

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 246**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)	<b>A61P 17/02</b>	(2006.01)		
<b>A61P 1/02</b>	(2006.01)	<b>A61P 17/06</b>	(2006.01)		
<b>A61P 1/04</b>	(2006.01)	<b>A61P 19/02</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 19/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 7/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 21/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 21/04</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 27/06</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2012 PCT/JP2012/081736**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13085017**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2012 E 12854960 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2018 EP 2789607**

54 Título: **Derivado de piridona y medicamento que lo contiene**

30 Prioridad:

**09.12.2011 JP 2011270492**

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

**11.04.2018**

73 Titular/es:

**KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
28-8, Honkomagome 2-chome Bunkyo-ku  
Tokyo 113-8650, JP**

72 Inventor/es:

**KAMEI, NORIYUKI;  
SUMIKAWA, YOSHITAKE;  
KAMIMURA, DAIGO;  
TODO, SHINGO;  
YAMADA, TAKUYA y  
TOKUOKA, SHOTA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 663 246 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 y medicamento que lo contiene

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de piridona, o una sal del mismo, y a un producto farmacéutico que contiene semejante derivado de piridona, o una sal del mismo, como un ingrediente activo que tiene un efecto inhibidor de la enzima convertidora de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) (TACE).

**Técnica anterior**

10 El TNF- $\alpha$  es una de las citoquinas secretadas por macrófagos, monocitos y similares activadas por factores exógenos y endógenos. El TNF- $\alpha$  participa ampliamente en la promoción de la secreción de diversas citoquinas y en la protección contra la infección. Sin embargo, la producción y secreción persistentes y excesivas de TNF- $\alpha$  causan una producción excesiva de citoquinas inflamatorias, apoptosis de células e interferencia de la transducción de señal intracelular y similares, lo que produce daño tisular primario y secundario y finalmente se convierte en un factor responsable de la etiología y la exacerbación de diversos trastornos (véase la Bibliografía no Relacionada con Patentes 1). Por lo tanto, para tratar una afección patológica que se cree que es causada por la producción y secreción excesivas de TNF- $\alpha$ , es importante suprimir la producción y secreción de TNF- $\alpha$ , o suprimir la acción de TNF- $\alpha$ . Los ejemplos de tales enfermedades en las que participa el TNF- $\alpha$  incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, miastenia grave, diabetes, sepsis, enfermedades infecciosas agudas, asma, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, psoriasis, acné, fiebre, anemia y similares.

20 La enzima convertidora del factor de necrosis tumoral alfa (TACE) (también llamada ADAM 17), que se clasifica en la familia ADAM (una desintegrina y metaloproteinasa), es una proteasa unida a membrana que tiene cinc en un sitio catalítico de la misma y TACE produce TNF- $\alpha$  soluble mediante la escisión del TNF- $\alpha$  unido a la membrana (pro-TNF- $\alpha$ ). Por lo tanto, es probable que los compuestos que inhiben la acción enzimática de TACE supriman la producción de TNF- $\alpha$  soluble, sirviendo así como un agente terapéutico para los diversos estados de enfermedad descritos anteriormente causados por TNF- $\alpha$ . Basándose en esto, se está llevando a cabo la investigación de compuestos que tienen un efecto inhibidor de TACE (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 2 y 3).

Por otro lado, la metaloproteinasa de matriz (también denominada matrixina) (MMP) es una proteasa que tiene cinc en un sitio catalítico de la misma y tiene un efecto de degradación de la matriz extracelular. Se conocen aproximadamente 20 subtipos de MMP.

30 Se ha informado que un compuesto que inhibe ciertos tipos de MMP también inhibe la producción de TNF- $\alpha$  (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 4). Adicionalmente, dado que TACE y MMP son ambas enzimas que tienen cinc en un sitio catalítico y también tienen una estructura tridimensional similar, también se ha informado sobre compuestos que inhiben tanto MMP como TACE (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 5). Sin embargo, se ha informado que las ratas a las que se administra continuamente un agente que inhibe muchos tipos de MMP al mismo tiempo presentan una degeneración hipertrófica en las placas de crecimiento del cartílago (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 6), y se observó que ratones con el gen MT1-MMP (MMP-14) desactivado presentaban un síntoma de artritis (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 7). Existen inquietudes acerca de los diversos efectos secundarios que se producen debido a la inhibición de MMP basándose en estos informes. Adicionalmente, dado que la mayoría de las MMP están implicadas en el mantenimiento y la homeostasis de la matriz extracelular, que forman la estructura básica de un organismo vivo, es probable que la inhibición de las actividades catalíticas de muchas MMP no selectivamente cause efectos adversos graves en el organismo vivo. Por lo tanto, se prefiere que un compuesto dirigido a la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  basada en la inhibición de TACE no muestre esencialmente un efecto inhibidor contra las MMP.

45 La Bibliografía Relacionada con Patentes 1, la Bibliografía No Relacionada con Patentes 8 y la Bibliografía No Relacionada con Patentes 9 contienen informes sobre compuestos que inhiben selectivamente TACE. Adicionalmente, de la Bibliografía Relacionada con Patentes 2 a la Bibliografía Relacionada con Patentes 10 contienen informes sobre compuestos inhibidores de TACE que tienen una estructura de hidantoína. En la Bibliografía Relacionada con Patentes 10, los derivados de hidantoína contienen un heterociclo de 5-7 miembros sustituido con un grupo R<sup>11</sup> que es un carbociclo C<sub>3-13</sub> o un heterociclo de 5-14 miembros.

**Lista de citas**

[Bibliografía Relacionada con Patentes 1] WO 03/022801

[Bibliografía Relacionada con Patentes 2] WO 10/054278

[Bibliografía Relacionada con Patentes 3] WO 10/036640

[Bibliografía Relacionada con Patentes 4] WO 07/084455

[Bibliografía Relacionada con Patentes 5] WO 07/084415

[Bibliografía Relacionada con Patentes 6] WO 06/019768

[Bibliografía Relacionada con Patentes 7] WO 05/085232

[Bibliografía Relacionada con Patentes 8] WO 04/024721

5 [Bibliografía Relacionada con Patentes 9] WO 04/033632

[Bibliografía Relacionada con Patentes 10] WO 04/108086

[Bibliografía No Relacionada con Patentes 1] Aggarwall B.B., Puri R.K., eds. 1995. Human Cytokines: Their Role in Disease and Therapy. Cambridge, Mass, USA: Blackwell Sci.

[Bibliografía No Relacionada con Patentes 2] Nelson, F.C. et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 1999, 8, 383-392

10 [Bibliografía No Relacionada con Patentes 3] Murumkar, P. R. et al., Exp. Opin. Ther. Patents 2010, 20, 31-57

[Bibliografía No Relacionada con Patentes 4] Mohler, K. M. et al., Nature 1994, 370, 218-220.

[Bibliografía No Relacionada con Patentes 5] DasGupta, S. et al., Bioorg. Med. Chem., 2009, 17, 444-459

[Bibliografía No Relacionada con Patentes 6] Nakajima, M., The Bone 2001, 15, 161-166

[Bibliografía No Relacionada con Patentes 7] Holmbeck, K. et al., Cell 1999, 99, 81-92

15 [Bibliografía No Relacionada con Patentes 8] Yu, W. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 1877-1880

[Bibliografía No Relacionada con Patentes 9] Yu, W. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 5286-5289

### Compendio de la invención

20 En vista de tales circunstancias, existe una necesidad continua de un inhibidor de la producción de TNF- $\alpha$  que se base en la inhibición de TACE. Y, se desea el descubrimiento de un nuevo compuesto que muestre un efecto inhibidor de TACE. Como se describió anteriormente, desde el punto de vista de la seguridad, se considera que es necesario que un nuevo compuesto dirigido a la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  basado en la inhibición de TACE muestre apenas efectos inhibidores contra MMP, es decir, que es necesario que el compuesto tenga selectividad contra MMP. Por otro lado, desde el punto de vista de la utilidad de dicho compuesto, puede ser más deseable que el compuesto tenga otra propiedad útil.

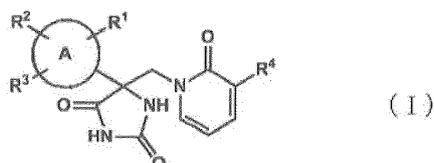
25 La presente invención se ha llevado a cabo con el objetivo del tratamiento y la prevención de tales enfermedades relacionadas con TNF- $\alpha$ . A saber, la presente invención se dirige a proporcionar un nuevo compuesto, o una sal del mismo, que muestre un efecto inhibidor de TACE selectivo (es decir, un efecto inhibidor débil contra MMP), y a proporcionar un producto farmacéutico que tenga dicho compuesto como ingrediente activo.

30 Como resultado de una investigación diligente de los problemas anteriores, los autores de la presente invención realizaron el sorprendente descubrimiento de que un compuesto que contiene un nuevo esqueleto como un inhibidor de TACE tiene un excelente efecto inhibidor de TACE y una alta selectividad para un efecto inhibidor contra MMP. Los autores de la presente invención progresaron con su investigación para completar la presente invención basándose en este hallazgo. En un primer aspecto, la invención proporciona un derivado de piridona, o una sal del mismo, como se define en la reivindicación 1 adjunta.

35 Por lo tanto, la invención proporciona:

(1) Un derivado de piridona, o una sal del mismo, representado por la fórmula (I),

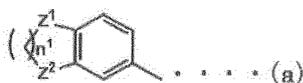
[Fórmula 1]



[en donde el anillo A representa arilo, heteroarilo, o un grupo representado por la siguiente fórmula (a),

40

[Fórmula 2]



(en donde Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> representan cada uno independientemente -CH<sub>2</sub>- u -O-, y n<sup>1</sup> indica un número entero de 1 a 3),

- 5 R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C1-C6  
 10 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo ciclohexilalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo  
 15 opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquenilalquilo  
 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalqueno opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquenilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquino C2-C6 opcionalmente sustituido, o un grupo alquilalquilo  
 opcionalmente sustituido, o

-J<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> {en donde J<sup>1</sup> representa un enlace sencillo, alqueno, alqueno u alquino, X<sup>1</sup> representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO, SO<sub>2</sub>, -CO-, -NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>CO-, -CONR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>COO-, -OCONR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>-, o -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>- (en donde R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6),

- 20 R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo  
 opcionalmente sustituido, un grupo representado por la siguiente fórmula (b):

[Fórmula 3]



- 25 (en donde n<sup>2</sup> indica un número entero de 1 a 3 y n<sup>3</sup> indica un número entero de 0 a 3),

- un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo  
 30 opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquenilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquino C2-C6 opcionalmente sustituido, o grupo alquilalquilo opcionalmente sustituido},

- R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo haloalquilo  
 35 C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo ciclohexilalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo  
 opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo  
 opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, grupo alqueno C2-C6 opcionalmente  
 sustituido, un grupo alquenilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalqueno opcionalmente sustituido,  
 un grupo heterocicloalquenilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, o  
 un grupo alquilalquilo opcionalmente sustituido,

- 40 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6, y

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo  
 alcoxi C1-C6, un grupo hidroximetilo, un grupo alquilo C1-C6, o un grupo alqueno C2-C6].

(2) El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con el apartado(1), en donde el anillo A en la fórmula (I)  
 representa un arilo o un heteroarilo.

- 45 (3) El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con el apartado (1) o (2), en donde R<sup>1</sup> en la fórmula (I)  
 representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 o -J<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> (en  
 donde J<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o alqueno, X<sup>1</sup> representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un  
 átomo de azufre, y R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo

opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido).

5 (4) El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (3), en donde  $R^2$  en la fórmula (I) representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6.

