7,64 (2H, m), 7,78 (1H, s a), 8,59 (1H, s a). EM (IEN) m/z: 333(M+H)⁺.

[Etapa 3] N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-1-[2-(dietilamino)etil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



30 Se obtuvieron 46 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (39 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 64 (45 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

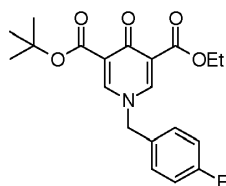
35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,97 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,56 (4H, c, J = 7,1 Hz), 2,80-2,86 (2H, m), 3,31 (1H, dd, J = 11,7, 9,9 Hz), 3,53-3,63 (1H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 3,94-4,02 (3H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 4,58 (2H, s), 7,13-7,20 (2H, m), 7,43-7,50 (3H, m), 7,53-7,61 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,84-7,90 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 666(M+H)⁺.

Ejemplo 70

N'-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-N,N-dietil-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxamida

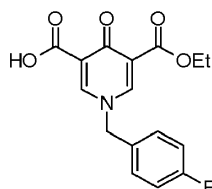
40 [Etapa 1] Etil 1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de terc-butilo



Se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (11,0 ml) a una solución de etil 3-oxopentanoedicarboxilato de terc-butilo (4,76 g) en acetato de n-butilo (60 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 90 minutos. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y después el residuo se disolvió en etanol (40 ml). Se añadió 4-fluorobencilamina (2,59 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante cinco horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 50:1 (v/v)], dando 5,8 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,55 (9H, s), 4,35 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,95 (2H, s), 7,09-7,17 (2H, m), 7,19-7,25 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,8 Hz).

10 [Etapa 2] Ácido 5-(etoxicarbonil)-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

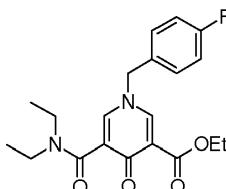


Se añadió TFA (40 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (5,81 g) en diclorometano (40 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y al residuo se le añadió éter dietílico. El sólido precipitado se recogió por filtración, dando 3,7 g del compuesto del título.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,41 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,13 (2H, s), 7,13-7,20 (2H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 8,33 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 320(M+H)⁺.

[Etapa 3] 5-(dietilcarbamoil)-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

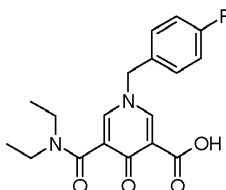


20 Se añadieron dietilamina (130 μl) y hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (528 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 (270 mg) en diclorometano (3,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante cinco horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 30:1 (v/v)], dando 160 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,19-3,26 (2H, m), 3,47 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,35 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,97 (2H, s), 7,08-7,16 (2H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,8 Hz).

EM (IEN) m/z: 375(M+H)⁺.

30 [Etapa 4] Ácido 5-(dietilcarbamoil)-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

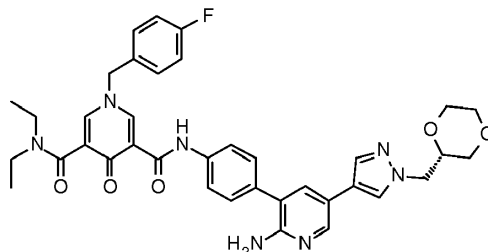


Se obtuvieron 110 mg del compuesto del título a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (160 mg) en forma de una materia prima mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 19.

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,10 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,22 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,53 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,09 (2H, s), 7,11-7,19 (2H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z:

347(M+H)⁺.

[Etapa 5] N'-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-N,N-dietil-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxamida



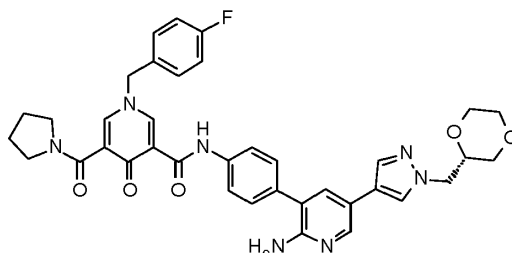
5 Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (40 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 64 (45 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,09 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,24-1,30 (3H, m), 3,23-3,35 (3H, m), 3,50-3,62 (3H, m), 3,67-3,86 (4H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 4,58 (2H, s), 5,09 (2H, s), 7,11-7,18 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,57 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,65 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,81-7,86 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,39 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 680(M+H)⁺.

Ejemplo 71

15 N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se obtuvieron 25 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 26 (38 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 64 (42 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

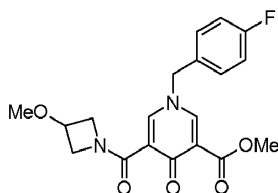
20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,87-2,03 (4H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 3,27-3,35 (2H, m), 3,54-3,85 (7H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,16-4,19 (2H, m), 4,58 (2H, s), 5,09 (2H, s), 7,11-7,18 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,70-7,76 (2H, m), 7,81-7,86 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,5 Hz), 12,46 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 678(M+H)⁺.

Ejemplo 72

25 N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-1-(4-fluorobencil)-5-[(3-metoxiazetidina-1-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 1-(4-fluorobencil)-5-[(3-metoxiazetidina-1-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo



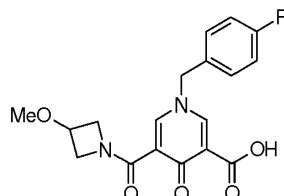
30 Se añadieron clorhidrato de 3-metoxiazetidina (67 mg), hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio (206 mg) y trietilamina (100 μl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 26 (110 mg) en diclorometano/DMF (2,0/0,5 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante siete horas. Después de añadir una pequeña cantidad de agua, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, seguido de secado sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 20:1 (v/v)], dando 63 mg del compuesto

del título en forma de una sustancia oleosa.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,27 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,96-4,07 (2H, m), 4,17-4,32 (2H, m), 4,48-4,55 (1H, m), 4,97 (2H, s), 7,10-7,16 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 375(M+H)⁺.

- 5 [Etapa 2] Ácido 1-(4-fluorobencil)-5-[(3-metoxiazetidín-1-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico

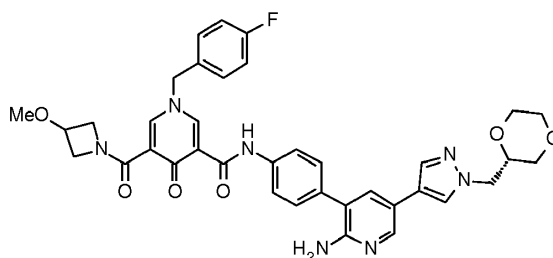


Se obtuvieron 44 mg del compuesto del título a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (63 mg) en forma de una materia prima mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 19.

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,30 (3H, s), 4,00-4,06 (2H, m), 4,20-4,35 (2H, m), 4,43-4,49 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,13-7,18 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,3 Hz).

EM (IEN) m/z: 361(M+H)⁺.

[Etapa 3] N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-1-(4-fluorobencil)-5-[(3-metoxiazetidín-1-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



- 15 Se obtuvieron 42 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (40 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 64 (43 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

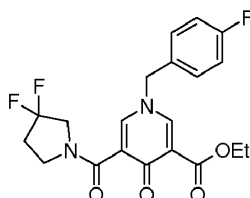
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,28-3,34 (4H, m), 3,54-3,84 (5H, m), 3,95-4,09 (3H, m), 4,16-4,20 (2H, m), 4,23-4,63 (5H, m), 5,10 (2H, s), 7,11-7,19 (2H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,46-7,50 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,81-7,86 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,46 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 694(M+H)⁺.

Ejemplo 73

N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

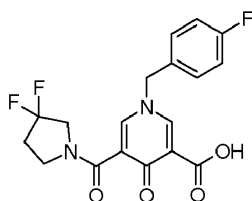
- 25 [Etapa 1] 5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



Se obtuvieron 148 mg del compuesto del título en forma de una mezcla isomérica a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 70 (220 mg) y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (148 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 72.

- 30 EM (IEN) m/z: 409(M+H)⁺.

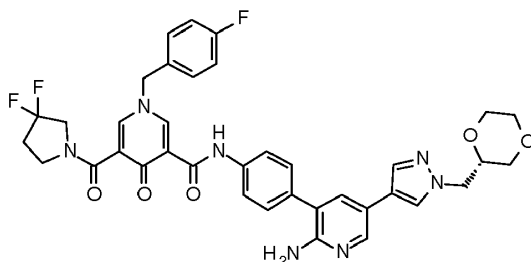
[Etapa 2] Ácido 5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



Se obtuvieron 118 mg del compuesto del título en forma de una mezcla isomérica a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (148 mg) en forma de una materia prima mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 19.

5 EM (IEN) m/z: 381(M+H)⁺.

[Etapa 3] N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-5-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

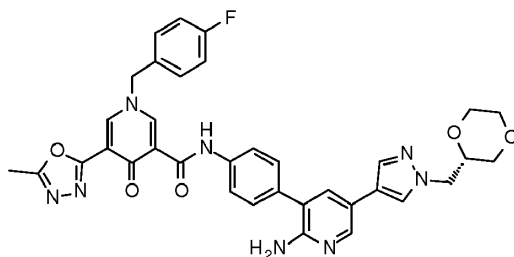


Se obtuvieron 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (40 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 64 (41 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

10 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,21-3,93 (13H, m), 4,10-4,15 (2H, m), 5,39 (2H, s), 5,56 (2H, s), 7,25-7,33 (2H, m), 7,47-7,58 (5H, m), 7,75-7,85 (3H, m), 8,07 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,85-8,91 (1H, m). EM (IEN) m/z: 714(M+H)⁺.

15 Ejemplo 74

N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)fenil]-1-(4-fluorobencil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se obtuvieron 53 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 del Ejemplo 28 (39 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 64 (46 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

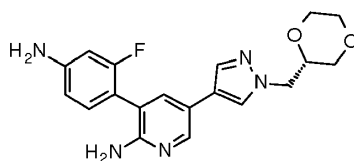
20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,68 (3H, s), 3,31 (1H, dd, J = 11,5, 10,1 Hz), 3,54-3,63 (1H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 3,94-4,03 (1H, m), 4,15-4,20 (2H, m), 4,58 (2H, s), 5,18 (2H, s), 7,13-7,20 (2H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 7,46-7,51 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,82-7,88 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,32 (1H, s).

25 EM (IEN) m/z: 663(M+H)⁺.

Ejemplo 75

N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

30 [Etapa 1] 3-(4-Amino-2-fluorofenil)-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-2-amina

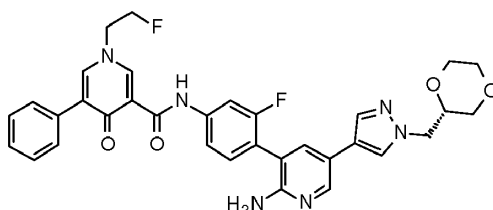


Se añadieron agua (1,5 ml), carbonato de cesio (1730 mg) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio (204 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29 (500 mg) y el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 8 (782 mg) en 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se agitó en irradiación de microondas a 100 °C durante una hora.

- 5 Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 19:1 (v/v)], dando 450 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

EM (IEN) m/z: 370(M+H)⁺.

- 10 [Etapa 2] N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-1-(2-fluoroetil)-4-oxo-5-fenil-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



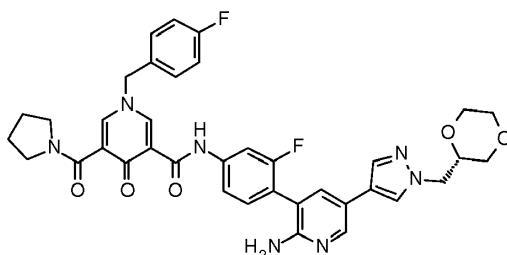
Se obtuvieron 57 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 19 (34 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (53 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,26-3,35 (1H, m), 3,53-3,63 (1H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 4,25-4,37 (2H, m), 4,49 (2H, s), 4,74-4,91 (2H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,40-7,52 (5H, m), 7,55-7,61 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,88-7,95 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 613(M+H)⁺.

20 Ejemplo 76

N-[4-(2-Amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}piridin-3-il)-3-fluorofenil]-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se obtuvieron 28 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 26 (38 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 75 (45 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

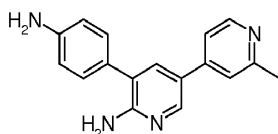
- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,87-2,03 (4H, m), 3,31 (1H, dd, J = 11,7, 9,9 Hz), 3,42-3,49 (2H, m), 3,53-3,85 (7H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 4,49 (2H, s), 5,10 (2H, s), 7,11-7,19 (2H, m), 7,27-7,38 (3H, m), 7,41-7,46 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,64 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84-7,91 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,5 Hz).

EM (IEN) m/z: 696(M+H)⁺.

Ejemplo 77

N-[4-(6-Amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

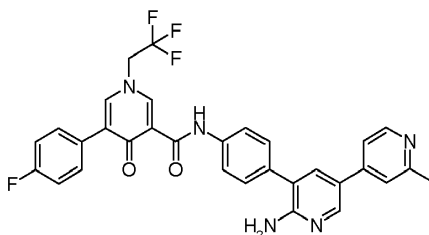
- 35 [Etapa 1] 5-(4-Aminofenil)-2'-metil-3,4'-bipiridin-6-amina



Se obtuvieron 871 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 1 (2,0 g) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,66 g) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 47.