(5) El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (4), en donde  $R^3$  en la fórmula (I) representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

(6) El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con el apartado (5), en donde, en la fórmula (I),

10  $R^1$  representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 o  $-J^1-X^1-R^5$  (en donde  $J^1$  representa un enlace sencillo o alquileo,  $X^1$  representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y  $R^5$  representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido),

$R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6, y

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

(7) El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con el apartado (6), en donde, en la fórmula (I),

20  $R^1$  representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo alcoxi C1-C6, o  $-J^1-X^1-R^5$  (en donde  $J^1$  representa un enlace sencillo o alquileo,  $X^1$  representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y  $R^5$  representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido),

25  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metoxi o un grupo metilo, y

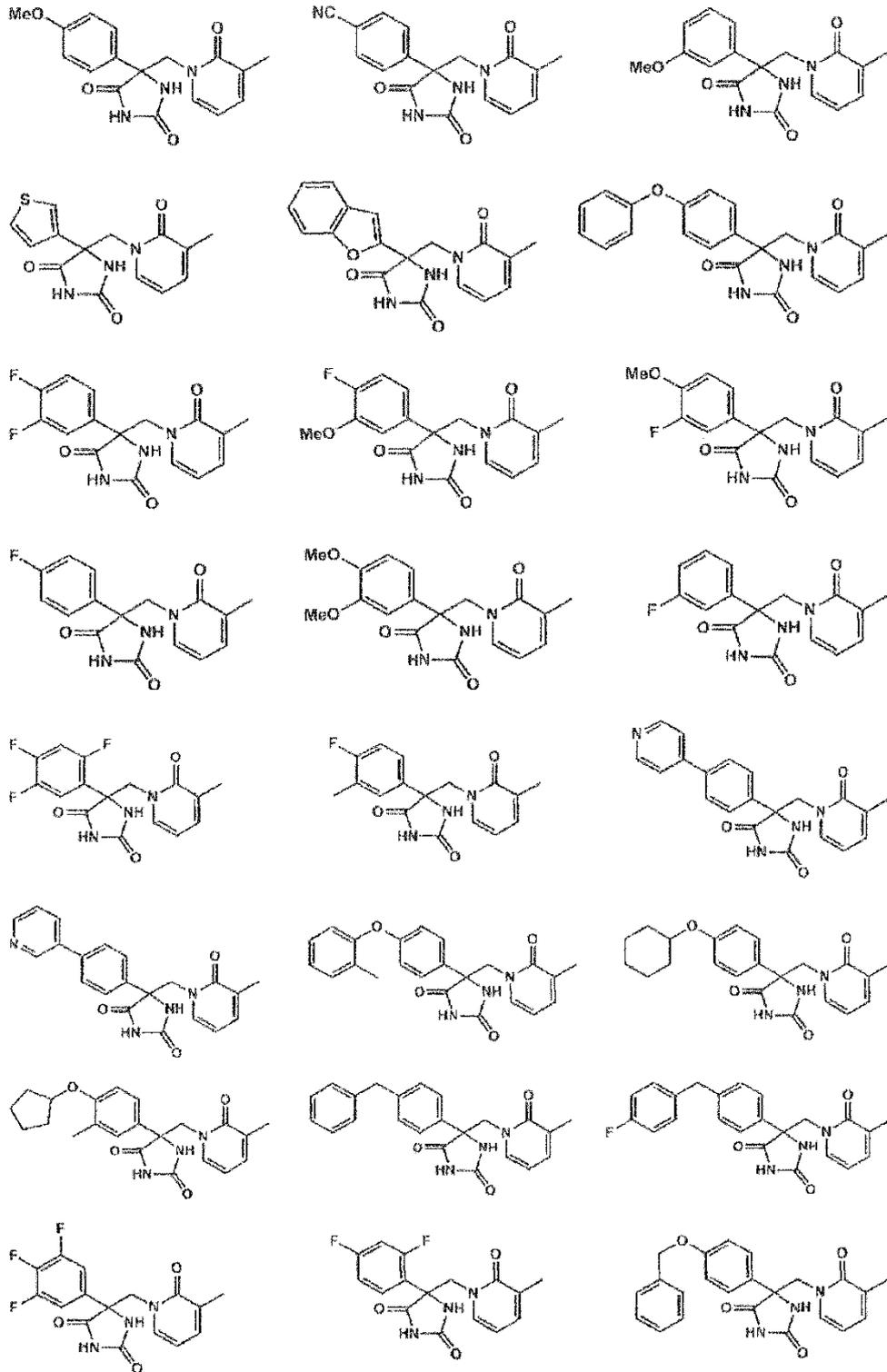
$R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

(8) El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (7), en donde  $R^4$  en la fórmula (I) representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo hidroximetilo, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alqueno C2-C6.

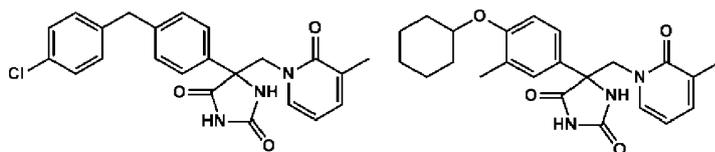
30 (9) El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con el apartado (8), en donde  $R^4$  en la fórmula (I) representa un grupo metilo.

(10) El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de los apartados (1), (2), (7) y (9), en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es uno seleccionado entre los siguientes.

[Fórmula 4-1]







(11) Un producto farmacéutico que comprende el derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (10) como ingrediente activo.

5 (12) El producto farmacéutico de acuerdo con el apartado (11), en donde el producto farmacéutico es un inhibidor de la producción de TNF- $\alpha$  soluble.

(13) El producto farmacéutico de acuerdo con el apartado (11), para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad relacionada con TNF- $\alpha$ .

10 (14) El producto farmacéutico de acuerdo con el apartado (13), en donde la enfermedad relacionada con TNF- $\alpha$  es una o más seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, escleroderma sistémica, escleroderma localizada, síndrome de Sjogren, polimiositis, dermatomiositis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, miastenia grave, espondilitis anquilosante, diabetes, arterioesclerosis, sepsis, enfermedades infecciosas agudas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica, psoriasis, acné, osteoporosis, quemaduras, el inicio del rechazo asociado con el trasplante de órganos o tejidos, fiebre, anemia, cáncer, enfermedad periodontal, glaucoma, complicaciones diabéticas y uveítis.

15 (15) El producto farmacéutico de acuerdo con los apartados (13) o (14), en donde la enfermedad relacionada con TNF- $\alpha$  es una enfermedad de la piel.

20 (16) El producto farmacéutico de acuerdo con el apartado (15), en donde la enfermedad de la piel es una o más seleccionada del grupo que consiste en escleroderma localizada, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, psoriasis y acné.

### Efectos ventajosos de la invención

El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con la presente invención tiene un excelente efecto inhibidor selectivo de TACE, y es eficaz como agente preventivo o terapéutico para una enfermedad relacionada con TNF- $\alpha$ .

25 Ninguna de las bibliografías descritas anteriormente comenta un compuesto que tiene un esqueleto de piridona como el compuesto de acuerdo con la presente solicitud.

### Descripción de las realizaciones

A continuación, se describe la presente invención con más detalle.

30 Primero, para describir los respectivos sustituyentes en la fórmula (I) descrita anteriormente, el significado de los términos usados en la definición de estos sustituyentes es el siguiente.

Un "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

35 El término "grupo alquilo C1-C6" representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo sec-butilo, un n-pentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 3-metilbutilo (grupo isopentilo), un grupo neopentilo, un grupo n-hexilo y similares.

El término "grupo haloalquilo C1-C6" representa un grupo en el que uno o más de los átomos de halógeno descritos anteriormente están sustituidos en cualquier posición sustituible en el grupo alquilo C1-C6 descrito anteriormente. Los ejemplos específicos incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo triclorometilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-bromobutilo, un grupo 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo y similares.

40 El término "grupo alcoxi C1-C6" representa un grupo alcoxi en el que el radical alquilo tiene el mismo significado que el del "grupo alquilo C1-C6" descrito anteriormente. Los ejemplos incluyen un grupo alcoxi lineal o ramificado, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo n-pentiloxi, un grupo terc-amiloxi, un grupo 3-metilbutoxi, un grupo neopentiloxi y un grupo n-hexiloxi.

45 El término "grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo" significa un grupo alcoxycarbonilo en el que el radical alquilo es el "grupo alquilo C1-C6" descrito anteriormente. Los ejemplos incluyen un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo lineal o ramificado, tal como un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo n-propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo n-butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo terc-butoxycarbonilo, un grupo sec-butoxycarbonilo,

un grupo n-pentiloxicarbonilo, un grupo terc-amiloxicarbonilo, un grupo 3-metilbutoxicarbonilo, un grupo neopentiloxicarbonilo y un grupo n-hexiloxicarbonilo.

5 El término "grupo cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbono saturado monocíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, incluyendo los ejemplos de los mismos un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y similares.

El término "anillo de carbono" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros compuesto de átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, un anillo de ciclopenteno, un anillo de ciclohexeno, un anillo de benceno y similares.

10 Se debe observar que "anillo de carbono" en la presente memoria representa el "anillo de carbono" descrito anteriormente.

15 El término "grupo cicloalquilalquilo" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" descrito anteriormente que está sustituido con un "grupo cicloalquilo" descrito anteriormente. Dicha sustitución se puede llevar a cabo en cualquiera de las posiciones sustituibles. Los ejemplos incluyen un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo cicloheptilmetilo (p. ej., un grupo 2-cicloheptilmetilo), un grupo ciclohexilpropilo (p. ej., un grupo 3-ciclohexilpropilo) y similares, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente opcional en el radical cicloalquilo.

20 El término "grupo heterocicloalquilo" representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado. Los ejemplos incluyen un grupo pirrolidinilo (p. ej., un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 2-pirrolidinilo y un grupo 3-pirrolidinilo), un grupo piperidinilo (p. ej., un grupo 1-piperidinilo y un grupo 4-piperidinilo), un grupo homopiperidinilo (p. ej., un grupo 1-homopiperidinilo y un grupo 4-homopiperidinilo), un grupo tetrahidrofuranilo (p. ej., un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo 3-tetrahidrofuranilo), un grupo tetrahidropiranilo (p. ej., un grupo 4-tetrahidropiranilo), un grupo piperazinilo (p. ej., un grupo 1-piperazinilo), un grupo homopiperazinilo (grupo 1-piperazinilo) y similares.

25 El término "anillo heterocíclico" representa un anillo monocíclico de 3 a 10 miembros o un anillo bicíclico compuesto de átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. En este anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno y el átomo de azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno también puede estar opcionalmente cuaternizado. Además, este anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido, y opcionalmente fusionado con un anillo de carbono u otro anillo heterocíclico. Además, este anillo heterocíclico se puede unir en cualquiera de las posiciones sustituibles. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a ellos, un anillo de dioxol, un anillo de oxatiol, un anillo de dihidroxatina, un anillo de dihidrodioxina, un anillo de dihidrofurano, un anillo de dihidrotiofeno, un anillo de dihidropirrol, un anillo de furano, un anillo de tiofeno, un anillo de pirrol, un anillo de oxazol, un anillo de tiazol, un anillo de piridina y similares.

30 Se debe observar que "anillo heterocíclico" en la presente memoria significa el "anillo heterocíclico" descrito anteriormente.

35 El término "grupo heterocicloalquilalquilo" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" descrito anteriormente que está sustituido con el "grupo heterocicloalquilo" descrito anteriormente. Dicha sustitución se puede llevar a cabo en cualquiera de las posiciones sustituibles. Los ejemplos incluyen un grupo pirrolidinilmetilo (p. ej., un grupo 1-pirrolidinilmetilo, un grupo 2-pirrolidinilmetilo y un grupo 3-pirrolidinilmetilo), un grupo piperidinilmetilo (p. ej., un grupo 1-piperidinilmetilo y un grupo 4-piperidinilmetilo), un grupo piperidiniletilo (p. ej., un grupo 1-piperidiniletilo y un grupo 4-piperidinil-2-etilo), un grupo homopiperidinilmetilo (p. ej., un grupo 1-homopiperidinilmetilo y un grupo 4-homopiperidinilmetilo), un grupo tetrahidrofuranilmetilo (p. ej., un grupo 2-tetrahidrofuranilmetilo) y un grupo 3-tetrahidrofuranilmetilo), un grupo tetrahidropiranilmetilo (p. ej., un grupo 4-tetrahidropiranilmetilo), un grupo piperazinilmetilo (p. ej., un grupo 1-piperazinilmetilo), un grupo homopiperazinilmetilo (p. ej., un grupo 1-homopiperazinilmetilo) y similares.

45 El término "grupo arilo" representa un anillo carbonado aromático. Los ejemplos incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo y similares.

50 El término "grupo aralquilo" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" descrito anteriormente que está sustituido con el "grupo arilo" descrito anteriormente. Dicha sustitución se puede llevar a cabo en cualquiera de las posiciones sustituibles. Los ejemplos incluyen un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 1-fenilpropilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo  $\alpha$ -naftilmetilo, un grupo  $\beta$ -naftilmetilo, un grupo 1-( $\alpha$ -naftil)etilo, un grupo 2-( $\alpha$ -naftil)etilo y similares, cada uno de los cuales puede tener un sustituyente opcional en el radical arilo.