5 EM (IEN) m/z: 277(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-[4-(6-Amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



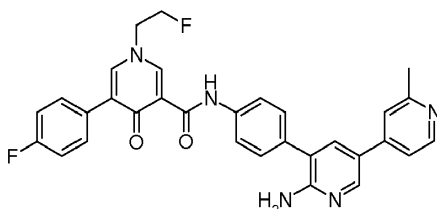
Se obtuvieron 6,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 9 (63 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (50 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 1.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,58 (3H, s), 4,50 (2H, c, J = 7,9 Hz), 4,77 (2H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,45-7,55 (6H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,46 (1H, s).

15 EM (IEN) m/z: 574(M+H)⁺.

Ejemplo 78

N-[4-(6-Amino-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)fenil]-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

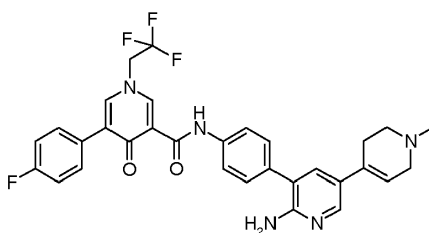


Se añadieron agua (0,1 ml), carbonato potásico (48 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (13 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 43 (61 mg) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (28 mg) en 1,4-dioxano (1,2 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante seis horas. Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 300:1 -> 10:1 (v/v)], dando 24 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,61 (3H, s), 4,24-4,37 (2H, m), 4,74-4,92 (4H, m), 7,13-7,21 (2H, m), 7,27-7,36 (3H, m), 7,45-7,67 (5H, m), 7,84-7,91 (2H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 538(M+H)⁺.

Ejemplo 79

30 N-[4-(6-Amino-1'-metil-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipiridin-5-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



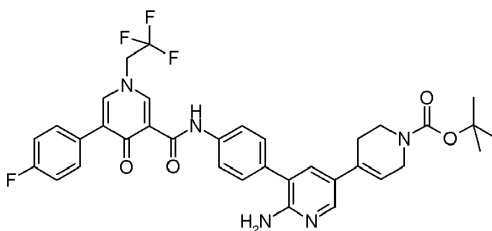
Se obtuvieron 40 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 31 (100 mg) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (48 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 62.

5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,26 (3H, s), 2,44-2,46 (2H, m), 2,52-2,54 (2H, m), 2,96-2,98 (2H, m), 5,25-5,30 (2H, m), 5,63 (2H, s a), 6,03 (1H, s a), 7,30-7,34 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,66-7,69 (2H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,3 Hz). EM (IEN) m/z: 578(M+H)⁺.

Ejemplo 80

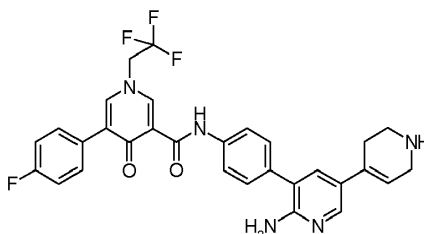
10 N-[4-(1'-Acetil-6-amino-1',2',3',6'-tetrahidro-3,4'-bipiridin-5-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 6-Amino-5-[4-({[5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-il]carbonil]amino)fenil]-3',6'-dihidro-3,4'-bipiridin-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo



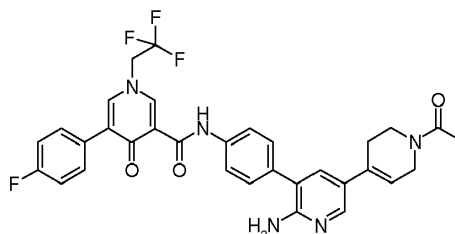
15 Se obtuvieron 300 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 31 (500 mg) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (302 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 62. EM (IEN) m/z: 664(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-[4-(6-Amino-1',2',3',6'-tetrahidro-3,4'-bipiridin-5-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



20 Se añadió gota a gota una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (1,1 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (300 mg) en diclorometano (5 ml) en refrigeración con hielo, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, dando 300 mg de un clorhidrato del compuesto del título en forma de un sólido. EM (IEN) m/z: 564(M+H)⁺.

25 [Etapa 3] N-[4-(1'-Acetil-6-amino-1',2',3',6'-tetrahidro-3,4'-bipiridin-5-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



30 Se añadieron gota a gota trietilamina (32 μl) y anhídrido acético (12 μl) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (75 mg) en DMF (3 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa [acetronitrilo:agua:ácido fórmico] y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH) [cloroformo:metanol = 99:1 -> 9:1 (v/v)]. Además, el producto purificado en bruto resultante se cristalizó en acetato de etilo, dando 35 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

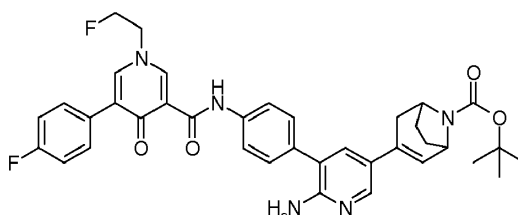
35 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 2,02-2,06 (3H, m), 3,33-3,37 (2H, m), 3,59-3,65 (2H, m), 4,04-4,11 (2H, m), 5,25-5,30 (2H, m), 5,68 (2H, s), 6,06 (1H, s), 7,30-7,34 (2H, m), 7,42 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,66-7,69

(2H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,3 Hz).
EM (IEN) m/z: 606(M+H)⁺.

Ejemplo 81

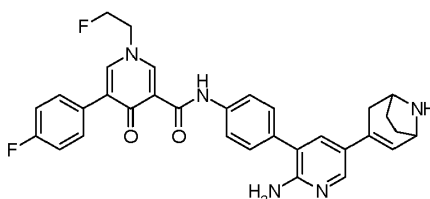
5 N-[4-[5-(8-Acetil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)-2-aminopiridin-3-il]fenil]-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 3-[6-Amino-5-[4-({[1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-il]carbonil}amino)fenil]piridin-3-il]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de terc-butilo



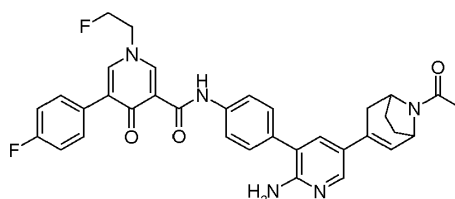
10 Se obtuvieron 152 mg del compuesto del título en forma de un sólido usando el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 43 (150 mg) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de terc-butilo (105 mg) mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 62.
EM (IEN) m/z: 654(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-[4-[2-Amino-5-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)piridin-3-il]fenil]-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



15 Se obtuvieron 77 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (152 mg) en forma de una materia prima mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 62.
EM (IEN) m/z: 554(M+H)⁺.

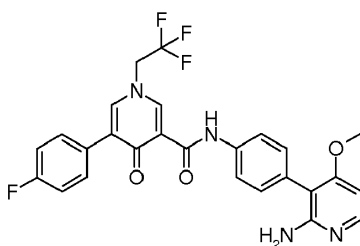
20 [Etapa 3] N-[4-[5-(8-Acetil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)-2-aminopiridin-3-il]fenil]-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



25 Se obtuvieron 65 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (77 mg) en forma de una materia prima mediante una reacción similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 80.
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,62-1,88 (2H, m), 1,99-2,00 (3H, m), 2,19-2,40 (2H, m), 2,84-2,95 (1H, m), 3,30-3,32 (1H, m), 4,42-4,73 (4H, m), 4,78-4,93 (2H, m), 5,68-5,69 (2H, m), 6,38-6,43 (1H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,37-7,38 (1H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,72-7,76 (2H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,00 (1H, t, J = 2,3 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,3 Hz).
EM (IEN) m/z: 596(M+H)⁺.

Ejemplo 82

30 N-[4-(2-Amino-4-metoxipiridin-3-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



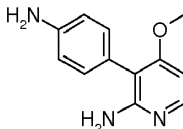
Se añadieron COMU (391 mg) y DIPEA (159 μ l) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 9 (216 mg) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (100 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante dos días. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [hexano:acetato de etilo = 1:1 -> 1:3 -> 0:100 (v/v)], y el eluato se concentró a presión reducida. Se añadieron 3-yodo-4-metoxipiridin-2-amina (47 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (14 mg) y carbonato potásico (52 mg) a una solución de parte de la sustancia oleosa resultante (65 mg) en dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche, se devolvió a la temperatura ambiente y se diluyó añadiendo acetato de etilo. Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH) [desarrollada con acetato de etilo], el eluato se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa [acetronitrilo:agua:ácido fórmico], dando 5,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,76 (3H, s), 4,50 (2H, c, J = 7,9 Hz), 4,69 (2H, s), 6,40 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,10-7,34 (4H, m), 7,49-7,56 (3H, m), 7,82-7,84 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,40 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 513(M+H)⁺.

Ejemplo 83

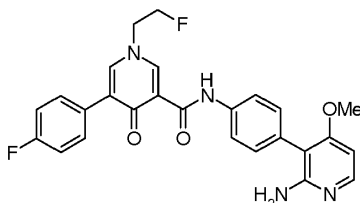
N-[4-(2-Amino-4-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida
[Etapa 1] 3-(4-Aminofenil)-4-metoxipiridin-2-amina



Se suspendieron 3-yodo-4-metoxipiridin-2-amina (350 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (322 mg), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (81 mg) y fluoruro de cesio (580 mg) en metanol (5,0 ml), y la suspensión se calentó a reflujo a 80 °C durante 19 horas. Después de dejar de enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [acetato de etilo:diclorometano:metanol = 5:5:1 (v/v)], dando 245 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

EM (IEN) m/z: 216(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-[4-(2-Amino-4-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-(2-fluoroetil)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

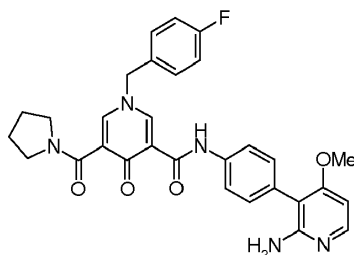


Se obtuvieron 69 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 8 (40 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (34 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

RMN ¹H (CDCl₃) δ : 3,75 (3H, s), 4,24-4,38 (4H, m), 4,73-4,91 (2H, m), 6,39 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 7,53-7,60 (3H, m), 7,81-7,87 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,8 Hz). EM (IEN) m/z: 477(M+H)⁺.

Ejemplo 84

N-[4-(2-Amino-4-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-(4-fluorobencil)-4-oxo-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se obtuvieron 36 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 del Ejemplo 26 (38 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 83 (26 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

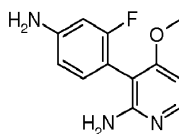
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,87-2,03 (4H, m), 3,41-3,67 (4H, m), 3,75 (3H, s), 4,33 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,39 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,11-7,18 (2H, m), 7,27-7,35 (4H, m), 7,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,79-7,84 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,40 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 542(M+H)⁺.

Ejemplo 85

N-[4-(2-Amino-4-metoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

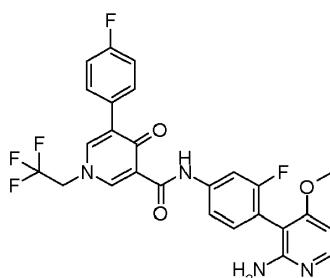
[Etapa 1] 3-(4-Amino-2-fluorofenil)-4-metoxipiridin-2-amina



Se obtuvieron 146 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir de 3-yodo-4-metoxipiridin-2-ilamina (250 mg) y pinacol éster del ácido 4-amino-2-fluorofenilborónico (261 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 83.

EM (IEN) m/z: 234(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-[4-(2-Amino-4-metoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se obtuvieron 66 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 9 (75 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (55 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 1.

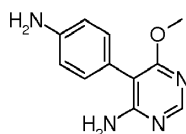
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,77 (3H, s), 4,31 (2H, s), 4,51 (2H, c, J = 7,9 Hz), 6,37-6,41 (1H, m), 7,15-7,35 (3H, m), 7,39-7,46 (1H, m), 7,49-7,59 (3H, m), 7,82-7,88 (1H, m), 8,02-8,05 (1H, m), 8,60-8,64 (1H, m), 12,5 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 531(M+H)⁺.

Ejemplo 86

N-[4-(4-Amino-6-metoxipirimidin-5-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

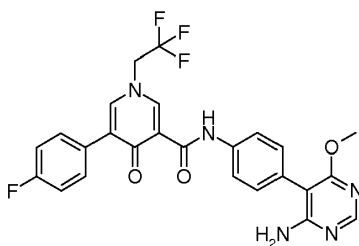
[Etapa 1] 5-(4-Aminofenil)-6-metoxipirimidin-4-amina



Se obtuvieron 121 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir de 5-bromo-6-metoxipirimidin-4-amina (242 mg) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (200 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 1.

5 EM (IEN) m/z: 217(M+H)⁺.

[Etapa 2] N-[4-(4-Amino-6-metoxipirimidin-5-il)fenil]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



10 Se obtuvieron 15 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 9 (60 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (45 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 47.

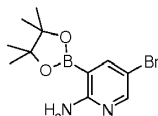
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,89 (3H, s), 4,51 (2H, c, J = 7,8 Hz), 4,72 (2H, s), 7,16-7,20 (2H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,49-7,58 (3H, m), 7,83 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,42 (1H, s).