55 El término "grupo heteroarilo" representa un anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros. Los ejemplos incluyen un grupo pirrolilo (p. ej., un grupo 2-pirrolilo), un grupo furilo (p. ej., un grupo 3-furilo), un grupo tienilo (p. ej., un grupo 2-tienilo), un grupo imidazolilo (p. ej., un grupo 4-imidazolilo), un grupo pirazolilo (p. ej., un grupo 3-pirazolilo), un grupo oxazolilo (p. ej., un grupo 2-oxazolilo), un grupo isoxazolilo (p. ej., un grupo 3-isoxazolilo), un grupo tiazolilo (p. ej., un grupo 2-tiazolilo), un grupo isotiazolilo (p. ej., un grupo 3-isotiazolilo), un grupo piridilo (p. ej., un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo y un grupo 4-piridilo), un grupo piridazinilo (p. ej., un grupo 3-piridazinilo), un grupo pirimidilo (p. ej., un grupo 4-pirimidilo), un grupo pirazinilo (p. ej., un grupo 2-pirazinilo),

un grupo indolilo (p. ej., un grupo 2-indolilo, un grupo 3-indolilo, y un grupo 4-indolilo), un grupo benzofurilo (p. ej., un grupo 2-benzofurilo y un grupo 5-benzofurilo), un grupo benzotienilo (p. ej., un grupo 2-benzotienilo y un grupo 5-benzotienilo), un benzimidazolilo grupo (p. ej., un grupo 2-benzimidazolilo), un grupo indazolilo (p. ej., un grupo 4-indazolilo), un grupo benzoxazolilo (p. ej., un grupo 4-benzoxazolilo), un grupo benzotiazolilo (p. ej., un grupo 4-benzotiazolilo), un grupo benzoisoxazolilo (p. ej., un grupo 4-benzoisoxazolilo), un grupo benzoisotiazolilo (p. ej., un grupo 4-benzoisotiazolilo), un grupo quinolilo (p. ej., un grupo 2-quinolilo, un grupo 4-quinolilo, un grupo 5-quinolilo y un grupo 8-quinolilo), un grupo isoquinolilo (p. ej., un grupo 1-isoquinolilo, un grupo 4-isoquinolilo, un grupo 5-isoquinolilo y un grupo 8-isoquinolilo), un grupo cinolinilo (p. ej., un grupo 4-cinolinilo, un grupo 5-cinolinilo y un grupo 8-cinolinilo), un grupo quinazolinilo (p. ej., un grupo 4-quinazolinilo, un grupo 5-quinazolinilo y un grupo 8-quinazolinilo), un grupo tetrazolilo (p. ej., un grupo 2H-tetrazol-5-ilo) y similares. Tal grupo heteroarilo puede tener un sustituyente opcional.

El término "grupo heteroarilalquilo" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" descrito anteriormente que está sustituido con el "grupo heteroarilo" descrito anteriormente. Dicha sustitución se puede llevar a cabo en cualquiera de las posiciones sustituibles. Los ejemplos incluyen un grupo piridilmetilo (p. ej., un grupo 2-piridilmetilo), un grupo oxazolilmetilo (p. ej., un grupo 2-oxazolil-2-etilo), un grupo tiazolilmetilo (p. ej., un grupo 4-tiazolilmetilo), un grupo indolilmetilo (por ej., un grupo 2-indolilmetilo, un grupo 3-indolilmetilo y un grupo 4-indolilmetilo), un grupo benzofurilmetilo (p. ej., un grupo 3-benzofurilmetilo y un grupo 4-benzofurilmetilo), un grupo benzotienilpiridinmetilo (p. ej., un grupo 3-benzotienilpiridinmetilo y un grupo 4-benzotienilpiridinmetilo), un grupo benzotiazolilmetilo (p. ej., un grupo 2-benzotiazolilmetilo), un grupo quinolilmetilo (p. ej., un grupo 2-quinolilmetilo, un grupo 4-quinolilmetilo, un grupo 5-quinolilmetilo y un grupo 8-quinolilmetilo), un grupo isoquinolilmetilo (p. ej., un grupo 1-isoquinolilmetilo, un grupo 4-isoquinolilmetilo, un grupo 5-isoquinolilmetilo y un grupo 8-isoquinolilmetilo), un grupo cinolinilmetilo (p. ej., un grupo 4-cinolinilmetilo, un grupo 5-cinolinilmetilo y un grupo 8-cinolinilmetilo), un grupo quinazolinilmetilo (p. ej., un grupo 4-quinazolinilmetilo, un grupo 5-quinazolinilmetilo y un grupo 8-quinazolinilmetilo) y similares. Tal grupo heteroarilo puede tener un sustituyente opcional.

El término "grupo alqueno C2-C6" representa un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos específicos incluyen un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo isobutenilo, un grupo 1,3-butadienilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 1-metil-1-propenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 1-hexenilo y similares.

El término "grupo alquenalquilo" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" descrito anteriormente que está sustituido con el "grupo alqueno C2-C6" descrito anteriormente. Semejante sustitución se puede llevar a cabo en cualquiera de las posiciones sustituibles. Los ejemplos incluyen un grupo alilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 4-pentenilo, un grupo prenilo, un grupo 2-hexenilo, un grupo 5-hexenilo, un grupo 2-metilalilo, un grupo but-3-en-1-ilo, un grupo 2-metilbut-3-en-1-ilo y similares.

El término "grupo heterocicloalqueno" representa un anillo heterocíclico monocíclico que tiene un doble enlace en cualquier posición del anillo. Los ejemplos incluyen un grupo dihidrofurilo (p. ej., un grupo 2,5-dihidrofuran-3-ilo), un grupo dihidropirano (p. ej., un grupo 5,6-dihidro-2H-piran-4-ilo), un grupo dihidropirrolilo (p. ej., un grupo 3-pirrolin-3-ilo), un grupo tetrahidropiridilo (p. ej., un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo), un grupo dihidrotienilo (p. ej., un grupo 2,5-dihidrotiofen-3-ilo), un grupo dihidrotiopirano (p. ej., un grupo 5,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo), un grupo deshidrohompiperidinilo (p. ej., un grupo 4,5-deshidrohompiperidin-4-ilo) y similares.

El término "grupo heterocicloalquenalquilo" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" descrito anteriormente que está sustituido con el "grupo heterocicloalqueno" descrito anteriormente. Semejante sustitución se puede llevar a cabo en cualquiera de las posiciones sustituibles. Los ejemplos incluyen un grupo dihidrofurilmetilo (p. ej., un grupo 2,5-dihidrofuran-3-ilmetilo), un grupo dihidropiranilmetilo (p. ej., un grupo 5,6-dihidro-2H-piran-ilmetilo), un grupo dihidropirrolilmetilo (un grupo 3-pirrolin-3-ilmetilo), un grupo tetrahidropiridilmetilo (p. ej., un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilmetilo), un grupo tetrahidropiridiletilo (p. ej., un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il-2-etilo), un grupo dihidrotienilmetilo (p. ej., un grupo 2,5-dihidrotiofen-3-ilmetilo), un grupo dihidrotiopiranilmetilo (p. ej., un grupo 5,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilmetilo), un grupo deshidrohompiperidinilmetilo (p. ej., un grupo 4,5-deshidrohompiperidin-4-ilmetilo) y similares.

El término "grupo alqueno C2-C6" representa un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos específicos incluyen un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 3-metil-1-butinilo, un grupo 1,3-butadienilo, un grupo 1-pentinilo, un 3-metil-1-grupo pentinilo, un grupo 1-hexinilo y similares.

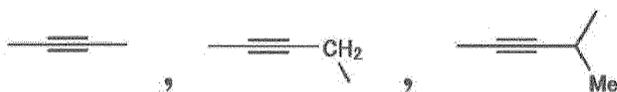
El término "grupo alquinalquilo" se refiere al "grupo alquilo C1-C6" descrito anteriormente que está sustituido con el "grupo alqueno C2-C6" descrito anteriormente. Semejante sustitución se puede llevar a cabo en cualquiera de las posiciones sustituibles. Los ejemplos incluyen un grupo 2-propinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 2-pentinilo, un grupo 4-metil-2-pentinilo y similares,

El término "alqueno" representa un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$  y similares.

El término "alquenileno" representa un grupo alquenileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos específicos incluyen  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$  y similares.

El término "alquinileno" representa un grupo alquinileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos específicos incluyen lo siguiente.

[Fórmula 5]



Los ejemplos de sustituyentes en el "grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido", grupo alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido", "grupo alquenilalquilo opcionalmente sustituido", "grupo alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido", "grupo alquinilalquilo opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido", "grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido", "grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido", "grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido", "grupo heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido", y "grupo heterocicloalquenilalquilo opcionalmente sustituido" incluyen un hidroxilo grupo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo, y  $-\text{NR}^8\text{R}^9$  {en donde  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo formilo, un grupo acilo opcionalmente sustituido,  $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$  [en donde  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo arilo opcionalmente sustituido con  $\text{R}^{12}$  (en donde  $\text{R}^{12}$  representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 o un átomo de halógeno), un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con  $\text{R}^{12}$  (definiéndose  $\text{R}^{12}$  como se describió anteriormente), o forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$ ], un grupo cicloalquilo, o forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$ } u  $\text{OCOR}^{13}$  [en donde  $\text{R}^{13}$  representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo arilo opcionalmente sustituido con  $\text{R}^{12}$  (definiéndose  $\text{R}^{12}$  como se describió anteriormente), un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con  $\text{R}^{12}$  (definiéndose  $\text{R}^{12}$  como se describió anteriormente), o  $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  (en donde  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$  representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo arilo opcionalmente sustituido con  $\text{R}^{12}$  (definiéndose  $\text{R}^{12}$  como se describió anteriormente), un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con  $\text{R}^{12}$  (definiéndose  $\text{R}^{12}$  como se describió anteriormente), o forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$ )] y similares. Al menos un sustituyente de estos sustituyentes puede estar unido a cualquiera de las posiciones sustituibles.

El término "grupo acilo" representa un grupo alquilcarbonilo, en el que el radical alquilo tiene el mismo significado que el del "grupo alquilo C1-C6" descrito anteriormente. Los ejemplos incluyen grupos alquilcarbonilo lineales o ramificados tales como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloilo y similares.

El término "anillo heterocíclico que contiene nitrógeno" representa un anillo heterocíclico saturado o insaturado que incluye al menos un átomo de nitrógeno. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de tiazolidina, un anillo de morfolina, un anillo de tiomorfolina, un anillo de dihidropirrol y similares. Los ejemplos de los sustituyentes incluyen un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, un grupo hidroximetilo y similares.

Los ejemplos de sustituyentes en los anillos aromáticos en el "grupo arilo opcionalmente sustituido", el "grupo aralquilo opcionalmente sustituido", el "grupo heteroarilo opcionalmente sustituido" y el "grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi(C1-C6)carboxilo,

$-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  (donde  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$  se definen como se describió anteriormente),  $-\text{OCOR}^{13}$  (donde  $\text{R}^{13}$  se define como se describió anteriormente) y similares. Al menos un sustituyente de estos sustituyentes puede estar unido a cualquiera de las posiciones sustituibles.

Los ejemplos de sustituyentes en el "grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido", el "grupo acilo opcionalmente sustituido" y el "grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcoxi C1-C6 y similares. Al menos un sustituyente de estos sustituyentes puede estar unido a cualquiera de las posiciones sustituibles.

En cuanto a  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  en la fórmula (I), si dos o más del mismo sustituyente están sustituidos en el anillo A, se puede considerar que cualquiera de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  es el mismo sustituyente.

En la presente invención, se prefiere un derivado de piridona, o una sal del mismo, en el que al menos uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$

y R<sup>3</sup> no es un átomo de hidrógeno. Adicionalmente, en dicho derivado de piridona, o una sal del mismo, se prefiere que el anillo A sea un arilo o un heteroarilo, y es más preferido que el anillo A sea un grupo fenilo.

La posición de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la fórmula (I) no está especialmente limitada. Por ejemplo, si el anillo A es un grupo fenilo, se prefiere que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> sea un grupo distinto de un átomo de hidrógeno. Adicionalmente, si el anillo A es un grupo fenilo, son más preferidos los compuestos en los que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un grupo distinto de un átomo de hidrógeno, y en el que dichos grupos distintos de un átomo de hidrógeno están presentes solo en la posición meta, o solo en la posición para, o en la posición meta y la posición para, respectivamente, en el anillo A con respecto a la posición de unión con el anillo de hidantoína (anillo de imidazolidino-2,4-diona).