EM (IEN) m/z: 514(M+H)⁺.

15 Ejemplo 87

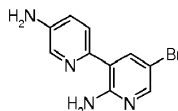
N-[2'-Amino-5'-(3,4-dimetoxifenil)-2,3'-bipiridin-5-il]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

[Etapa 1] 5-Bromo-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina



20 Se añadió N-bromosuccinimida (255 mg) a una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (300 mg) en DMF (6,8 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante cuatro horas. Se añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración, dando 210 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,31 (12H, s), 5,42 (2H, s), 7,88 (1H, d, J = 2,93 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,93 Hz).

[Etapa 2] 5'-Bromo-2,3'-bipiridin-2',5'-diamina

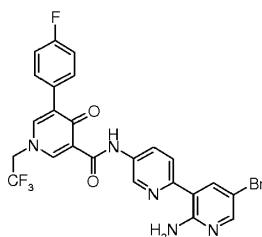


25 Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (41 mg), 6-yodopiridin-3-amina (216 mg) y carbonato potásico (291 mg) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (210 mg) en dioxano (3,5 ml) y agua (0,3 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se agitó adicionalmente a 90 °C durante cuatro horas y después se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Después del secado sobre sulfato sódico, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano:acetato de etilo = 19:1 -> 1:1 (v/v)], dando 136 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,83 (2H, s), 6,64 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J = 8,54, 3,05 Hz), 7,45-7,51 (1H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 8,03-8,12 (2H, m).

35 EM (IEN) m/z :265(M+H)⁺.

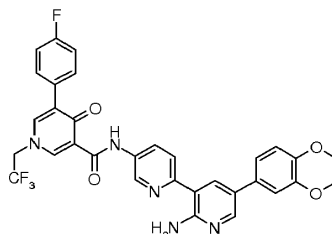
[Etapa 3] N-(2'-Amino-5'-bromo-2,3'-bipiridin-5-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida



Se obtuvieron 179 mg del compuesto del título a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 9 (140 mg) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (130 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 31.

- 5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 5,23-5,33 (2H, m), 7,29-7,37 (2H, m), 7,58 (2H, s), 7,65-7,72 (2H, m), 8,03-8,09 (2H, m), 8,17 (1H, d, J = 2,44 Hz), 8,28-8,35 (2H, m), 8,88-8,92 (1H, m), 8,97 (1H, d, J = 2,44 Hz), 12,85 (1H, s).
EM (IEN) m/z :562(M+H)⁺.

[Etapa 4] N-[2'-Amino-5'-(3,4-dimetoxifenil)-2,3'-bipiridin-5-il]-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

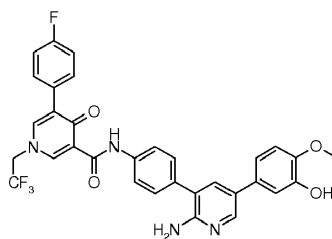


- 10 Se obtuvieron 38 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (95 mg) y ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (37 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 31.

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,50 (2H, c, J = 7,65 Hz), 6,58-6,73 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,30 Hz), 7,01-7,10 (2H, m), 7,13-7,20 (2H, m), 7,48-7,55 (3H, m), 7,73-7,78 (1H, m), 7,94-7,98 (1H, m), 8,26-8,32 (2H, m), 8,59-8,63 (1H, m), 8,92 (1H, d, J = 2,44 Hz), 12,58 (1H, s).
EM (IEN) m/z :620(M+H)⁺.

Ejemplo 88

- 20 N-{4-[2-Amino-5-(3-hidroxi-4-metoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

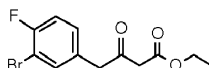


Se obtuvieron 58 mg del compuesto del título a partir del compuesto obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 31 (95 mg) y 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (51 mg) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 31.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,93 (3H, s), 4,51 (2H, c, J = 7,53 Hz), 4,57-4,66 (2H, m), 5,70 (1H, s), 6,88-6,93 (1H, m), 7,00-7,05 (1H, m), 7,11-7,22 (3H, m), 7,46-7,59 (6H, m), 7,81-7,88 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,44 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,44 Hz), 12,45 (1H, s).
EM (IEN) m/z:605(M+H)⁺.

Ejemplo 89

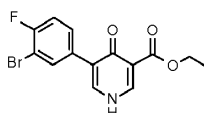
- 30 N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluoro-3-bromofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida [Etapa 1] de etilo 4-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-oxobutanoato



Se añadió cloruro de magnesio (3,7 g) a una suspensión de sal potásica del ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (5,5 g) en THF (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas (Solución de reacción 1). En otro recipiente, se añadió en pequeñas porciones carbonildiimidazol (4,2 g) a una solución de ácido 2-(3-bromo-4-fluorofenil)acético (5 g) en THF (50 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos (Solución de reacción 2). La Solución de reacción 2 se añadió a la Solución de reacción 1 a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 60 °C durante tres horas. Se añadió ácido clorhídrico (solución acuosa 1 N, 200 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, dando 7 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

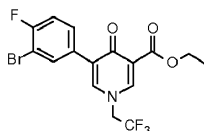
EM (IEN)m/z:305(M+H)⁺.

[Etapa 2] 5-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



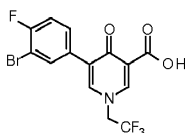
Se añadieron 1,3,5-triazina (2,1 g) y etóxido sódico (solución al 20 % en etanol, 9,4 ml) a una solución del compuesto obtenido en la Etapa 1 anterior (7 g) en etanol (70 ml), y la mezcla se agitó a 85 °C durante cinco horas. La solución de reacción se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y después se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico (solución 1 N). El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó secuencialmente con agua y acetato de etilo, dando 5,4 g del compuesto del título en forma de un sólido. EM (IEN)m/z:342(M+H)⁺.

[Etapa 3] 5-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



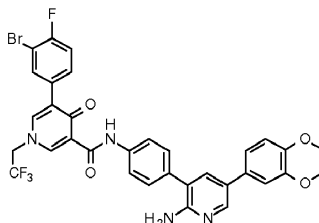
Se obtuvieron 6,0 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa a partir del compuesto obtenido en la Etapa 2 anterior (5,4 g) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (5,2 g) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 1 del Ejemplo 20. EM (IEN)m/z:424(M+H)⁺.

[Etapa 4] Ácido 5-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico



Se obtuvieron 5,3 g del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 3 anterior (6,0 g) en forma de una materia prima mediante una reacción similar a la de la Etapa 2 del Ejemplo 20. EM (IEN)m/z:396(M+H)⁺.

[Etapa 5] N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluoro-3-bromofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

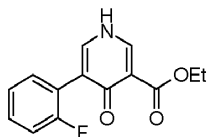


Se obtuvieron 2,5 g del compuesto del título en forma de un sólido a partir del compuesto obtenido en la Etapa 4 anterior (1,6 g) y el compuesto obtenido en la Etapa 2 del Ejemplo 1 (1,6 g) en forma de materias primas mediante una reacción similar a la de la Etapa 3 del Ejemplo 20.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,50-4,62 (4H, m), 6,93-6,95 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22-7,26 (1H, m), 7,49-7,53 (4H, m), 7,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 6,7, 1,8 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 12,37 (1H, s). EM (IEN); m/z: 699 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 1

5-(2-Fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

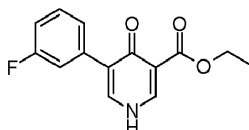


Se añadió una solución de etóxido sódico en etanol (20 %, 1270 μ l) a una solución de 4-(2-fluorofenil)-3-oxobutanoato de etilo (697 mg) y 1,3,5-triazina (277 mg) en etanol (8,0 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 85 °C durante cuatro horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, seguido de dilución con agua. Se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo, dando 406 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN 1 H (DMSO- D_6) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,20 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7,20 Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,81 (1H, s), 8,25 (1H, s).

Ejemplo de referencia 2

5-(3-Fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



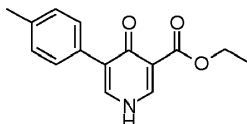
Se obtuvieron 2,97 g del compuesto del título en forma de un sólido a partir de éster etílico del ácido 4-(3-fluorofenil)-3-oxobutírico (4,40 g) y 1,3,5-triazina (1,75 g) mediante una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 1.

RMN 1 H (DMSO- D_6) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,10-7,19 (1H, m), 7,38-7,55 (3H, m), 7,89-7,96 (1H, m), 8,16-8,23 (1H, m), 12,0 (1H, s a).

EM (IEN) m/z: 262(M+H) $^+$

Ejemplo de referencia 3

20 5-(4-Metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



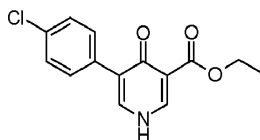
Se obtuvieron 1,86 g del compuesto del título en forma de un sólido a partir de éster etílico del ácido 4-(4-metilfenil)-3-oxobutírico (2,97 g) y 1,3,5-triazina (1,20 g) mediante una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 1.

RMN 1 H (DMSO- D_6) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,32 (3H, s), 4,19 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,16-7,21 (2H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,79 (1H, s a), 8,17 (1H, s a), 11,9 (1H, s a).

EM (IEN) m/z: 258(M+H) $^+$

Ejemplo de referencia 4

5-(4-Clorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

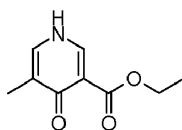


Se obtuvieron 1,87 g del compuesto del título en forma de un sólido a partir de éster etílico del ácido 4-(4-clorofenil)-3-oxobutírico (2,97 g) y 1,3,5-triazina (1,10 g) mediante una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 1.

EM (IEN) m/z: 278(M+H) $^+$

Ejemplo de referencia 5

5-Metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

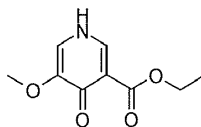


Se obtuvieron 928 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir de 3-oxopentanoato de etilo (1,4 ml) y 1,3,5-triazina (930 mg) mediante una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 1.

5 RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,84 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,61 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 3,2 Hz), 11,58 (1H, s).

Ejemplo de referencia 6

5-Metoxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

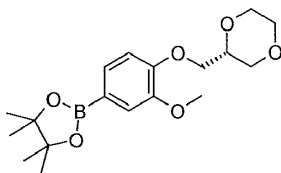


10 Se obtuvieron 92 mg del compuesto del título en forma de un sólido a partir de etil 4-metoxi-3-oxobutanoato (1,3 ml) y 1,3,5-triazina (920 mg) mediante una reacción similar a la del Ejemplo de referencia 1.

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,66 (3H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,35 (1H, s), 8,10 (1H, s), 11,67 (1H, s).

Ejemplo de referencia 7

2-(4-[[[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]-3-metoxifenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

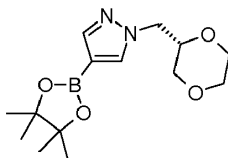


15 Se suspendieron 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (10,2 g), metanosulfonato de (2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil (8,0 g) y carbonato potásico (11,2 g) en DMF (200 ml), y la suspensión se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de dejar de enfriar, la materia insoluble se retiró y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [hexano:acetato de etilo = 2:1 (v/v)], dando 14,3 g del compuesto del título.

20 EM (IEN) m/z: 351(M+H)⁺

Ejemplo de referencia 8

1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ilmetil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

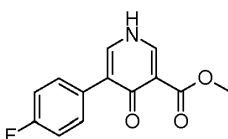


25 Se añadió 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,5 g) a una suspensión de carbonato de cesio (2,50 g) en 1,4-dioxano (30 ml). Después de agitar, se añadió metanosulfonato de (2R)-1,4-dioxan-2-ilmetilo (2,78 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante cuatro horas. Después de dejar de enfriar, la solución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [cloroformo:metanol = 19:1 (v/v)], dando 3,79 g del compuesto del título.

30 EM (IEN) m/z: 295(M+H)⁺

Ejemplo de referencia 9

5-(4-Fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo



Se añadió cloruro de tionilo (0,8 ml) a una suspensión de ácido 5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (400 mg) en metanol (9 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se devolvió a la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y agua y después se lavó adicionalmente con éter dietílico, dando 304 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN ¹H (DMSO-D₆) δ: 3,72 (3H, s), 7,17-7,24 (2H, m), 7,61-7,65 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,21 (1H, s), 11,96 (1H, s).
EM (IEN)m/z:248(M+H)⁺.

En los Ejemplos de la presente invención, los datos de difracción de rayos X se midieron usando el siguiente instrumento y condiciones de medición.

Fabricante del instrumento: Rigaku Co., Ltd.
Instrumento: RINT TTR-III
Fuente de radiación: Radiación K α de Cu
Longitud de onda (Å): 1,54
Detector: Contador de centelleo
Sistema óptico: Procedimiento de haz paralelo
Tensión del tubo (kV): 50
Corriente del tubo (mA): 300
Campo de exploración 2 θ (°): 2 a 40
Etapa de exploración (°): 0,02
Velocidad de exploración (grados/min): 20 o 2
Portamuestras: Portamuestras no reflectante

Ejemplo 90

Clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Se añadieron acetonitrilo (383 μ l), una solución acuosa de 5,788 mol/l de ácido clorhídrico (5,67 μ l, 1,05 equiv.) y agua (4,15 μ l) a N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (19,64 mg, 31,75 μ mol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 40 °C durante aproximadamente 24 horas, el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó a temperatura ambiente, dando el compuesto del título (12,42 mg). Rendimiento: 60 %.