Un grupo haloalquilo C1-C6 preferido con R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en la fórmula (I) es un grupo haloalquilo C1-C3, y es más preferido un grupo trifluorometilo.

En el aspecto de la invención de acuerdo con el apartado (2) anterior, desde la perspectiva de los efectos farmacológicos y similares, se prefiere un derivado de piridona, o una sal del mismo, en el que el anillo A en la fórmula (I) es un arilo o un heteroarilo. Entre tales compuestos, es más preferido que el anillo A sea un arilo. Un ejemplo preferido del arilo para el anillo A es un grupo fenilo.

En los aspectos de la invención de acuerdo con anteriores apartados (3) a (5), desde la perspectiva del efecto farmacológico y similares, se prefiere un derivado de piridona, o una sal del mismo, en el que uno o dos o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la fórmula (I) se seleccionan respectivamente de entre los siguientes:

para R<sup>1</sup>, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 o -J<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> (en donde J<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o alquileo, X<sup>1</sup> representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

para R<sup>2</sup>, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6; y

para R<sup>3</sup>, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

En los aspectos de la invención descritos en los apartados (3) a (5) anteriores, es más preferido que el anillo A sea un grupo fenilo, y que esté presente un grupo distinto de un átomo de hidrógeno entre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> solo en una posición meta, o solo una posición para, o en una posición meta y una posición para, respectivamente, en el anillo A con respecto a la posición de unión con el anillo de hidantoína.

Describiendo el aspecto de la invención de acuerdo con el apartado (6) anterior con más detalle, desde la perspectiva del efecto farmacológico y similar, es más preferido un derivado de piridona, o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la fórmula (I) se seleccionan respectivamente entre los siguientes:

para R<sup>1</sup>, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 o -J<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> (en donde J<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o alquileo, X<sup>1</sup> representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

para R<sup>2</sup>, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6; y

para R<sup>3</sup>, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

En el aspecto de la invención descrito en el apartado (6) anterior, es más preferido que el anillo A sea un grupo fenilo, y que uno o varios grupos que no sean un átomo de hidrógeno entre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> estén presentes sólo en una posición meta, o sólo en una posición para, o en una posición meta y una posición para, respectivamente, en el anillo A con respecto a la posición de unión con el anillo de hidantoína.

Describiendo el aspecto de la invención de acuerdo con el apartado (7) anterior con más detalle, desde la perspectiva del efecto farmacológico y similar, es más preferido un derivado de piridona, o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la fórmula (I) se seleccionan respectivamente entre los siguientes:

para R<sup>1</sup>, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo alcoxi C1-C6 o -J<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> (en donde J<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o alquileo, X<sup>1</sup> representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

para R<sup>2</sup>, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metoxi o un grupo metilo; y

para R<sup>3</sup>, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

5 En el aspecto de la invención de acuerdo con el apartado (7) anterior, es más preferido que el anillo A sea un grupo fenilo, y que uno o varios grupos distintos de un átomo de hidrógeno entre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> estén presentes sólo en una posición meta, o sólo una posición para, o en una posición meta y una posición para, respectivamente, en el anillo A con respecto a la posición de unión con el anillo de hidantoína.

Entre los aspectos de la invención descritos en los apartados (3) a (5) anteriores, el derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con (3) se describe con más detalle a continuación.

10 (3') Entre los derivados de piridona o sus sales de acuerdo con el aspecto de la invención descrito en el apartado (3) anterior, desde la perspectiva del efecto farmacológico y similar, es más preferido un derivado de piridona, o una sal del mismo, en el que uno o dos o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la fórmula (I) se seleccionan respectivamente entre los siguientes:

15 para R<sup>1</sup>, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo metilo o -J<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> (en donde J<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o alquileo, X<sup>1</sup> representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

para R<sup>2</sup>, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo; y

20 para R<sup>3</sup>, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

En el aspecto de la invención de acuerdo con el apartado (3') anterior, es más preferido que el anillo A sea un grupo fenilo, y que uno o varios grupos distintos de un átomo de hidrógeno entre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> estén presentes sólo en una posición meta, o sólo en una posición para, o en una posición meta y una posición para, respectivamente, en el anillo A con respecto a la posición de unión con el anillo de hidantoína.

25 Adicionalmente, para el derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con el aspecto de la invención descrito en el apartado (3') anterior, desde la perspectiva del efecto farmacológico y similar, es aún más preferido que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la fórmula (I) se seleccionen respectivamente entre los siguientes:

30 para R<sup>1</sup>, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo metilo o -J<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> (en donde J<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o alquileo, X<sup>1</sup> representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

para R<sup>2</sup>, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo; y

35 para R<sup>3</sup>, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

En este caso, es más preferido que el anillo A sea un grupo fenilo, y que uno o varios grupos distintos de un átomo de hidrógeno entre R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> estén presentes sólo en una posición meta, o sólo en una posición para, o en una posición meta y una posición para, respectivamente, en el anillo A con respecto a la posición de unión con el anillo de hidantoína.

40 (3'') Entre los derivados de piridona o sus sales de acuerdo con el aspecto de la invención descrito en el apartado (3') anterior, desde la perspectiva del efecto farmacológico y similar, es aún más preferido un derivado de piridona, o una sal del mismo, en el que o dos o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la fórmula (I) se seleccionan respectivamente entre los siguientes:

45 para R<sup>1</sup>, un átomo de flúor, un grupo metilo o -J<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> (en donde J<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o alquileo, X<sup>1</sup> representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

50 para R<sup>2</sup>, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo; y

para R<sup>3</sup>, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

En el aspecto de la invención descrito en el apartado (3'') anterior, es más preferido que el anillo A sea un grupo fenilo, y que uno o varios grupos distintos de un átomo de hidrógeno entre  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  estén presentes sólo en una posición meta, o sólo en una posición para, o en una posición meta y una posición para, respectivamente, en el anillo A con respecto a la posición de unión con el anillo de hidantoína.

- 5 Adicionalmente, para el derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con el aspecto de la invención descrito en el apartado (3'') anterior, desde la perspectiva del efecto farmacológico y similar, es aún más preferido que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  en la fórmula (I) se seleccionen respectivamente entre los siguientes:

para  $R^1$ , un átomo de flúor, un grupo metilo o  $-J^1-X^1-R^5$  (en donde  $J^1$  representa un enlace sencillo o alquileo,  $X^1$  representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y  $R^5$  representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido);

para  $R^2$ , un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo; y

- 15 para  $R^3$ , un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

En este caso, es más preferido que el anillo A sea un grupo fenilo, y que uno o varios grupos distintos de un átomo de hidrógeno entre  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  estén presentes sólo en una posición meta, o sólo en una posición para, o en una posición meta y una posición para, respectivamente, en el anillo A con respecto a la posición de unión con el anillo de hidantoína.

- 20 En el aspecto de la invención de acuerdo con el apartado (8) anterior, desde la perspectiva del efecto farmacológico y similar, se prefiere un derivado de piridona, o una sal del mismo, en el que  $R^4$  en la fórmula (I) representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo hidroximetilo, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alqueno C2-C6. Es más preferido un derivado de piridona, o una sal del mismo, en el que  $R^4$  representa un grupo alquilo C1-C6, e incluso es más preferido un derivado de piridona, o una sal del mismo, en el que  $R^4$  representa un grupo metilo (el aspecto de la invención de acuerdo con el apartado (9) anterior).

Para  $R^4$ , se prefiere un grupo trifluorometilo como grupo haloalquilo C1-C6, y se prefiere un grupo metoxi como grupo alcoxi C1-C6.

- 30 Para el derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con el aspecto de la invención descrito en el apartado (8) anterior, es más preferido que el anillo A sea un grupo fenilo, y que uno o varios grupos distintos de un átomo de hidrógeno entre  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  estén presentes sólo en una posición meta, o sólo en una posición para, o en una posición meta y una posición para, respectivamente, en el anillo A con respecto a la posición de unión con el anillo de hidantoína.

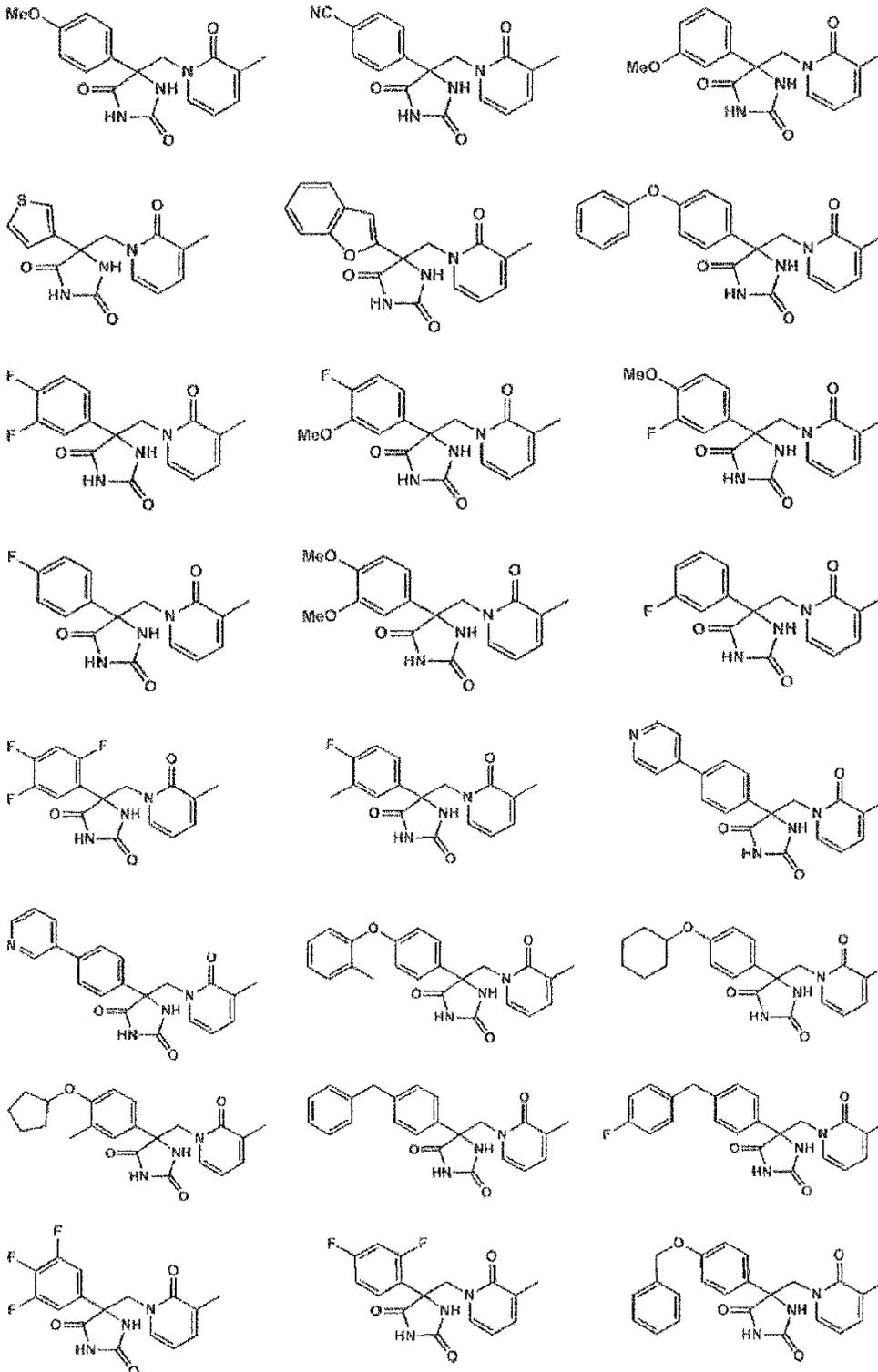
Para el derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (9) anteriores, si  $R^1$  es  $-J^1-X^1-R^5$ , se prefiere que  $J^1$  represente un enlace sencillo o un grupo metileno.

- 35 Para el derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (9) anteriores, si  $R^1$  es  $-J^1-X^1-R^5$ , se prefiere que  $X^1$  represente un enlace sencillo o un átomo de oxígeno.

- 40 Para el derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (9) anteriores, si  $R^1$  es  $-J^1-X^1-R^5$ , se prefiere que  $R^5$  represente un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

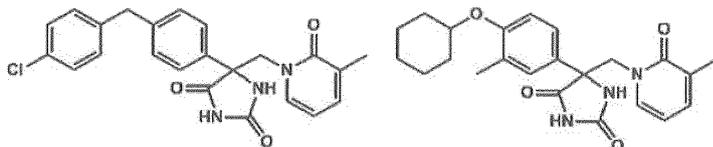
Adicionalmente, en la presente invención, desde la perspectiva del efecto farmacológico y similar, se prefiere un derivado de piridona, o una sal del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) se selecciona entre los siguientes.