Para la difracción de polvo de rayos X (CuK α , λ = 1,54 Å, velocidad de exploración = 20°/min) de los cristales resultantes, el patrón de difracción se muestra en la figura 1, y los picos que tienen una intensidad relativa de 28 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 1 se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa
1	7,44	11,87	31	9	23,02	3,86	34
2	10,00	8,84	28	10	23,70	3,75	92
3	13,48	6,56	42	11	24,54	3,62	37
4	14,86	5,96	37	12	25,92	3,43	28
5	16,10	5,50	32	13	28,46	3,13	32
6	19,30	4,60	40				
7	20,30	4,37	100				
8	22,62	3,93	37				

Ejemplo 91

Monoclorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

5 El compuesto de la Etapa 3 del Ejemplo 9 (15,7 g) se suspendió en etanol (50 ml), y se añadió ácido clorhídrico 4 N-dioxano (12,69 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se suspendió en acetonitrilo, y la suspensión se agitó durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración, y después el sólido se suspendió en hexano, seguido de agitación durante tres días. El sólido resultante se recogió por filtración y después se secó a presión reducida, dando 15,7 g del compuesto del título en forma de un sólido.

10 EM (IEN)m/z:619(M+H)⁺.

Análisis elemental para C₃₃H₂₆F₄N₄O₄·1HCl·1,75H₂O

Calculado: C, 57,73; H, 4,33; F, 11,06; N, 8,16; Cl, 5,16.

Encontrado: C, 57,71; H, 4,15; F, 11,89; N, 8,18; Cl, 5,12.

15 Para la difracción de polvo de rayos X (CuK α , λ = 1,54 Å, velocidad de exploración = 2°/min), el patrón de difracción se muestra en la figura 2, y los picos que tienen una intensidad relativa de 31 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 2 se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa
1	4,32	20,44	52	7	20,54	4,32	64
2	9,10	9,71	100	8	20,70	4,29	76
3	15,52	5,70	41	9	23,54	3,78	82
4	18,32	4,84	40	10	24,14	3,68	80
5	18,54	4,78	41	11	25,34	3,51	47
6	19,22	4,61	43	12	27,02	3,30	42

Ejemplo 92

20 Clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida hidrato

25 Se añadieron agua (36 ml) y una solución acuosa de 1,004 mol/l de ácido clorhídrico (3,54 ml, 1,10 equiv.) a N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (2,00 g, 3,23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante seis días y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a temperatura ambiente. Se añadieron agua (38 ml) y una solución acuosa de 1,004 mol/l de ácido clorhídrico (1,61 ml, 0,50 equiv.) al sólido recogido a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 12 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración y después se secó a presión reducida a temperatura ambiente durante tres horas, dando el compuesto del título (2,19 g). Rendimiento: 100 %.

30 Para la difracción de polvo de rayos X (CuK α , λ = 1,54 Å, velocidad de exploración = 2°/min) de los cristales resultantes, el patrón de difracción se muestra en la figura 3, y los picos que tienen una intensidad relativa de 51 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 3 se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa
1	13,86	6,38	51	6	22,58	3,93	51
2	15,04	5,89	64	7	23,82	3,73	54
3	19,76	4,49	58	8	24,10	3,69	62
4	20,58	4,31	100	9	24,36	3,65	76
5	22,26	3,99	51	10	24,88	3,58	69

Ejemplo 93

Monoclorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

5 El compuesto de la Etapa 3 del Ejemplo 9 (28,91 g) se suspendió en etanol (100 ml), y se añadió ácido clorhídrico 4 N-dioxano (23,37 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en etanol/éter isopropílico (50 ml/150 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter isopropílico y después se secó a presión reducida, dando 30,83 g del compuesto del título en forma de un sólido.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,93 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,66-4,73 (2H, m), 6,92-7,05 (3H, m), 7,18 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,90-7,96 (4H, m), 8,72 (1H, d, J = 1,8 Hz), 12,65 (1H, s). EM (IEN)m/z:619(M+H)⁺.
Análisis elemental para C₃₃H₂₆F₄N₄O₄·1HCl·0,05 éter isopropílico·1,25H₂O
Calculado: C, 58,59; H, 4,46; F, 11,13; N, 8,21; Cl, 5,19.
Encontrado: C, 58,43; H, 4,16; F, 11,19; N, 8,11; Cl, 5,24.

15 Para la difracción de polvo de rayos X (CuKα, λ = 1,54 Å, velocidad de exploración = 2°/min), el patrón de difracción se muestra en la figura 4, y los picos que tienen una intensidad relativa de 31 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 4 se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	5,34	16,54	100	7	17,54	5,05	33
2	7,22	12,23	31	8	23,24	3,82	44
3	8,20	10,77	35	9	23,72	3,75	35
4	11,68	7,57	33	10	25,12	3,54	31
5	14,54	6,09	30	11	26,16	3,40	31
6	15,74	5,63	32				

Ejemplo 94

20 Monoclorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida dihidrato

25 Se añadieron acetona (3,0 ml), agua (1,87 ml) y una solución acuosa de 1,004 mol/l de ácido clorhídrico (2,70 ml, 1,10 equiv.) a N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (1,52 g, 2,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 11 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, y el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó a presión reducida a temperatura ambiente durante aproximadamente tres horas, dando el compuesto del título (1,60 g). Rendimiento: 94 %.

Monoclorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida dihidrato se representa como elementos; valores analíticos (valores teóricos): C; 57,15 % (57,35 %), H; 4,46 % (4,52 %), N; 7,99 % (8,11 %), F; 11,23 % (11,00 %) Cl; 5,11 % (5,13 %)

30 Para la difracción de polvo de rayos X (CuKα, λ = 1,54 Å, velocidad de exploración = 20°/min), el patrón de difracción se muestra en la figura 5, y los picos que tienen una intensidad relativa de 33 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 5 se muestran en la Tabla 5.

[Tabla 5]

Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	11,02	8,02	59	6	24,70	3,60	100
2	11,86	7,46	66	7	25,80	3,45	45
3	15,56	5,69	44	8	26,04	3,42	40
4	18,20	4,87	60	9	26,26	3,39	33
5	22,12	4,02	41	10	28,62	3,12	43

Ejemplo 95

Clorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

5 Se añadió acetona (200 µl) a clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida hidrato descrito en el Ejemplo 92 (22,72 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 24 horas. Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó a temperatura ambiente, dando el compuesto del título (21,11 mg). Rendimiento: 89 %.

10 Para la difracción de polvo de rayos X (CuKα, λ = 1,54 Å, velocidad de exploración = 20°/min) de los cristales resultantes, el patrón de difracción se muestra en la figura 6, y los picos que tienen una intensidad relativa de 17 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 6 se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3,58	24,66	100	6	9,62	9,19	44
2	4,56	19,36	28	7	10,28	8,60	20
3	6,60	13,38	22	8	13,06	6,77	27
4	6,72	13,14	27	9	24,52	3,63	21
5	7,20	12,27	17				

Ejemplo 96

15 Clorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

20 Se añadió tetrahidrofurano (200 µl) a clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida hidrato descrito en el Ejemplo 92 (21,27 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 24 horas. Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó a temperatura ambiente, dando el compuesto del título (18,37 mg). Rendimiento: 86 %.

Para la difracción de polvo de rayos X (CuKα, λ = 1,54 Å, velocidad de exploración = 20°/min) de los cristales resultantes, el patrón de difracción se muestra en la figura 7, y los picos que tienen una intensidad relativa de 31 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 7 se muestran en la Tabla 7.

25 [Tabla 7]

Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	7,78	11,35	94	8	19,34	4,59	100
2	8,14	10,85	34	9	20,08	4,42	47
3	8,88	9,95	40	10	22,36	3,97	40
4	12,54	7,05	33	11	24,66	3,61	66
5	15,68	5,65	31	12	25,74	3,46	39
6	16,36	5,41	37	13	26,70	3,34	44
7	18,76	4,73	47	14	28,02	3,18	34

Ejemplo 97

Clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

5 Se añadieron etanol (14,8 ml), ácido clorhídrico concentrado (como 12 mol/l) (219 μ l, 1,05 equiv.) y agua (6 μ l) a N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (1,50 g, 2,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 11 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó a presión reducida a temperatura ambiente durante tres horas, dando el compuesto del título (1,54 g). Rendimiento: 97 %.

Clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida se representa como elementos; valores analíticos (valores teóricos): C; 60,41 % (60,51 %), H; 4,20 % (4,15 %), N; 8,48 % (8,55 %), F; 11,89 % (11,60 %), Cl; 5,26 % (5,41 %)

10 Para la difracción de polvo de rayos X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, velocidad de exploración = 2°/min), el patrón de difracción se muestra en la figura 8, y los picos que tienen una intensidad relativa de 30 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 8 se muestran en la Tabla 8.

[Tabla 8]

Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa
1	5,78	15,28	38	8	20,74	4,28	35
2	8,90	9,93	40	9	22,42	3,96	31
3	13,66	6,48	66	10	24,66	3,61	68
4	14,42	6,14	88	11	25,12	3,54	66
5	16,84	5,26	57	12	25,60	3,48	34
6	17,56	5,05	100	13	26,96	3,30	30
7	19,26	4,60	36				

15 Ejemplo 98

Clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

20 Se añadieron 1-propanol (401 μ l), una solución acuosa de 5,877 mmol/l de ácido clorhídrico (6,22 μ l, 1,10 equiv.) y agua (4,1 μ l) a N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida (20,55 mg, 33,22 μ mol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente 24 horas. Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó a temperatura ambiente, dando el compuesto del título (19,65 mg). Rendimiento: 90 %.

25 Para la difracción de polvo de rayos X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, velocidad de exploración = 20°/min) de los cristales resultantes, el patrón de difracción se muestra en la figura 9, y los picos que tienen una intensidad relativa de 38 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 9 se muestran en la Tabla 9.

[Tabla 9]

Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa
1	11,12	7,95	93	7	22,36	3,97	38
2	14,82	5,97	49	8	22,68	3,92	80
3	18,86	4,70	51	9	23,00	3,86	67
4	20,32	4,37	44	10	24,10	3,69	48
5	20,66	4,30	38	11	25,26	3,52	45
6	21,64	4,10	48	12	27,00	3,30	100

Ejemplo 99

Clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

5 Se añadió acetona (400 µl) a una mezcla de tres formas cristalinas de clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida descrito en los Ejemplos 92, 93 y 94 (22,15 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante aproximadamente 24 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a temperatura ambiente, dando el compuesto del título (19,45 mg). Rendimiento: 88 %.

10 Para la difracción de polvo de rayos X (CuK α , λ = 1,54 Å, velocidad de exploración = 20°/min) de los cristales resultantes, el patrón de difracción se muestra en la figura 10, y los picos que tienen una intensidad relativa de 38 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 10 se muestran en la Tabla 10.

[Tabla 10]

Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa
1	7,80	11,33	60	7	19,66	4,51	52
2	12,18	7,26	93	8	20,20	4,39	61
3	12,78	6,92	38	9	21,20	4,23	100
4	16,20	5,47	58	10	24,52	3,63	41
5	16,82	5,27	47	11	25,68	3,47	47
6	19,20	4,62	48	12	26,78	3,33	43

Ejemplo 100

15 Monoclorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida hidrato

20 Se añadieron agua (60 ml), 1-propanol (90 ml) y ácido clorhídrico concentrado (como el 36 %, d = 1,18) (0,17 ml, 0,1 equiv.) al compuesto del Ejemplo 94 (14,00 g, 20 mmol) a temperatura ambiente. Después de calentar a 90 °C, la materia insoluble se recogió por filtración y las aguas madre se enfriaron a temperatura ambiente. Después de agitar a la misma temperatura durante aproximadamente tres horas y después de la agitación a 0 °C durante aproximadamente 27 horas, el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó a presión reducida a 40 °C y 50 °C durante una noche, dando el compuesto del título (12,10 g). Rendimiento: 88 %. Los cristales obtenidos se usaron como cristales de siembra.

25 Se añadieron 1-propanol (144 ml), agua (96 ml) y ácido clorhídrico concentrado (como el 36 %, d = 1,18) (3,1 ml, 1,1 equiv.) al compuesto de la Etapa 3 del Ejemplo 9 (20,00 g, 32,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 83°C. Después de confirmar la disolución, la solución se enfrió a 0 °C. Después, los cristales de siembra que se han obtenido anteriormente (20 mg) se sembraron, y la mezcla se agitó durante aproximadamente 17 horas. Después, el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó a presión reducida a 40 °C durante una noche, dando el compuesto del título (18,26 g). Rendimiento: 82 %.

30 Clorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida hidrato se representa como: C; 57,84 % (57,35 %), H; 4,23 % (4,52 %), N; 8,17 % (8,11 %), F; 11,44 % (11,00 %), Cl; 5,23 % (5,13 %).

35 Para la difracción de polvo de rayos X (CuK α , λ = 1,54 Å, velocidad de exploración = 2°/min), el patrón de difracción se muestra en la figura 11, y los picos que tienen una intensidad relativa de 37 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 11 se muestran en la Tabla 11.

[Tabla 11]

Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	2,80	31,53	73	6	14,86	5,96	69
2	6,86	12,87	39	7	17,40	5,09	44
3	7,88	11,21	57	8	22,40	3,97	37
4	11,60	7,62	100	9	23,78	3,74	38
5	13,68	6,47	54	10	25,74	3,46	40

Ejemplo 101

5 Monoclorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida hidrato

Se añadieron 2-propanol (50 ml), ácido clorhídrico concentrado (como 36 %, d = 1,18) (0,76 ml, 1,1 equiv.) y 2-propanol acuoso al 1,5 % (50 ml) al compuesto de la Etapa 3 del Ejemplo 9 (5,00 g, 8,08 mmol) a temperatura ambiente. Después del calentamiento a 40 °C, el compuesto del Ejemplo 93 (10 mg) se pipeteó. La mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente dos horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó a presión reducida a 40 °C durante una noche, dando el compuesto del título (5,02 g). Rendimiento: 92 %.

10 Clorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida monohidrato se representa como: C; 59,07 % (58,89 %), H; 4,06 % (4,34 %), N; 8,31 % (8,32 %), F; 11,58 % (11,29 %), Cl; 5,27 % (5,27 %)

15 Para la difracción de polvo de rayos X (CuKα, λ = 1,54 Å, velocidad de exploración = 2°/min), el patrón de difracción se muestra en la figura 12, y los picos que tienen una intensidad relativa de 17 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 12 se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 12]

Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	5,32	16,60	23	7	19,78	4,48	17
2	7,98	11,07	69	8	21,76	4,08	17
3	10,68	8,28	100	9	23,08	3,85	29
4	11,70	7,56	19	10	25,30	3,52	25
5	14,84	5,96	43	11	25,68	3,47	17
6	16,02	5,53	25				

Ejemplo 102

20 Monoclorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Se añadió etanol (40 ml) al compuesto del Ejemplo 96 (2,00 g, 3,05 mmol como anhídrido de clorhidrato) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 19 horas y después se agitó a 40 °C durante aproximadamente 33 horas, y el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó a presión reducida a 40 °C durante una noche, dando el compuesto del título (1,62 g). Rendimiento: 81 %.

25 Clorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida se representa como: C; 60,34 % (60,51 %), H; 4,11 % (4,15 %), N; 8,47 % (8,55 %), F; 11,77 % (11,60 %), Cl; 5,35 % (5,41 %)

30 Para la difracción de polvo de rayos X (CuKα, λ = 1,54 Å, velocidad de exploración = 2°/min), el patrón de difracción se muestra en la figura 13, y los picos que tienen una intensidad relativa de 49 o más basados en la intensidad del

pico máxima como 100 en la figura 13 se muestran en la Tabla 13.

[Tabla 13]

Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	8,10	10,91	67	8	20,72	4,28	81
2	10,60	8,34	49	9	20,94	4,24	75
3	12,06	7,33	50	10	22,86	3,89	78
4	14,16	6,25	56	11	23,90	3,72	100
5	14,58	6,07	70	12	24,32	3,66	97
6	15,60	5,68	76	13	27,14	3,28	51
7	18,16	4,88	71				

Ejemplo 103

- 5 Monoclorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida hidrato

Se añadieron acetonitrilo (39 ml), ácido clorhídrico 6 N (565 µl, 1,05 equiv.) y agua (420 µl) al compuesto de la Etapa 3 del Ejemplo 9 (2,00 g, 3,23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante aproximadamente siete horas seguido de la adición de agua (8,75 ml). Después de confirmar la disolución, la solución se agitó a 0 °C durante aproximadamente 10 horas y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente tres días, y el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó a temperatura ambiente, dando el compuesto del título (0,54 g). Rendimiento: 24 %.

- 10 Clorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida trihidrato se representa como: C; 55,73 % (55,90 %), H; 4,37 % (4,69 %), N; 8,07 % (7,90 %), F; 10,85 % (10,72 %), Cl; 4,98 % (5,00 %)

Para la difracción de polvo de rayos X (CuKα, λ = 1,54 Å, velocidad de exploración = 2°/min), el patrón de difracción se muestra en la figura 14, y los picos que tienen una intensidad relativa de 17 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 14 se muestran en la Tabla 14.

[Tabla 14]

Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	3,60	24,52	69	7	15,30	5,79	23
2	6,22	14,20	100	8	16,40	5,40	20
3	9,56	9,24	71	9	19,52	4,54	19
4	10,42	8,48	18	10	22,12	4,02	18
5	14,04	6,30	18	11	26,42	3,37	17
6	14,66	6,04	23				

20

Ejemplo 104

Monoclorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida hidrato

- 25 Se añadieron 1-propanol acuoso al 40 % (28 ml) y ácido clorhídrico concentrado (36 %, d = 1,18) (0,14 ml, 0,56 equiv.) al compuesto del Ejemplo 100 (2,00 g, 2,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 0 °C durante aproximadamente 21 horas, y después el sólido precipitado se recogió por filtración. Después, el sólido se secó a temperatura ambiente, dando el compuesto del título (1,89 g). Rendimiento: 88 %.

Clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida pentahidrato se representa como: C; 53,06 % (53,19 %), H; 4,78 % (5,01 %), N; 7,46 % (7,52 %), F; 10,46 % (10,20 %), Cl; 5,01 % (4,76 %)

- 5 Para la difracción de polvo de rayos X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, velocidad de exploración = $2^\circ/\text{min}$), el patrón de difracción se muestra en la figura 15, y los picos que tienen una intensidad relativa de 42 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 15 se muestran en la Tabla 15.

[Tabla 15]

Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa
1	5,46	16,17	88	7	16,56	5,35	100
2	7,98	11,07	50	8	22,00	4,04	59
3	9,54	9,26	45	9	23,54	3,78	63
4	11,00	8,04	81	10	24,00	3,70	48
5	14,00	6,32	56	11	26,56	3,35	42
6	15,36	5,76	49				

Ejemplo 105

- 10 Monoclorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida

Se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N (400 μl) a una suspensión del compuesto de la Etapa 3 del Ejemplo 9 (50 mg) en etanol (400 μl) a temperatura ambiente, y se añadió más cantidad de etanol (300 μl) para formar una solución. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el sólido se precipitó, por lo que la mezcla se dejó en reposo durante una noche. La solución de reacción se añadió gota a gota a agua (7 ml), y la mezcla se agitó durante cinco días. El precipitado se recogió por filtración y se secó al aire, dando 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido.

- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3,93 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,66-4,73 (2H, m), 6,92-7,05 (3H, m), 7,18 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,90-7,96 (4H, m), 8,72 (1H, d, J = 1,8 Hz), 12,65 (1H, s). EM (IEN) m/z :619(M+H) $^+$.

- 20 Para la difracción de polvo de rayos X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, velocidad de exploración = $2^\circ/\text{min}$), el patrón de difracción se muestra en la figura 16, y los picos que tienen una intensidad relativa de 12 o más basados en la intensidad del pico máxima como 100 en la figura 16 se muestran en la Tabla 16.

[Tabla 16]

Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa	Pico n.º	2 θ	Valor d	Intensidad relativa
1	5,64	15,66	28	7	16,18	5,47	28
2	6,92	12,76	24	8	17,04	5,20	70
3	8,06	10,96	100	9	21,84	4,07	12
4	11,32	7,81	42	10	22,50	3,95	12
5	13,92	6,36	14	11	23,82	3,73	12
6	14,40	6,15	55	12	24,28	3,66	18

- 25 (Ejemplo de Ensayo 1: actividad inhibitoria de Axl quinasa libre de células)

Una solución de dilución de quinasa que contenía 170 ng/ml de AXL (una proteína de fusión de los aminoácidos 464-885 del dominio intracelular del AXL humano con glutatión transferasa, expresada usando el sistema de expresión de baculovirus y purificada por cromatografía de glutatión sefarosa; Carna Biosciences, Inc., n.º de catálogo 08-107) se preparó usando un tampón de reacción de quinasa (100 mM HEPES (pH 7,4), 0,003 % de Brij-35, 0,004 % de Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM MgCl_2) y se añadió a 19 μl a cada pocillo de una placa de 384 pocillos.

- 30

A continuación, el compuesto de ensayo se diluyó con DMSO, y esta solución diluida se añadió a 1 µl a cada pocillo.

Después de la preincubación a temperatura ambiente durante 30 minutos, una solución que contenía 1,5 µM de un péptido sustrato (FL-Péptido 30 5FAM-KKKKEEIIYFFF-CONH₂), Caliper Life Sciences, n.º de catálogo 760430) y se prepararon 10 µM de ATP, y esto se añadió a 5 µl a cada pocillo para iniciar la reacción de quinasa. La placa se incubó a 28 °C durante 1,5 horas, y se añadieron a cada pocillo 40 µl de un tampón de terminación (100 mM HEPES (pH 7,4), 0,015 % de Brij-35, 40 mM EDTA, 0,1 % de Reactivo de recubrimiento 3) para terminar la reacción.

El péptido sustrato y el péptido fosforilado en la solución de reacción se separaron y se cuantificaron por EZ Lector II (Calibre de Life Sciences).

La reacción de la quinasa se evaluó por la relación de producto (P/(P+S)) calculada a partir de la altura del pico del péptido sustrato (S) y la altura del pico del péptido fosforilado (P).

La inhibición se determinó por la siguiente fórmula (automáticamente calculada por el software del sistema EZ Lector II):

$$\text{Inhibición (\%)} = 100 \times (1 - C_i/C_0)$$

donde C_i representa la relación de producto cuando se añade el compuesto, y C₀ representa la relación de producto cuando se añade DMSO en lugar del compuesto de ensayo.

La CI₅₀ se determinó a partir de los datos de inhibición para concentraciones de 12 compuestos de ensayo por regresión no lineal (regresión logística de cuatro parámetros) usando la fórmula siguiente.

$$\text{Inhibición (\%)} = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + ([\text{Compuesto}] / \text{CI}_{50})^{\text{pendiente}})$$

Los compuestos de los Ejemplos 3, 5, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 24, 26 a 29, 38, 39, 40, 42, 50, 51, 62, 64, 71, 74, 76, 77, 80 y 85 tuvieron una actividad inhibitoria de 0,1 nM ≤ CI₅₀ < 1 nM. Los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, 14, 16, 18 a 23, 25, 30, 31, 33, 34, 37, 41, 43 a 49, 52 a 58, 60, 61, 63, 65, 66, 67, 69, 70, 72, 75, 78, 79, 82, 86, 87, 88 y 89 tuvieron una actividad inhibitoria de 1 nM ≤ CI₅₀ < 10 nM. Los compuestos de los Ejemplos 32, 35, 36, 59, 68, 73, 83 y 84 tuvieron una actividad inhibitoria de 10 nM ≤ CI₅₀ < 20 nM. El compuesto del Ejemplo 81 tuvo una actividad inhibitoria de CI₅₀ = 23 nM.

25 **(Ejemplo de Ensayo 2: Actividad inhibitoria de la fosforilación de Axl intracelular)**

Se realizó un ensayo inhibitorio de Axl fosforilado (en lo sucesivo denominado pAxl) usando la cepa celular NCI-H1299 derivada de cáncer de pulmón de células no microcíticas humano.

Las células NCI-H1299 se suspendieron en un medio (medio RPMI 1640 que contiene suero bovino fetal al 10 %), se inoculó en una placa multipocillo de 96 pocillos a 15000 células/100 µl/pocillo y se cultivó a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 % durante un día. El día siguiente, el medio se retiró, se añadieron 100 µl de un medio fresco y las células se cultivaron a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 % durante un día. El compuesto de ensayo se disolvió en DMSO y se diluyó con un medio para preparar una solución de muestra (concentración de DMSO: 2 %). Se añadieron 25 µl de un medio tal o un medio con la muestra añadida a cada pocillo (concentración de DMSO: 0,4 %) y la placa se incubó a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 % durante una hora.

GAS6 (R&D, n.º de catálogo: 885-GS) se diluyó a 6 µg/ml con un medio, y la solución diluida se añadió a 25 µl a cada pocillo. Después de agitar, la placa se incubó a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 % durante 10 minutos.

El sobrenadante se descartó, y se añadió una solución de una solución al 37 % de formalina diluida al 4 % con tampón fosfato (PBS) (en lo sucesivo en el presente documento solución de formalina al 4 %) a 0,1 ml a cada pocillo. La placa se dejó estar a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, la solución de formalina al 4 % se descartó, se añadieron 0,2 ml de una solución de Triton X-100 diluida al 0,1 % con PBS (en lo sucesivo en el presente documento tampón de lavado) y se descartó usando un decantador, y la humedad en exceso se retiró en una toalla de papel.

Posteriormente, se añadieron 110 µl de NaN₃ y H₂O₂ a tampón de lavado al 0,1 % (en lo sucesivo en el presente documento tampón de inactivación) y 0,1 ml del tampón de inactivación se añadieron a cada pocillo, y la placa se dejó estar a temperatura ambiente durante 15 minutos.