[Fórmula 6-1]





[Fórmula 6-3]



El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I), si está presente un isómero geométrico, puede estar en cualquier forma de la forma (E), la forma (Z) o su forma mixta.

- 5 Adicionalmente, la sal del derivado de piridina de acuerdo con la presente invención representada por la fórmula (I) no está específicamente limitada siempre que sea una sal farmacológicamente aceptable. Dicha sal incluye, por ejemplo, una sal con una base inorgánica, una sal con una base orgánica y similar. Los ejemplos de una sal con una base inorgánica incluyen una sal de metal alcalino y una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de magnesio, una sal de calcio y una sal de bario. Los ejemplos de una sal con una base orgánica incluyen una sal de trietilamina, una sal de piridina, una sal de etanolamina, una sal de ciclohexilamina, una sal de dicitohexilamina, una sal de dibenciletanolamina, una sal de bencilamina, una sal de 2-metilbencilamina, una sal de  $\alpha$ -metilbencilamina, una sal de brucina, una sal de quinina, una sal de quinidina, una sal de cinconina, una sal de cinconidina, una sal de arginina y similares.

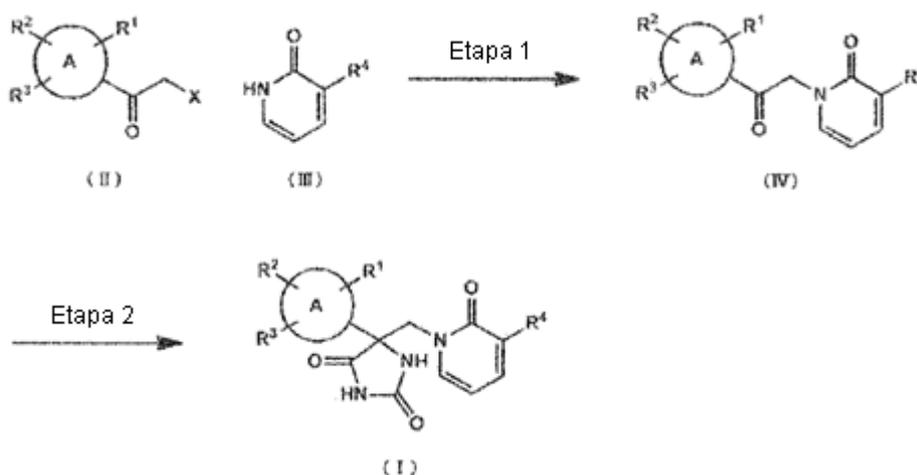
- 15 A continuación, se describe el método para producir el compuesto representado por la fórmula (I), que es el derivado de piridona de acuerdo con la presente invención. Este compuesto puede ser producido por varios métodos. Por ejemplo, el compuesto puede ser producido de manera eficaz en función del método de producción que se muestra a continuación.

- 20 Los ejemplos específicos del "grupo protector" utilizado en el siguiente método de producción incluyen, como un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, un grupo terc-butilo, un grupo bencilo, un grupo o-metilbencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo o-clorobencilo, un grupo 2,4-diclorobencilo, un grupo p-bromobencilo, un grupo alilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo o-metilbenciloxicarbonilo, un grupo p-nitrobenciloxicarbonilo, un grupo p-metoxibenciloxicarbonilo, un grupo o-clorobenciloxicarbonilo, un grupo 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, un grupo p-bromobenciloxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo metoximetilo, un grupo tetrahidropirranilo y similares. Como grupo protector de carbonilo, los ejemplos incluyen un grupo protector derivado de etanodiol, propanodiol, mercaptoetanol, mercaptopropanol, etanoditiol, propanoditiol y similares.

Los compuestos representados por la fórmula (I) se pueden producir basándose en el método mostrado en el siguiente esquema 1 (etapa 1 y etapa 2).

[Fórmula 7]

- 30 Esquema 1:

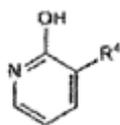


(en donde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los mismos que se definieron anteriormente; y X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo o un grupo metanosulfonilo)

**<Etapa 1>**

En la etapa 1, un compuesto representado por la fórmula (II) y un compuesto representado por la fórmula (III) se hacen reaccionar en presencia de una base para producir un compuesto representado por la fórmula (IV). En lugar del compuesto representado por la fórmula (III), se puede utilizar un compuesto representado por la fórmula (V),

5 [Fórmula 8]



(V)

que es un tautómero del compuesto representado por la fórmula (III). Los ejemplos de bases preferidas incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidruro de sodio y similares. Además, para promover esta reacción, se puede añadir un aditivo. Los ejemplos de tales aditivos incluyen yoduro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de tetrabutilamonio, bromuro de potasio, bromuro de sodio, bromuro de tetrabutilamonio y similares. El disolvente de reacción no está específicamente limitado siempre que no inhiba significativamente la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferidos incluyen N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrilo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 2-metoxietanol, una mezcla disolvente de los mismos y similares. Adicionalmente, se puede agregar agua al disolvente de reacción. Aunque la cantidad de agua añadida no está especialmente limitada, es preferible 10% o menos, por ejemplo. Aunque la temperatura de reacción no está especialmente limitada, se prefiere, por ejemplo, de la temperatura ambiente a 60°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 hora a 2 días.

**<Etapa 2>**

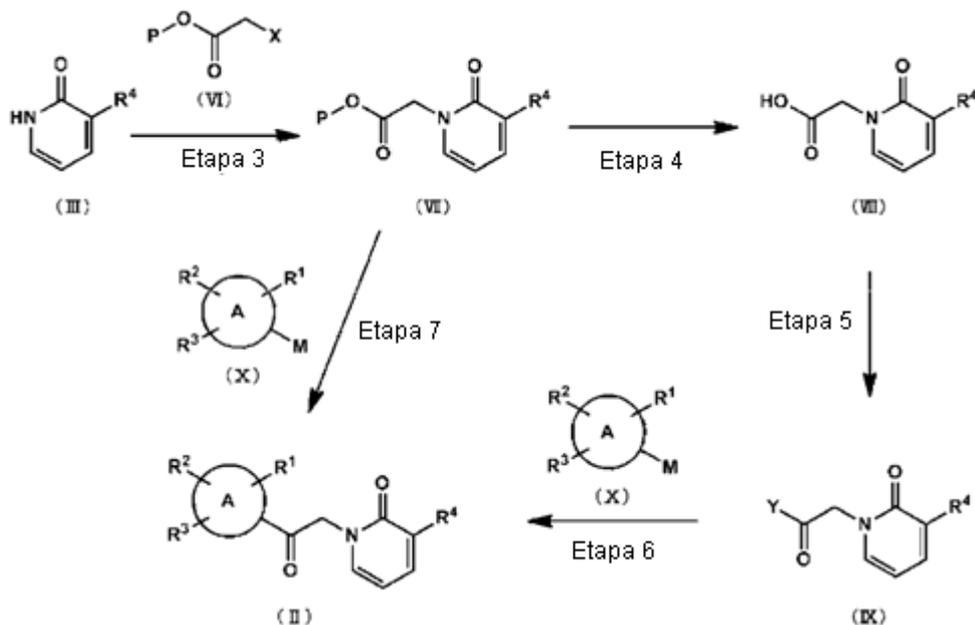
En la etapa 2, el compuesto (I) se produce haciendo reaccionar el compuesto (IV) con un cianuro en presencia de una sal. Los ejemplos de sales preferidas incluyen carbonato de amonio, bicarbonato de amonio y similares. Los ejemplos de cianuros preferidos incluyen cianuro de potasio, cianuro de sodio y similares. El disolvente de reacción no está específicamente limitado siempre que no inhiba significativamente la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferidos incluyen agua, agua amoniacal, metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, una mezcla disolvente de los mismos y similares. La temperatura de reacción no está especialmente limitada. Por ejemplo, se prefiere de 50°C a 120°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 hora a 10 días. El compuesto representado por la fórmula (I) que se obtiene en esta etapa también se puede obtener en forma de su sal, dependiendo del procedimiento de elaboración de esta reacción.

El compuesto (IV) también se puede producir basándose en el método mostrado en el siguiente esquema 2 (etapa 3 a etapa 7).

30

[Fórmula 9]

Esquema 2:



- 5 (en donde A, *R*<sup>1</sup>, *R*<sup>2</sup>, *R*<sup>3</sup> y *R*<sup>4</sup> son los mismos que se definieron anteriormente; X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo o un grupo metanosulfonilo; Y representa un grupo derivado de amina tal como

[Fórmula 10]

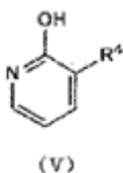


; P representa un grupo protector; y M representa MgBr, MgCl, Li, ZnBr o ZnCl)

10 <Etapa 3>

En la etapa 3, un compuesto representado por la fórmula (III) y un compuesto representado por la fórmula (VI) se hacen reaccionar en presencia de una base para producir un compuesto representado por la fórmula (VII). En lugar del compuesto representado por la fórmula (III), se puede utilizar un compuesto representado por la fórmula (V),

[Fórmula 11]



- 15 que es un tautómero del compuesto representado por la fórmula (III). Los ejemplos de bases preferidas incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidruro de sodio y similares. Además, para promover esta reacción, se puede añadir un aditivo. Los ejemplos de tales aditivos incluyen yoduro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de tetrabutilamonio, bromuro de potasio, bromuro de sodio, bromuro de tetrabutilamonio y similares. El disolvente de reacción no está específicamente limitado siempre que no inhiba significativamente la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferidos incluyen N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, acetonitrilo, metanol, etanol, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 2-metoxietanol, una mezcla disolvente de los mismos y similares. Aun que la temperatura de reacción no está específicamente limitada, se prefiere, por ejemplo, de temperatura ambiente a 60°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 hora a 2 días.
- 20

**<Etapa 4>**

En la etapa 4, el compuesto representado por la fórmula (VII) se hidroliza en una base inorgánica acuosa para producir el compuesto (VIII). Los ejemplos de bases inorgánicas acuosas preferidas incluyen hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio acuoso, hidróxido de litio acuoso y similares. El disolvente de reacción no está específicamente limitado siempre que no inhiba significativamente la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferidos incluyen agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, una mezcla disolvente de los mismos y similares. Aunque la temperatura de reacción no está específicamente limitada, se prefiere, por ejemplo, de temperatura ambiente a 60°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 96 horas. La forma del compuesto representado por la fórmula (VIII) que se obtiene en esta etapa es un ácido carboxílico, un carboxilato de sodio, un carboxilato de potasio, un carboxilato de litio, una mezcla de un ácido carboxílico con una sal inorgánica (cloruro de sodio, cloruro de litio o cloruro de potasio) o similar.

**<Etapa 5>**

En la etapa 5, el compuesto (VIII) obtenido en la etapa 4 se convierte en un derivado de ácido carboxílico activado, y después se hace reaccionar con una amina o una sal de la misma para producir un compuesto representado por la fórmula (IX). Los ejemplos del derivado de ácido carboxílico activado incluyen un haluro de ácido obtenido tratando un ácido carboxílico (VIII) con cloruro de tionilo, oxicluro de fósforo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, bromuro de tionilo o similares; un éster activo obtenido por reacción de condensación de un ácido carboxílico (VIII) con un agente de condensación tal como hidrocloreuro de 1-etil-3'-(3'-dimetilaminopropil)- carbodiimida o dicitlohexilcarbodiimida; y un anhídrido mixto obtenido haciendo reaccionar un ácido carboxílico (VIII) con clorocarbonato de etilo, cloruro de pivaloilo, clorocarboxilato de isobutilo o similares. Además, en esta reacción, se puede agregar una base según sea necesario. Los ejemplos de dicha base incluyen una amina orgánica, tal como trietilamina, terc-butilamina, piridina y N-metilmorfolina. Se prefiere trietilamina, piridina o N-metilmorfolina. El disolvente de reacción no está específicamente limitado siempre que no inhiba significativamente la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferidos incluyen N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo y similares. Aunque la temperatura de reacción no está específicamente limitada, por ejemplo, se prefiere de 0°C a 60°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 96 horas.