El tampón se descartó, se añadieron 0,2 ml de tampón de lavado y se descartaron usando un decantador, y la humedad en exceso se retiró en una toalla de papel. Se añadió leche desnatada (Nacalai Tesque) al tampón de lavado a una concentración final del 5 % (tampón de bloqueo), 0,25 ml del tampón de bloqueo se añadieron a cada pocillo y la placa se dejó estar a temperatura ambiente durante una hora.

El tampón de bloqueo se descartó, se hizo reaccionar anticuerpo monoclonal de conejo anti-fosfo-Axl (Y702) (D12B2) (Cell Signaling, n.º de catálogo 5724) a una concentración de 1/1000 y la placa se dejó estar a 4 °C durante toda la noche. Una función de lavado con tampón de lavado se repitió cinco veces, y se hizo reaccionar IgG

5 anticonejo de burro Peroxidasa AffiniPure (H+L) (Jackson ImmunoResearch, n.º de catálogo 711-035-152 a una concentración de 1/2000 a temperatura ambiente durante una hora. Se realizó una función de lavado similar, y se añadieron 0,05 ml de sustrato quimioluminiscente Super Signal ELISA Pico (Thermo Scientific, n.º de catálogo 37069). Después de agitar ligeramente, la placa se incubó durante 20 minutos. La luminiscencia se midió después por ARVO sx (PerkinElmer) y se midió el nivel de pAxl (Y702).

Se determinó la actividad inhibitoria de pAxl mediante la siguiente fórmula.

$$\% \text{ de Inhibición} = 100 - (A-B) \times 100 / (T-B)$$

A: Medición del compuesto de ensayo

10 B: Valor de luminiscencia de la solución de reacción con un compuesto de control positivo añadido a una concentración que inhibe la fosforilación casi al 100 % (por ejemplo, el valor de luminiscencia de la solución de reacción con 1 µM de BMS-777607 añadido)

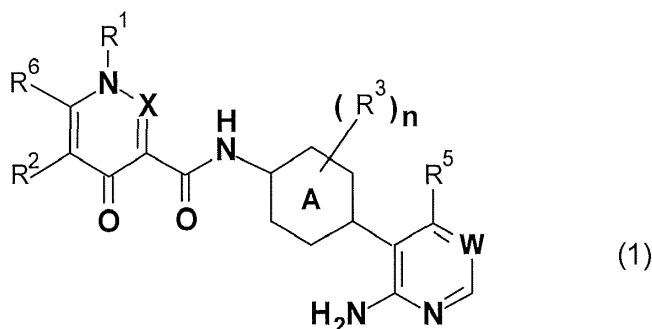
T: Valor de luminiscencia de la solución de reacción con un compuesto no añadido

La concentración inhibitoria al 50 % (CI₅₀) se determinó a partir de los datos de actividad inhibitoria de pAxl a múltiples concentraciones por GraphPad Prism 4.

15 Los compuestos de los Ejemplos 2 a 5, 8 a 13, 15 a 17, 19 a 21, 23 a 29, 37 a 67, 70, 71, 73 a 78, 80, 82, 83, 85, 86, 87 y 88 tuvieron una actividad inhibitoria de 0 nM < CI₅₀ < 50 nM. Los compuestos de los Ejemplos 1, 7, 14, 18, 22, 30, 33, 34, 72, 79 y 89 tuvieron una actividad inhibitoria de 50 nM ≤ CI₅₀ < 100 nM. Los compuestos de los Ejemplos 6, 31, 32, 35, 36, 68, 69, 81 y 84 tuvieron una actividad inhibitoria de 100 nM ≤ CI₅₀ < 500 nM.

REIVINDICACIONES

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



en la que, en la fórmula (1),

- 5 A representa un grupo fenileno o un grupo heteroarileno de seis miembros, donde el grupo amino unido a A y el heterociclo que contiene nitrógeno están en la posición para uno con respecto al otro,
 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2, o un átomo de hidrógeno,
- 10 R² representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, un grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, -CONR^AR^B, donde cada uno de R^A y R^B representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R^A y R^B, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2, un grupo fenilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2, o un átomo de hidrógeno,
- 15 R³ es un sustituyente en A donde n representa un número entero de 0 a 4, y cada R³ puede ser idéntico a o diferente entre sí cuando n es dos o más, y representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, un grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alquiltio C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo,
- 20 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, -OR^C donde R^C representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno, un grupo alquiltio C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno,
- 25 R⁶ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1,
 W representa C-R⁴ o un átomo de nitrógeno, donde R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, un grupo alcoxi C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo heterocicloalquilo, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo cicloalqueno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo heterocicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo heterocicloalqueno que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 3, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, y
 X representa CH o un átomo de nitrógeno,

o una sal del mismo,

Grupo 1:

un átomo de halógeno,

- NR^AR^B y -CONR^AR^B, donde cada uno de R^A y R^B representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo,

- OR^C, donde R^C representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno,

un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno,

un grupo arilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo y un átomo de halógeno, un grupo heteroarilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno,

un grupo cicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno, y

un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno

Grupo 2: un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo oxo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno

Grupo 3: un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 1, un grupo acilo C₁-C₆, un grupo alquiltio C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo,

-CONR^AR^B, donde cada uno de R^A y R^B representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, o R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, -OR^C, donde R^C representa un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alcoxi C₁-C₆, un átomo de halógeno, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros y un grupo hidroxilo, un grupo heterocicloalquilo de tres a siete miembros que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxilo, o un átomo de hidrógeno, y un grupo heterocicloalquilo que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo 2.

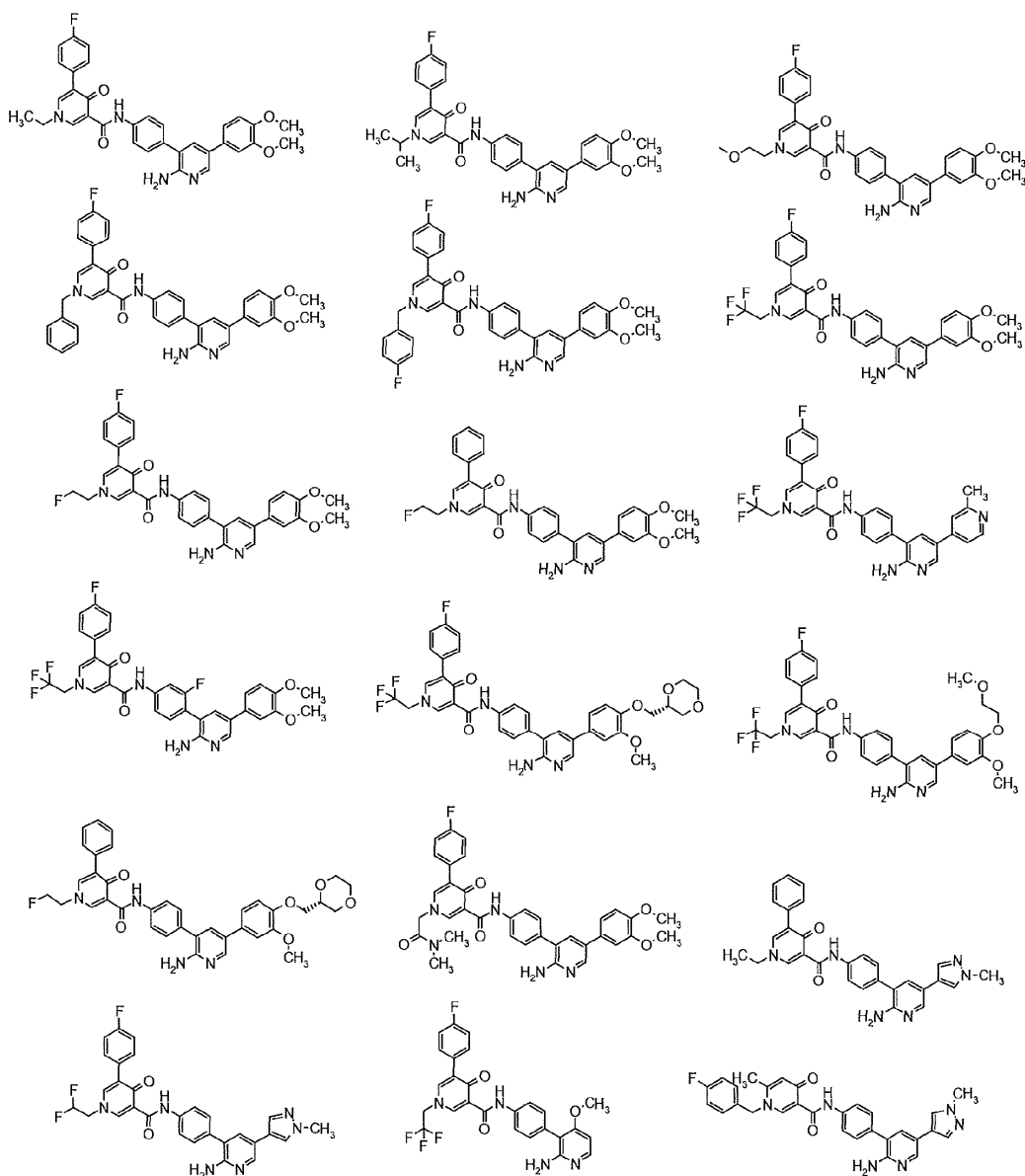
2. Un compuesto, o sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es un grupo fenileno.

3. Un compuesto, o sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que W es C-R⁴.

4. Un compuesto, o sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que n es 0.

5. Un compuesto, o sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁵ es un átomo de hidrógeno.

6. Un compuesto, o sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado entre el siguiente grupo



7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida o una sal del mismo.
- 5 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es clorhidrato de N-{4-[2-Amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.
9. Un cristal de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es clorhidrato de N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il]fenil}-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4-dihidropiridin-3-carboxamida.
- 10 10. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene un patrón de difracción de rayos X mostrado en una cualquiera de las figuras 1 a 16 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
11. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 7,44, 10,00, 13,48, 14,86, 16,10, 19,30, 20,30, 22,62, 23,02, 23,70, 24,54, 25,92 y 28,46 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- 15 12. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 4,32, 9,10, 15,52, 18,32, 18,54, 19,22, 20,54, 20,70, 23,54, 24,14, 25,34 y 27,02 en un diagrama de difracción de polvo de

rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

13. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 13,86, 15,04, 19,76, 20,58, 22,26, 22,58, 23,82, 24,10, 24,36 y 24,88 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- 5 14. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,34, 7,22, 8,20, 11,68, 14,54, 15,74, 17,54, 23,24, 23,72, 25,12 y 26,16 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- 10 15. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 11,02, 11,86, 15,56, 18,20, 22,12, 24,70, 25,80, 26,04, 26,26 y 28,62 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
16. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 3,58, 4,56, 6,60, 6,72, 7,20, 9,62, 10,28, 13,06 y 24,52 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- 15 17. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 7,78, 8,14, 8,88, 12,54, 15,68, 16,36, 18,76, 19,34, 20,08, 22,36, 24,66, 25,74, 26,70 y 28,02 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
18. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,78, 8,90, 13,66, 14,42, 16,84, 17,56, 19,26, 20,74, 22,42, 24,66, 25,12, 25,60 y 26,96 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- 20 19. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 11,12, 14,82, 18,86, 20,32, 20,66, 21,64, 22,36, 22,68, 23,00, 24,10, 25,26 y 27,00 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- 25 20. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 7,80, 12,18, 12,78, 16,20, 16,82, 19,20, 19,66, 20,20, 21,20, 24,52, 25,68 y 26,78 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
21. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 2,80, 6,86, 7,88, 11,60, 13,68, 14,86, 17,40, 22,40, 23,78 y 25,74 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- 30 22. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,32, 7,98, 10,68, 11,70, 14,84, 16,02, 19,78, 21,76, 23,08, 25,30 y 25,68 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
23. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 8,10, 10,60, 12,06, 14,16, 14,58, 15,60, 18,16, 20,72, 20,94, 22,86, 23,90, 24,32 y 27,14 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- 35 24. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 3,60, 6,22, 9,56, 10,42, 14,04, 14,66, 15,30, 16,40, 19,52, 22,12 y 26,42 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- 40 25. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,46, 7,98, 9,54, 11,00, 14,00, 15,36, 16,56, 22,00, 23,54, 24,00 y 26,56 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
26. Un cristal de acuerdo con la reivindicación 9, que tiene picos característicos a ángulos de difracción 2θ de 5,64, 6,92, 8,06, 11,32, 14,40, 16,18, 17,04, 21,84, 22,50, 23,82 y 24,28 en un diagrama de difracción de polvo de rayos X obtenido por irradiación con radiación $K\alpha$ de cobre (longitud de onda $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
- 45 27. Un inhibidor de Axl que comprende un compuesto, o sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un cristal del mismo.
28. Un medicamento que comprende un compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un cristal del mismo como un principio activo.
29. Un compuesto, o sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un cristal del mismo, para su uso en medicina.
- 50 30. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un cristal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 31. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 28, un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un cristal del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30 para su uso en el tratamiento de una enfermedad provocada por la hiperfunción de quinasa Axl, una enfermedad asociada a la hiperfunción de quinasa Axl y/o una enfermedad acompañada de la hiperfunción de quinasa Axl.
32. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 28, un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un cristal del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 30, para su uso en el tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa, tratamiento del cáncer, prevención de metástasis del cáncer o superación de la resistencia a fármacos.
- 10 33. Un medicamento, un compuesto o una sal del mismo, o un cristal del mismo, o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer renal, carcinoma hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer uterino, cáncer esofágico, carcinoma de células escamosas, leucemia, osteosarcoma, melanoma, glioblastoma, neoblastoma y cáncer pancreático.