**<Etapa 6>**

En la etapa 6, el compuesto (II) se produce haciendo reaccionar el compuesto (IX) obtenido en la etapa 5 con un compuesto representado por la fórmula (X). Los ejemplos del compuesto (X) incluyen un reactivo de litio preparado mediante intercambio de halógeno-metal con una base tal como n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio; un reactivo de Grignard preparado por tratamiento con magnesio, bromuro de isopropilmagnesio o cloruro de isopropilmagnesio; y un reactivo de cinc preparado por tratamiento con cinc activado, bromuro de cinc, cloruro de cinc; y similares. El disolvente de reacción no está específicamente limitado siempre que no inhiba significativamente la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferidos incluyen tetrahidrofurano, dietil éter, 1,4-dioxano, dimetoxietano y similares. Aunque la temperatura de reacción no está específicamente limitada, por ejemplo, se prefiere de -100°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 24 horas.

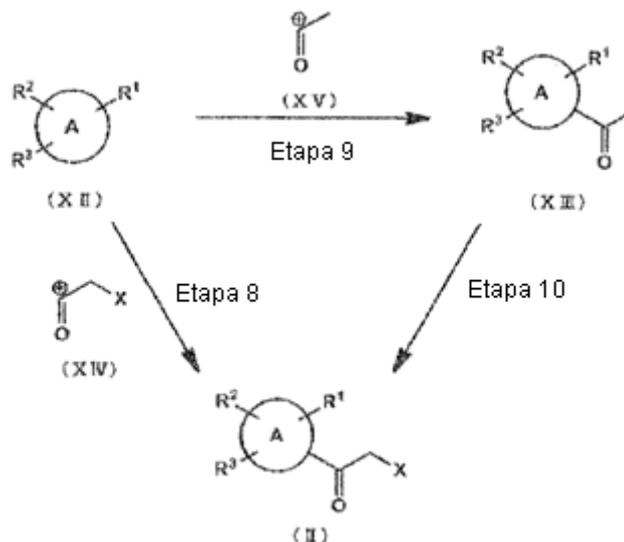
**<Etapa 7>**

En la etapa 7, el compuesto (II) se produce haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VII) y un compuesto representado por la fórmula (X) de la misma manera que en la etapa 6.

El compuesto (II) también se puede producir basándose en el método mostrado en el siguiente esquema 3 (etapa 8 a etapa 10).

[Fórmula 12]

Esquema 3



5 (en donde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los mismos que se definieron anteriormente; y X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo trifluorometanosulfonyloxi, un grupo p-toluenosulfonyloxi o un grupo metanosulfonyloxi)

#### <Etapa 8>

10 En la etapa 8, el compuesto (II) se produce haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XII) con un intermedio representado por la fórmula (XIV). Los ejemplos del intermedio (XIV) incluyen un intermedio activo obtenido a partir de un haluro de ácido y un ácido de Lewis; un intermedio activo obtenido a partir de un anhídrido de ácido y un ácido de Lewis; y un intermedio activo obtenido a partir de un ácido carboxílico y un agente deshidratante. Los ejemplos del haluro de ácido incluyen cloruro de cloroacetilo, bromuro de cloroacetilo, bromuro de bromoacetilo, cloruro de bromoacetilo, cloruro de yodoacetilo y similares. Los ejemplos del anhídrido de ácido incluyen anhídrido cloroacético, anhídrido bromoacético, anhídrido yodoacético y similares. Los ejemplos del ácido carboxílico incluyen ácido cloroacético, ácido bromoacético, ácido yodoacético y similares. Los ejemplos del ácido de Lewis incluyen cloruro de aluminio, cloruro de cinc y similares. Los ejemplos del agente deshidratante incluyen pentóxido de fósforo y similares. El disolvente de reacción no está específicamente limitado siempre que no inhiba significativamente la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferidos incluyen diclorometano, dicloroetano y similares. Además, el disolvente de reacción puede no ser utilizado. Aunque la temperatura de reacción no está específicamente limitada, por ejemplo, se prefiere de 0°C a 100°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 24 horas.

#### <Etapa 9>

25 En la etapa 9, el compuesto (XIII) se produce haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XII) con un intermedio representado por la fórmula (XV). Los ejemplos del intermedio (XV) incluyen un intermedio activo obtenido a partir de un haluro de acetilo y un ácido de Lewis; un intermedio activo obtenido a partir de un anhídrido acético y un ácido de Lewis; y un intermedio activo obtenido a partir de ácido acético y un agente deshidratante. Los ejemplos del haluro de acetilo incluyen cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, yoduro de acetilo y similares. Los ejemplos del ácido de Lewis incluyen cloruro de aluminio, cloruro de cinc y similares. Los ejemplos del agente deshidratante incluyen pentóxido de fósforo y similares. El disolvente de reacción no está específicamente limitado siempre que no inhiba significativamente la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferidos incluyen diclorometano, dicloroetano y similares. Además, el disolvente de reacción puede no ser utilizado. Aunque la temperatura de reacción no está específicamente limitada, por ejemplo, se prefiere de 0°C a 100°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 24 horas.

#### <Etapa 10>

35 En la etapa 10, el compuesto (II) se produce haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XIII) con un agente halogenante. Los ejemplos del agente halogenante incluyen N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, tribromuro de benciltrimetilamonio y similares. Esta reacción puede acelerarse utilizando un ácido adecuado. El disolvente de reacción no está específicamente limitado siempre que no

inhiba significativamente la reacción. Los ejemplos de disolventes de reacción preferidos incluyen tetrahidrofurano, diclorometano, dicloroetano y similares. Aunque la temperatura de reacción no está específicamente limitada, por ejemplo, se prefiere de 0°C a 100°C. El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 a 72 horas.

5 El compuesto de la invención producido basándose en los métodos descritos anteriormente se aísla y se purifica como un compuesto libre, una sal del mismo, un hidrato del mismo, un solvato distinto del mismo tal como solvato de etanol, productos cristalinos polimorfos o similares. Se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención mediante una reacción de formación de sal convencional. El aislamiento y la purificación se pueden llevar a cabo empleando operaciones químicas tales como extracción fraccionada, cristalización y cromatografía para fraccionamiento.

10 El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con la presente invención muestran un excelente efecto inhibidor de TACE selectivo, y se pueden utilizar como el ingrediente activo de un producto farmacéutico. Por lo tanto, en vista del hecho de que la presente invención también se refiere a un producto farmacéutico que incluye el derivado de piridona, o una sal del mismo, basado en el efecto inhibidor de TACE del derivado de piridona descrito anteriormente, o una sal del mismo, el producto farmacéutico de acuerdo con la presente invención es especialmente útil como un inhibidor de la producción de TNF- $\alpha$  soluble, y también es especialmente útil como agente preventivo o terapéutico para diversos tipos de enfermedad relacionada con TNF- $\alpha$ . Los ejemplos de tales enfermedades incluyen artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, escleroderma sistémica, escleroderma localizada, síndrome de Sjogren, polimiositis, dermatomiositis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, miastenia grave, espondilitis anquilosante, diabetes, arterioesclerosis, sepsis, enfermedades infecciosas agudas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica, dermatitis de contacto, psoriasis, acné, osteoporosis, quemaduras, el inicio del rechazo asociado con el trasplante de órganos o tejidos, fiebre, anemia, cáncer, enfermedad periodontal, glaucoma, complicaciones diabéticas, uveítis y similares. Además, dado que el derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con la presente invención muestran excelentes efectos farmacológicos y absorción transdérmica incluso cuando se administran tópicamente como se ilustra en los ejemplos de ensayo 3 y 4 descritos a continuación, entre las enfermedades relacionadas con TNF- $\alpha$ , el producto farmacéutico de acuerdo con la presente invención es especialmente útil como agente preventivo o terapéutico para enfermedades en las que los síntomas aparecen en la piel (es decir, enfermedades de la piel). Los ejemplos de tales enfermedades de la piel incluyen escleroderma localizada, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, psoriasis, acné y similares.

30 El producto farmacéutico que contiene el derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con la presente invención se pueden administrar sistémica o localmente, por vía oral, transdérmica, nasal, respiratoria, pulmonar, oftálmica, inyección intravenosa, inyección subcutánea, método de administración rectal o similar. Adicionalmente, la forma de dosificación de este producto farmacéutico se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con la ruta de administración. Los ejemplos de dicha forma de dosificación incluyen un comprimido, gragea, comprimido sublingual, comprimido recubierto de azúcar, cápsula, píldora, polvo, gránulo, solución, emulsión, crema, ungüento, loción, gel, gelatina, suspensión, jarabe, gota para los ojos, gota nasal, inhalante, supositorio, inyectable y similares. Adicionalmente, estas formulaciones se pueden preparar mediante combinación de un excipiente, conservante, agente humectante, emulsionante, estabilizador, agente solubilizante o similar, según sea necesario.

40 La dosis del producto farmacéutico que contiene el derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con la presente invención se puede determinar apropiadamente basándose en condiciones tales como la diana de la administración, la ruta de administración, los síntomas y similares. Por ejemplo, para la administración oral a un paciente adulto, el compuesto de la invención, que es el ingrediente activo, normalmente se puede administrar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg por dosis, y preferiblemente en el intervalo de 1 a 40 mg/kg, y se prefiere administrar de 1 a 3 veces por día. Adicionalmente, por ejemplo, en el caso de la aplicación sobre la piel de un paciente adulto como agente tópico, el compuesto de la invención, que es el ingrediente activo, normalmente se puede administrar en el intervalo de aproximadamente 1 a 100.000  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  por día, y preferiblemente en el intervalo de 10 a 10.000  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , y se prefiere administrarlo una vez al día o dividido en varias veces en un día.

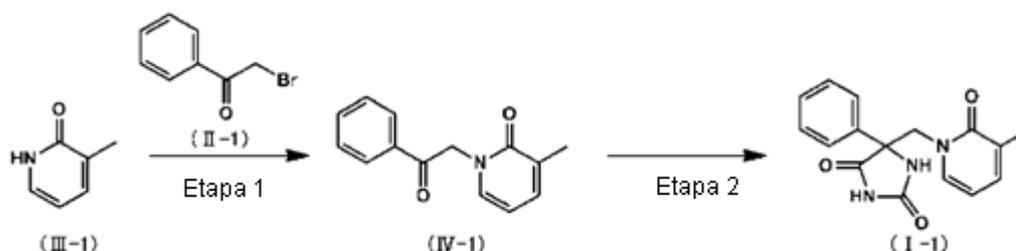
### Ejemplos

50 Las características de la presente invención se describen con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos de trabajo y ejemplos de ensayo. En los siguientes ejemplos, los materiales, sus cantidades y razones de uso, la manipulación, el procedimiento o similares se pueden modificar adecuadamente siempre que tales modificaciones no vayan más allá del propósito de la invención. Por lo tanto, no se debe considerar que el alcance de la presente invención esté limitado por los ejemplos específicos ilustrados a continuación.

55 Los espectros de RMN- $^1\text{H}$  que se muestran a continuación se midieron con un espectrómetro JNM-ECA 400 (400 MHz, fabricado por JEOL, Ltd.) utilizando cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) o dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. En los resultados de la medición de desplazamiento químico, el valor de  $\delta$  se representa en ppm, y el valor de la constante de acoplamiento J se representa en Hz. La abreviatura s representa singlete, d doblete, t triplete, q cuartete, m multiplete y br br. Para la medición del espectro de masas (ionización por electropulverización: ESI-MS), se empleó Exactive fabricado por Thermo Fisher Scientific.

**Ejemplo de trabajo 1****Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-fenil-imidazolidino-2,4-diona (I-1)**

[Fórmula 13]

**5 Etapa 1**

Se añadió hidruro de sodio (60%, 1,8 g, 45,8 mmoles) a una solución de 3-metil-2-piridona (III-1) (5,0 g, 45,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (91 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de fenacilo (II-1) (9,1 g, 45,8 mmoles) a la solución de reacción, y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de añadir gradualmente agua a la solución de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto (IV-1) (500 mg, 2,2 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo.

**Etapa 2**

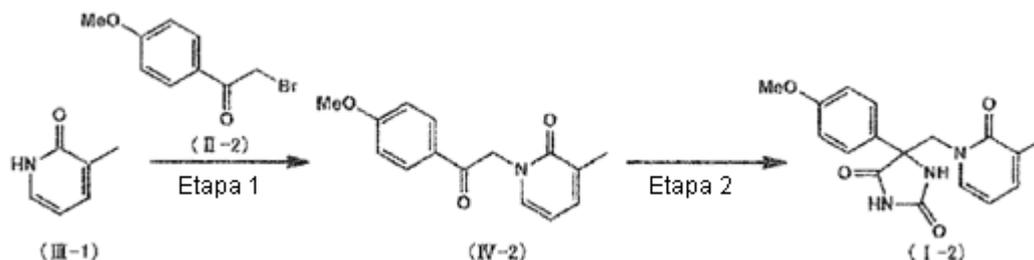
Una suspensión de este compuesto (IV-1) (7,0 g, 30,8 mmoles), cianuro de potasio (2,7 g, 41,5 mmoles) y carbonato de amonio (11,8 g, 123 mmoles) en etanol (30 ml) y agua (30 ml) se selló y se agitó durante 89 horas a 90°C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y a continuación se añadió cloroformo. La mezcla se filtró, y el producto resultante se lavó con cloroformo y se secó para obtener el compuesto (I-1) (cantidad 1,14 g, rendimiento 26%) en forma de un sólido de color amarillo. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 4,28 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,85 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,08 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 1,4, 6,8 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 1,4, 6,8 Hz), 7,37-7,44 (3H, m), 7,63-7,66 (2H, m), 8,35 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z: 298  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Ejemplo de trabajo 2****25 Producción de 5-(4-metoxifenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-2)**

[Fórmula 14]

**Etapa 1**

Se añadieron carbonato de cesio (745 mg, 2,3 mmoles) y bromuro de 4'-metoxifenacilo (II-2) (500 mg, 2,2 mmoles) a una solución del compuesto (III-1) (227 mg, 2,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua enfriando con hielo para detener la reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto (IV-2) (cantidad 440 mg, rendimiento 82%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

35

**Etapa 2**

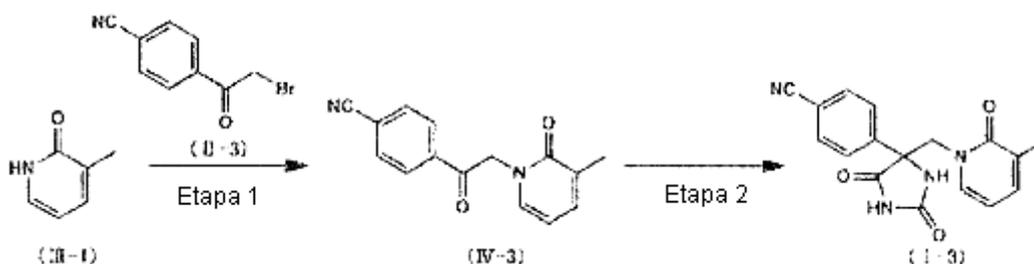
Se añadió agua (1,5 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-2) (436 mg, 1,7 mmoles), cianuro de potasio (132 mg, 2,0 mmoles) y carbonato de amonio (651 mg, 6,8 mmoles) en etanol (1,5 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 45 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto (1-2) (cantidad 370 mg, rendimiento 67%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,44 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,55 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,98 (2H, td, J = 2,5, 9,2 Hz), 7,20-7,31 (2H, m), 7,53 (2H, td, J = 2,5, 9,2 Hz), 8,42 (1H, s), 10,80 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 328 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 3****Producción de 4-{4-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-2,5-dioximidazolidin-4-il}benzonitrilo (I-3)**

[Fórmula 15]

**Etapa 1**

Se añadieron carbonato de cesio (762 mg, 2,4 mmoles) y bromuro de 4'-cianofenacilo (II-3) (500 mg, 2,2 mmoles) a una solución del compuesto (III-1) (232 mg, 2,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua enfriando con hielo para detener la reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IV-3) (cantidad 440 mg, rendimiento 82%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

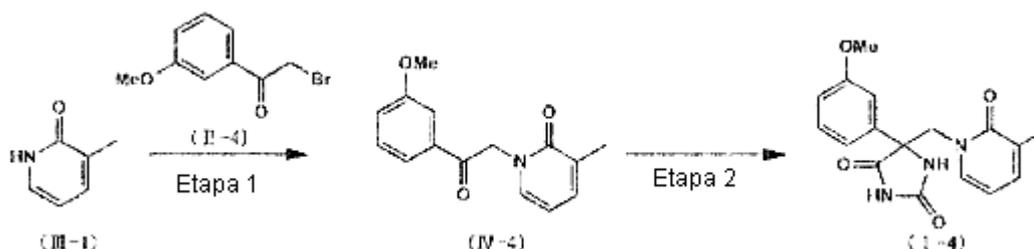
**Etapa 2**

El compuesto (1-3) (cantidad 35 mg, rendimiento 10%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del compuesto (IV-3) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (1-2). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,98 (3H, s), 4,47 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,67 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 7,80-7,86 (2H, m), 7,90-7,97 (2H, m), 8,74 (1H, s), 11,01 (1H, s). MS (ESI-FTMS) m/z 323 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 4****Producción de 5-(3-melhoxilfenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-4)**

[Fórmula 16]



El compuesto (IV-4) (cantidad 496 mg, rendimiento 93%) se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color

amarillo a partir del compuesto (III-1) y el compuesto (II-4) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-3).

5 El compuesto (1-4) (cantidad 425 mg, rendimiento 67%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del compuesto (IV-4) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-2). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

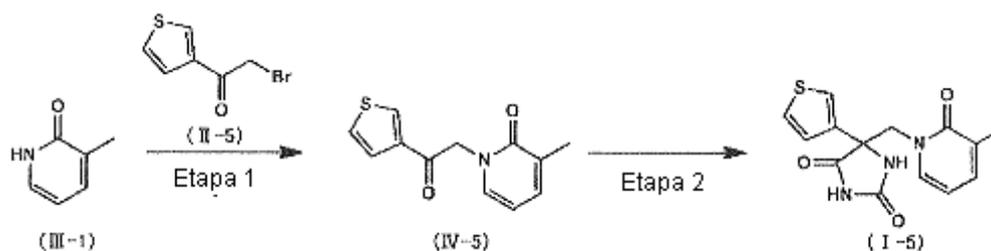
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,47 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 4,59 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 6,11 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz), 6,95 (1H, ddd,  $J = 0,9, 2,3, 8,2$  Hz), 7,18-7,26 (3H, m), 7,29 (1H, m), 7,35 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz), 8,58 (1H, s), 10,85 (1H, s).

MS (ESI-FTMS)  $m/z$  328  $[M + H]^+$ .

## 10 Ejemplo de trabajo 5

### Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-(tiofen-3-il)imidazolidino-2,4-diona (I-5)

[Fórmula 17]



## 15 Etapa 1

Se añadió hidróxido de sodio (60%, 102 mg, 2,6 mmoles) a una solución del compuesto (III-1) (253 mg, 2,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL). A continuación, se añadió 3-(bromoacetil)tiofeno (II-5) (500 mg, 2,4 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua enfriando con hielo para detener la reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto (IV-5) (cantidad 371 mg, rendimiento 69%).

## 20 Etapa 2

El compuesto (1-5) (cantidad 270 mg, rendimiento 56%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del compuesto (IV-5) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (1-2). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

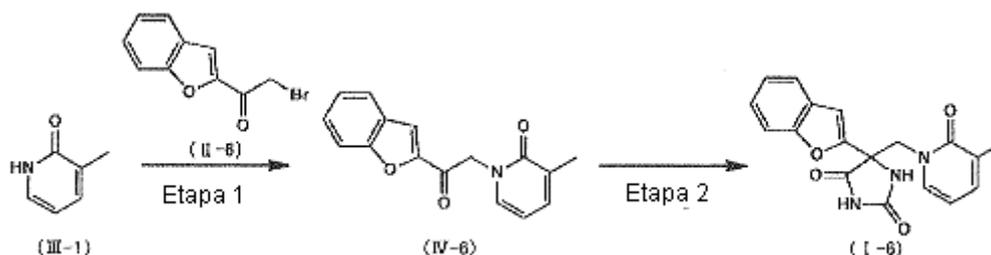
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 4,48 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 4,53 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 6,10 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz), 7,21 (1H, dd,  $J = 1,4, 6,9$  Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 7,59-7,64 (2H, m), 8,58 (1H, s), 10,87 (1H, s).

MS (ESI-FTMS)  $m/z$  304  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo de trabajo 6

### 30 Producción de 5-(benzofuran-2-il)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-6)

[Fórmula 18]



**Etapa 1**

Se añadió hidróxido de sodio (60%, 88 mg, 2,2 mmoles) a una solución del compuesto (III-1) (217 mg, 2,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL). Después, se añadió 2-(2-bromoacetil)benzofurano (II-6) (500 mg, 2,1 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua enfriando con hielo para detener la reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y a continuación el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IV-6) (cantidad 115 mg, rendimiento 22%).

**Etapa 2**

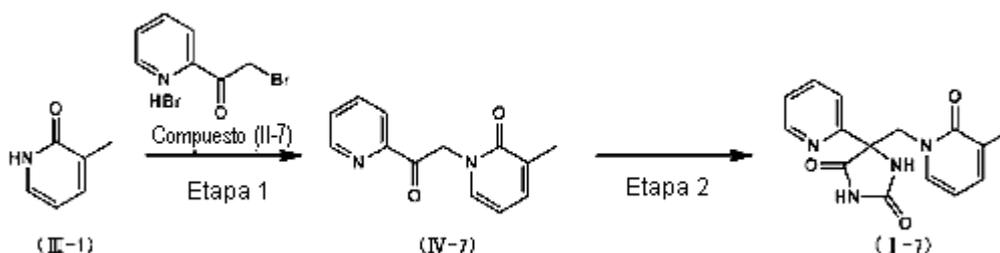
El compuesto (1-6) (cantidad 58 mg, rendimiento 40%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del compuesto (IV-6) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (1-2). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 4,71 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,79 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,14 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,26-7,33 (3H, m), 7,36 (1H, dt, J = 1,4, 7,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,65 (1H, s), 11,10 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 338 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 7****Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-(piridin-2-il)imidazolidino-2,4-diona (I-7)**

[Fórmula 19]



Se añadió hidróxido de sodio (60%, 339 mg, 8,5 mmoles) a una solución del compuesto (III-I) (370 mg, 3,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL). A continuación, se añadió bromuro de hidrógeno - 2-(bromoacetil)-piridina (II-7) (1,0 g, 3,6 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 4,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua enfriando con hielo para detener la reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y a continuación el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IV-7) (cantidad 70 mg, rendimiento 9,1%).

**Etapa 2**

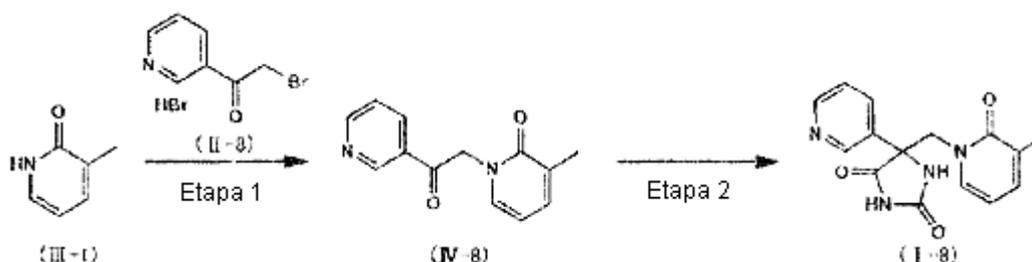
Se añadió agua (0,3 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-7) (70 mg, 0,31 mmoles), cianuro de potasio (24 mg, 0,37 mmoles) y carbonato de amonio (118 mg, 1,22 mmoles) en etanol (0,3 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 65 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió metanol y el sólido precipitado se eliminó por filtración. El disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto (1-7) (cantidad 35 mg, rendimiento 38%) en forma de un sólido incoloro. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 4,73 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,83 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,25-7,34 (2H, m), 7,43 (1H, ddd, J = 0,9, 5,0, 7,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,90 (1H, dt, J = 1,8, 7,8 Hz), 8,40 (1H, s), 8,65 (1H, m), 10,88 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 299 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 8****Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-(piridin-3-il)imidazolidino-2,4-diona (I-8)**

[Fórmula 20]

**5 Etapa 1**

El compuesto (IV-8) (cantidad 469 mg, rendimiento 61%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y un bromuro de hidrógeno 3-(bromoacetyl)piridina (II-8) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-7).