15

Figura 1

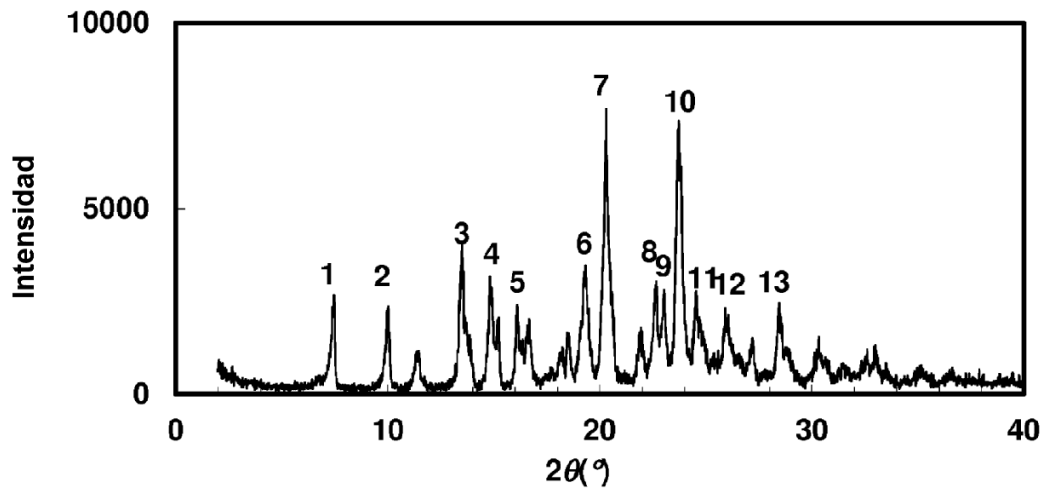


Figura 2

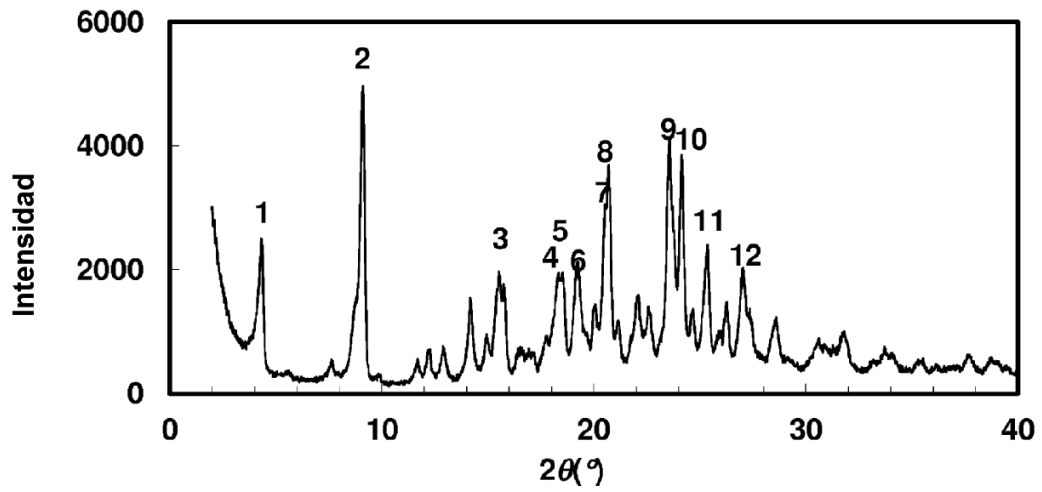


Figura 3

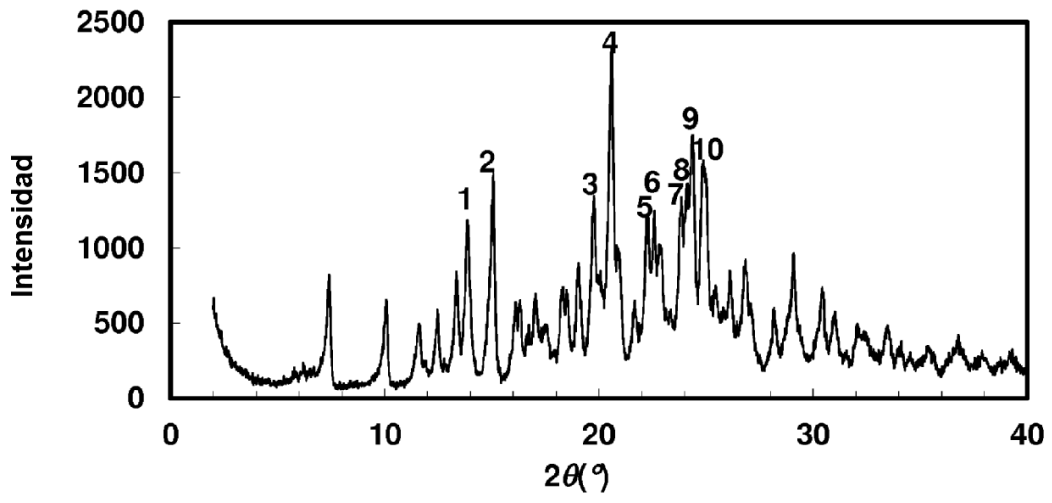


Figura 4

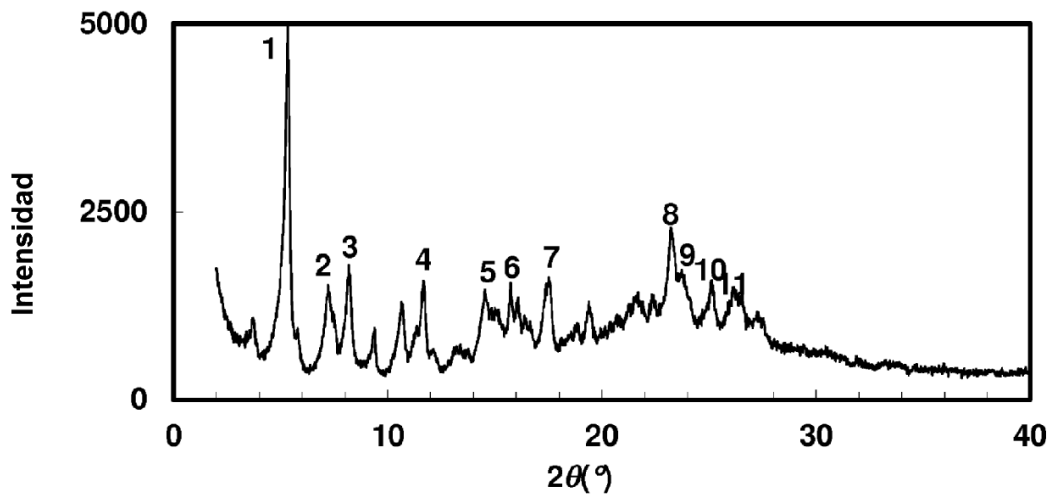


Figura 5

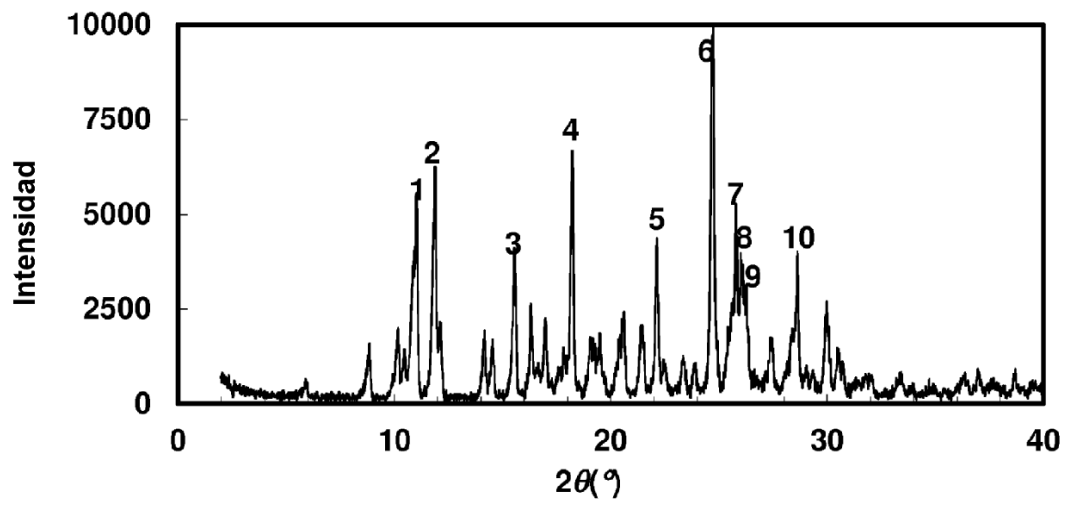


Figura 6

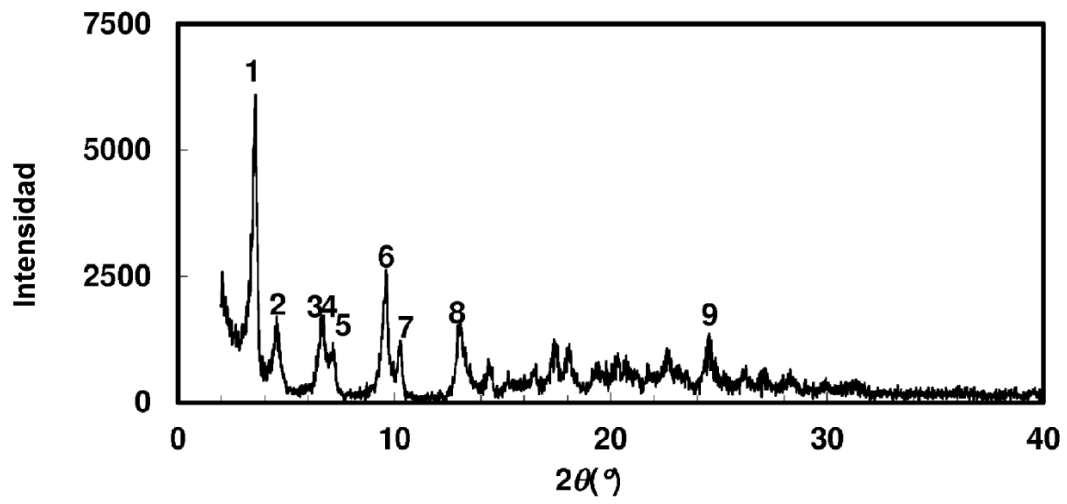


Figura 7

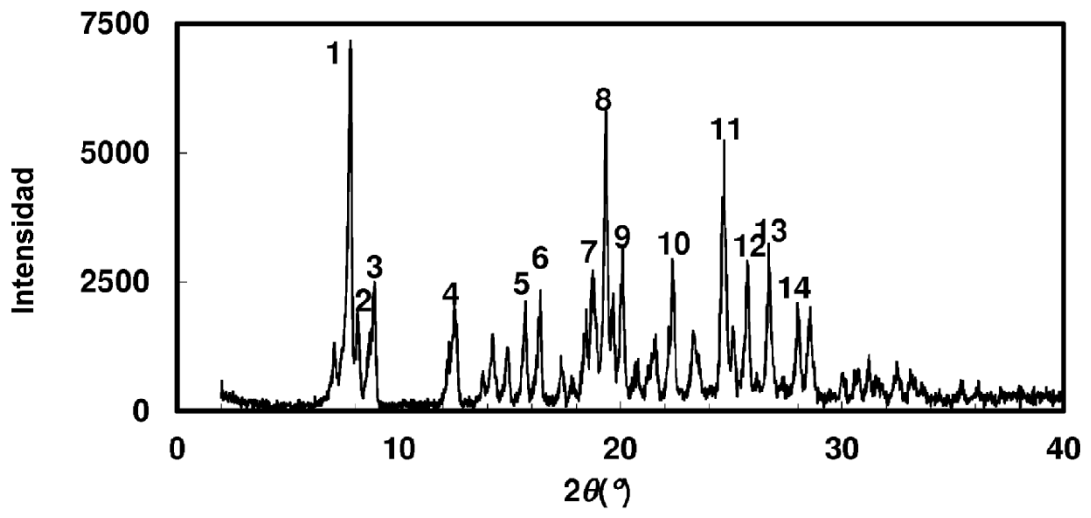


Figura 8

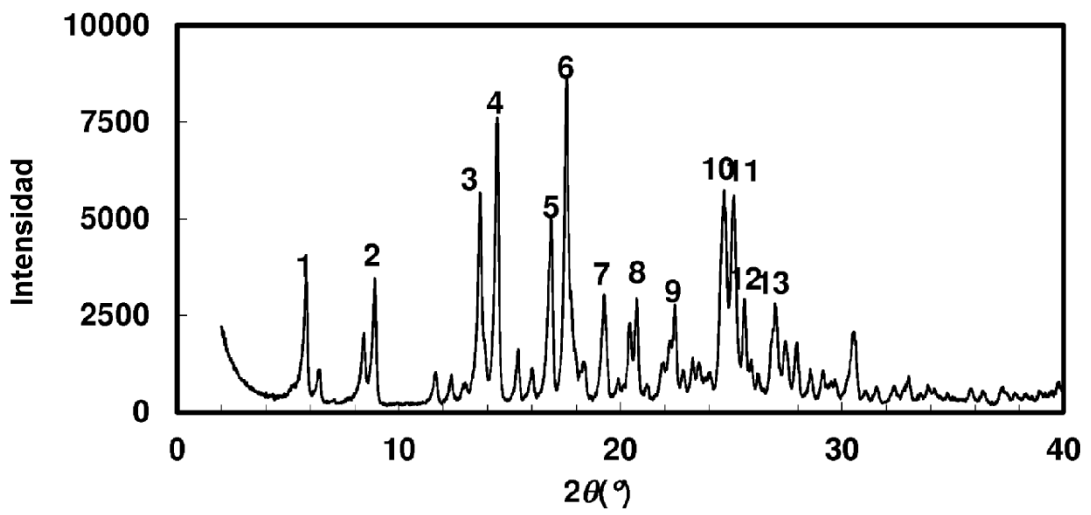


Figura 9

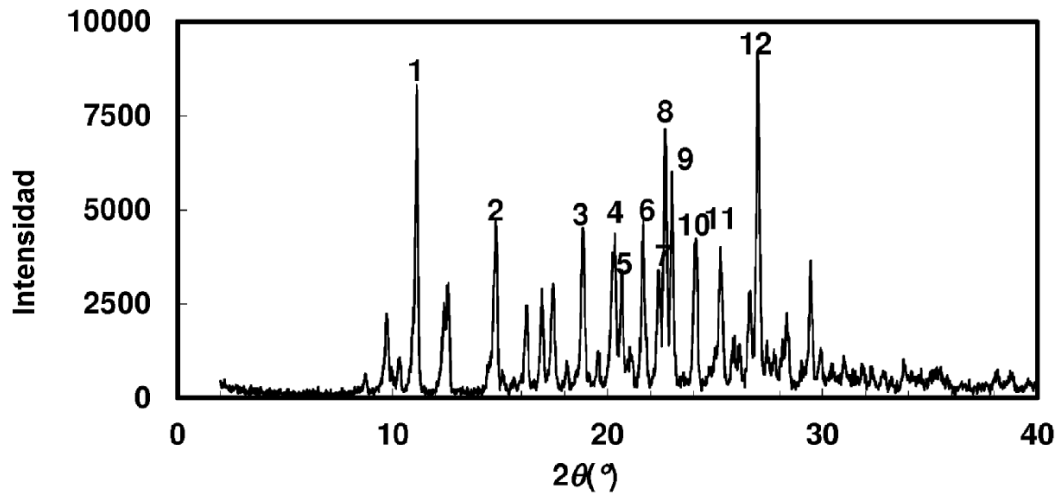


Figura 10

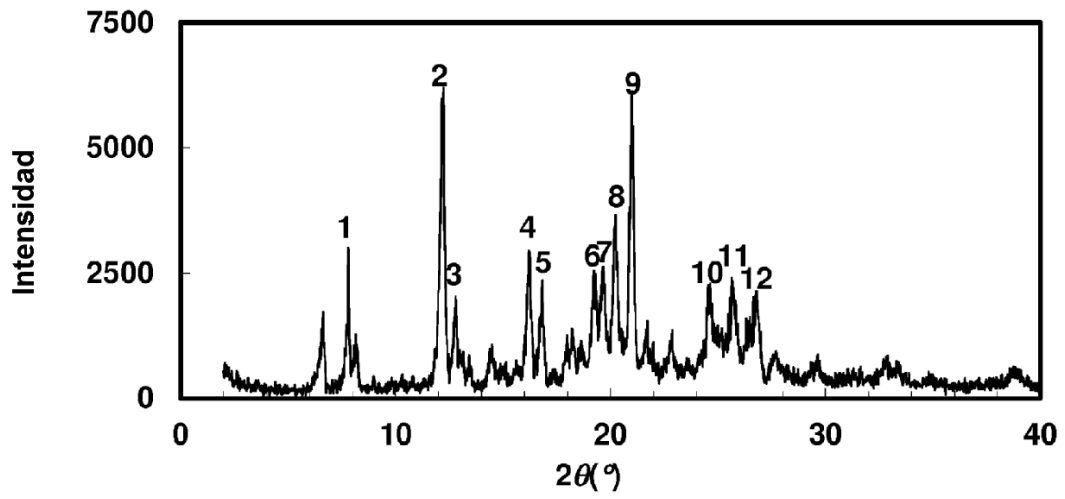


Figura 11

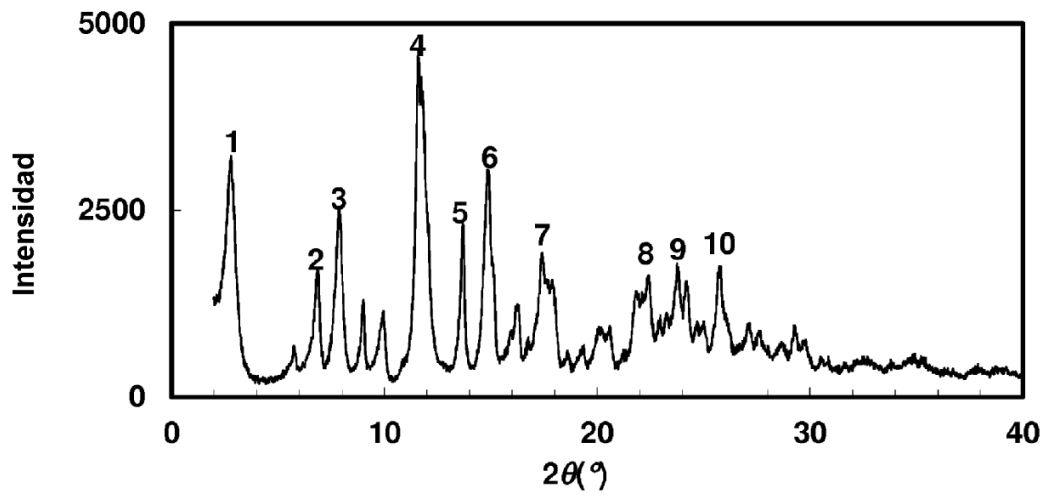


Figura 12

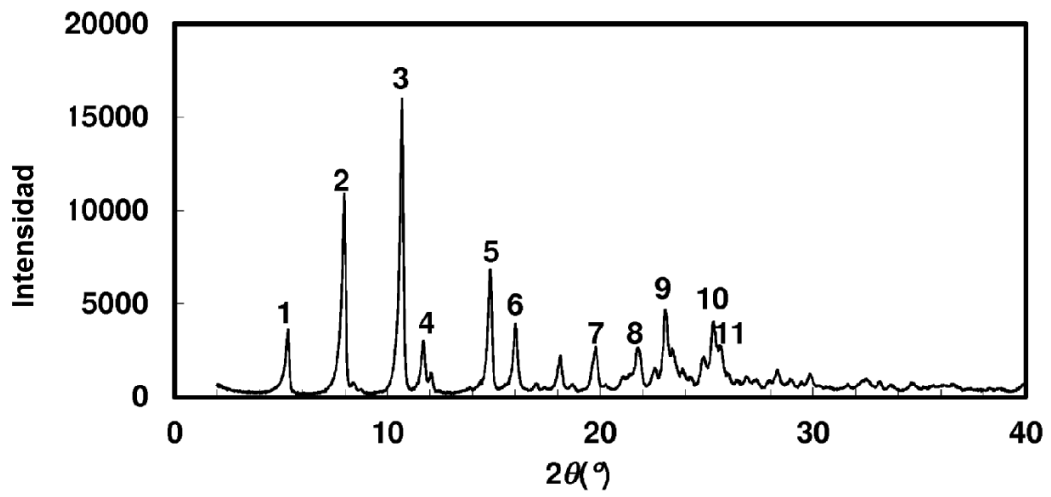


Figura 13

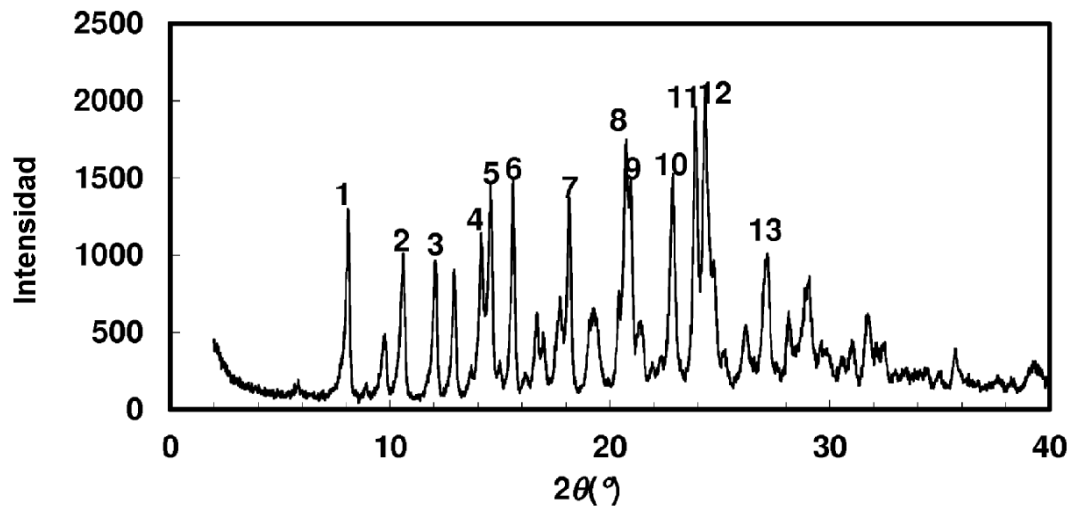


Figura 14

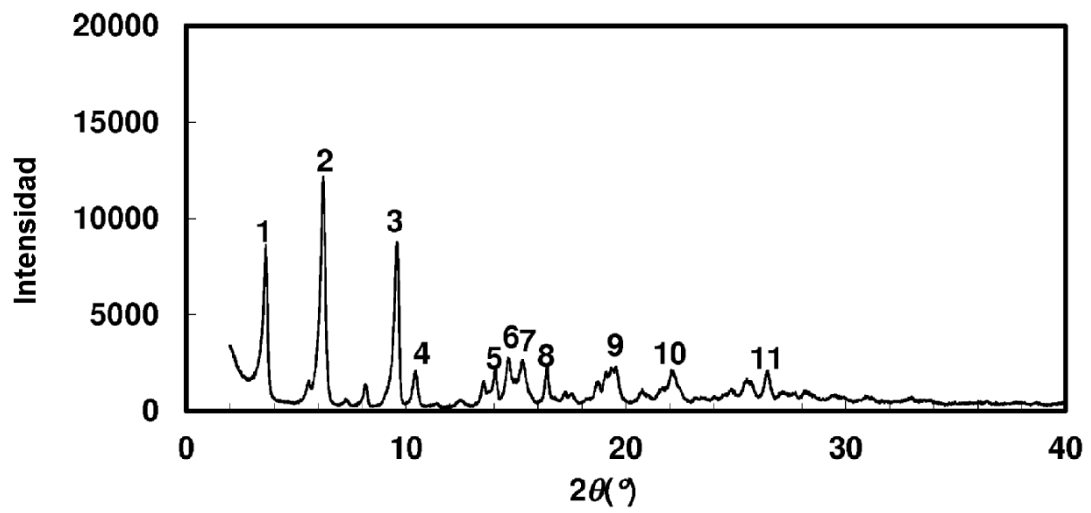


Figura 15

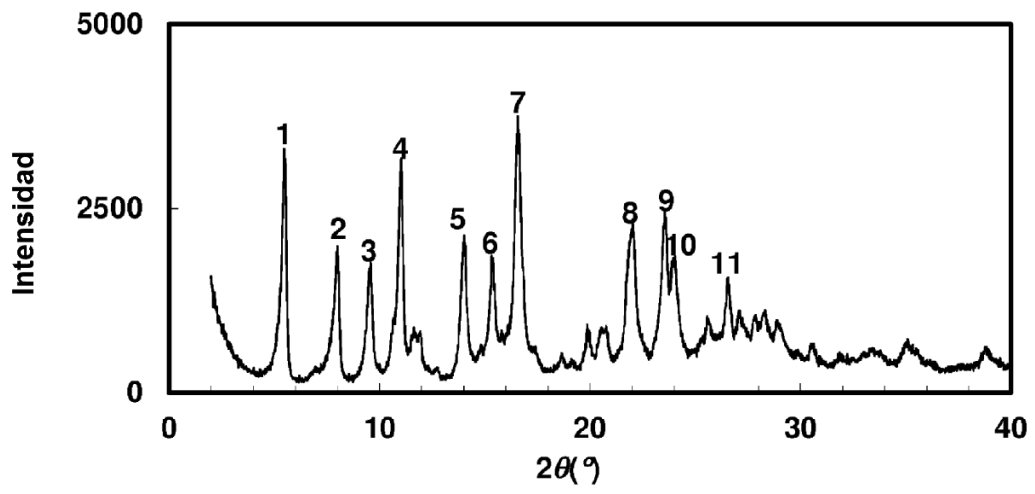


Figura 16