**Etapa 2**

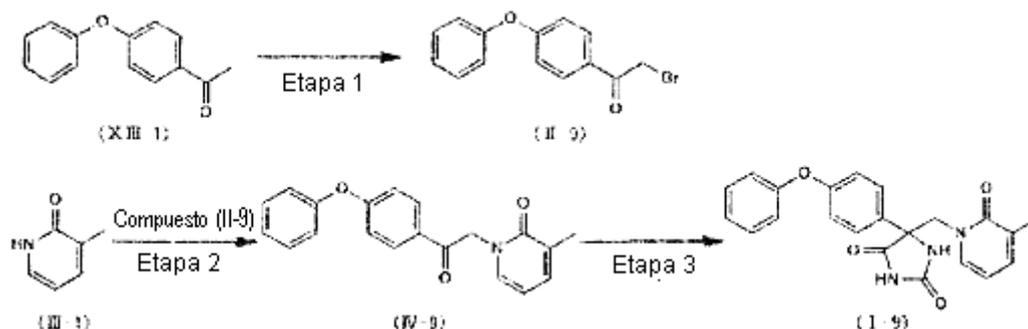
Se añadió agua (1 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-8) (469 mg, 2,1 mmoles), cianuro de potasio (160 mg, 2,5 mmoles) y carbonato de amonio (789 mg, 8,2 mmoles) en etanol (1 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 65 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió metanol y el sólido precipitado se eliminó por filtración. El disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida, el producto resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo. Se añadió hexano, el sólido precipitado se filtró y el sólido filtrado se lavó con cloroformo para obtener el compuesto (I-8) (cantidad 295 mg, rendimiento 48%) en forma de un sólido incoloro. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,98 (3H, s), 4,52 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,66 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,29 (2H, dd, J = 0,9, 6,4 Hz), 7,46 (1H, m), 8,00 (1H, m), 8,58 (1H, dd, J = 1,6, 4,8 Hz), 8,81 (1H, s), 8,82 (1H, d, J = 1,8 Hz), 11,07 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 299 [M + H]<sup>+</sup>.

**20 Ejemplo de trabajo 9****Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-(4-fenoxifenil)imidazolidino-2,4-diona (I-9)**

[Fórmula 21]

**Etapa 1**

Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (1,8 g, 4,7 mmoles) a una solución de 4'-fenoxiacetofenona (XIII-1) (1,0 g, 4,7 mmoles) en tetrahydrofurano (5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente, a continuación se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y a continuación el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (II-9) (cantidad 1,0 g, rendimiento 69%).

**Etapa 2**

El compuesto (IV-9) (cantidad 218 mg, rendimiento 42%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y el compuesto (II-9) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-3).

**Etapa 3**

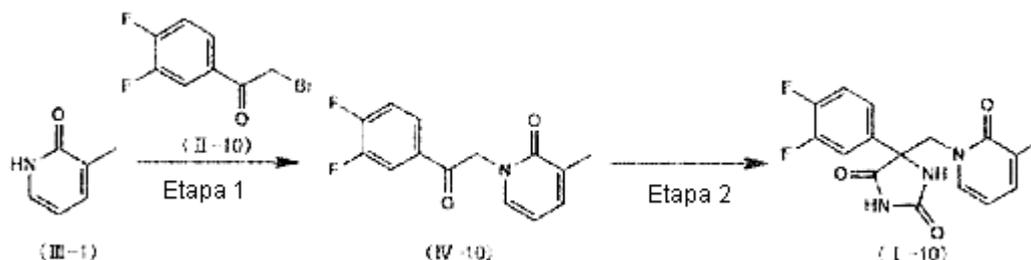
- 5 Se añadió agua (0,7 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-9) (218 mg, 0,68 mmoles), cianuro de potasio (53 mg, 0,82 mmoles) y carbonato de amonio (262 mg, 2,73 mmoles) en etanol (0,7 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 66 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y a continuación se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (I-9) (cantidad 160 mg, rendimiento 58%) en forma de un sólido incoloro. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 4,46 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J = 6,6 Hz), 6,99-7,09 (4H, m), 7,17 (1H, m), 7,23-7,32 (2H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 7,63 (2H, td, J = 2,5, 9,2 Hz), 8,60 (1H, s), 10,87 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 390 [M + H] $^+$ .

**15 Ejemplo de trabajo 10****Producción de 5-(3,4-difluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-10)**

[Fórmula 22]

**Etapa 1**

- 20 Se añadieron carbonato de cesio (436 mg, 1,3 mmoles) y bromuro de 3',4'-difluorofenacilo (II-10) (300 mg, 1,3 mmoles) a una solución del compuesto (III-1) (133 mg, 1,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto (IV-10) (cantidad 206 mg, rendimiento del 64%) en forma de un sólido de color amarillo.

**25 Etapa 2**

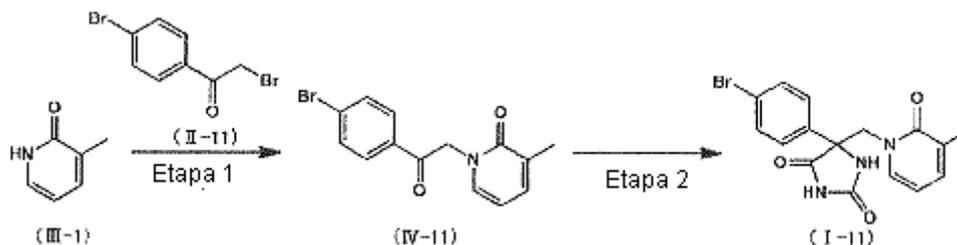
- Se añadió agua (0,8 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-10) (206 mg, 0,78 mmoles), cianuro de potasio (61 mg, 0,94 mmoles) y carbonato de amonio (301 mg, 3,13 mmoles) en etanol (0,8 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 67 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El producto resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto (I-10) (cantidad 119 mg, rendimiento 46%) en forma de un sólido incoloro. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,98 (3H, s), 4,46 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,22-7,33 (2H, m), 7,45-7,58 (2H, m), 7,69 (1H, ddd, J = 2,3, 7,8, 12,4 Hz), 8,66 (1H, s), 10,99 (1H, s).

- 35 MS (ESI-FTMS) m/z 334 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 11****Producción de 5-(4-bromofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-11)**

[Fórmula 23]

**5 Etapa 1**

Se añadieron carbonato de potasio (791 mg, 5,7 mmoles) y bromuro de 4'-bromofenacilo (II-11) (636 mg, 2,3 mmoles) a una solución del compuesto (III-1) (250 mg, 2,3 mmoles) en dimetilsulfóxido (4,6 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, la solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y a continuación el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IV-11) (cantidad 553 mg, rendimiento 79%).

**Etapa 2**

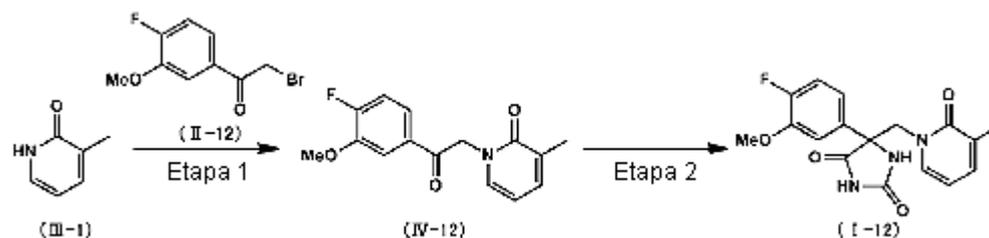
Se añadió agua (0,98 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-11) (300 mg, 0,98 mmoles), cianuro de potasio (77 mg, 1,18 mmoles) y carbonato de amonio (377 mg, 3,92 mmoles) en etanol (0,98 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 48 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, se añadió agua a la solución de reacción. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con cloroformo para obtener el compuesto (I-11) (cantidad 230 mg, rendimiento 62%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,99 (3H, s), 4,45 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,62 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,27 (2H, dd, J = 6,9, 13,7 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,65 (1H, s), 10,92 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 376, 378 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de trabajo 12****Producción de 5-(4-fluoro-3-metoxifenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-12)**

[Fórmula 24]

**Etapa 1**

El compuesto (IV-12) (cantidad 153 mg, rendimiento 48%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y un compuesto de 2-bromo-4'-fluoro-3'-metoxiacetofenona (II-12) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-10).

**Etapa 2**

Se añadió agua (1,0 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-12) (153 mg, 0,56 mmoles), cianuro de potasio (43 mg, 0,67 mmoles) y carbonato de amonio (213 mg, 2,22 mmoles) en etanol (1,0 mL). La mezcla resultante se

selló y se agitó durante 66 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, se añadió agua a la solución de reacción. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto (1-12) (cantidad 129 mg, rendimiento del 67%) en forma de un sólido incoloro. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

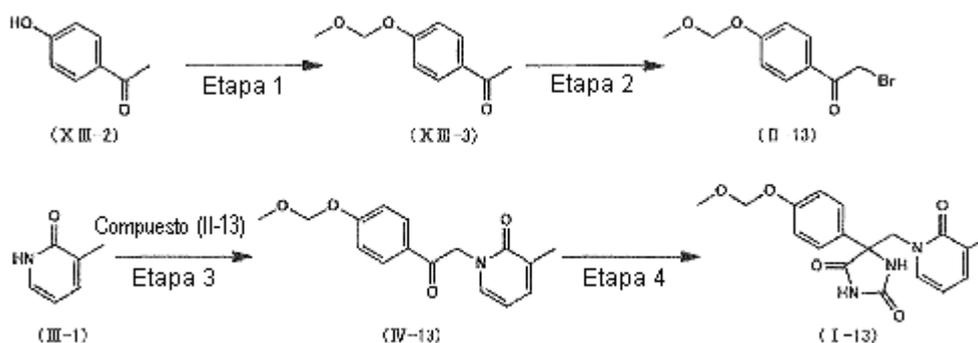
5 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,45 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 4,57 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 6,12 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz), 7,20-7,26 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,48 (1H, dd,  $J = 2,3, 12,8$  Hz), 8,59 (1H, s), 10,90 (1H, s).

MS (ESI-FTMS)  $m/z$  346  $[M + H]^+$ .

### Ejemplo de trabajo 13

#### Producción de 5-[4-(metoximetoxi)fenil]-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-13)

[Fórmula 25]



10

#### Etapa 1

15 Enfriando con hielo, se añadió cloruro de metoximetilo (1,3 mL, 17,6 mmoles) gota a gota a una solución de 4'-hidroxiacetofenona (XIII-2) (2,0 g, 14,6 mmoles) y diisopropiletamina (5,1 mL, 29,4 mmoles) en diclorometano, y la mezcla resultante se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (XIII-3) (cantidad 2,7 g, rendimiento 99%) en forma de una sustancia oleosa incolora.

#### Etapa 2

20 Enfriando con hielo, se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (5,6 g, 15,0 mmoles) a una solución de este compuesto (XIII-3) (2,7 g, 15,0 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y a continuación el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (II-13) (cantidad 312 mg, rendimiento 8,0%).

#### Etapa 3

25 El compuesto (IV-13) (cantidad 147 mg, rendimiento 45%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y el compuesto (II-13) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (II-3).

#### Etapa 4

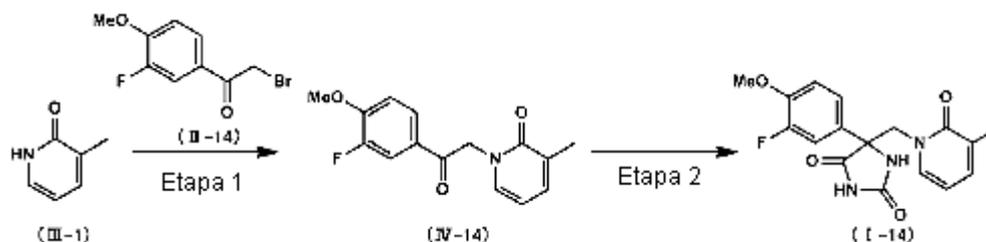
El compuesto (1-13) (cantidad 38 mg, rendimiento 26%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir del compuesto (IV-13) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-12).

30 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 3,37 (3H, s), 4,45 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 4,58 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 5,21 (2H, s), 6,11 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz), 7,07 (2H, td,  $J = 2,5, 8,7$  Hz), 7,22-7,31 (2H, m), 7,54 (2H, td,  $J = 2,5, 8,7$  Hz), 8,52 (1H, s), 10,81 (1H, s).

MS (ESI-FTMS)  $m/z$  358  $[M + H]^+$ .

**Ejemplo de trabajo 14****Producción de 5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-14)**

[Fórmula 26]

**5 Etapa 1**

El compuesto (IV-14) (cantidad 239 mg, rendimiento 75%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y un compuesto de 2-bromo-3'-fluoro-4'-metoxiacetofenona (1-14) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-5).

**Etapa 2**

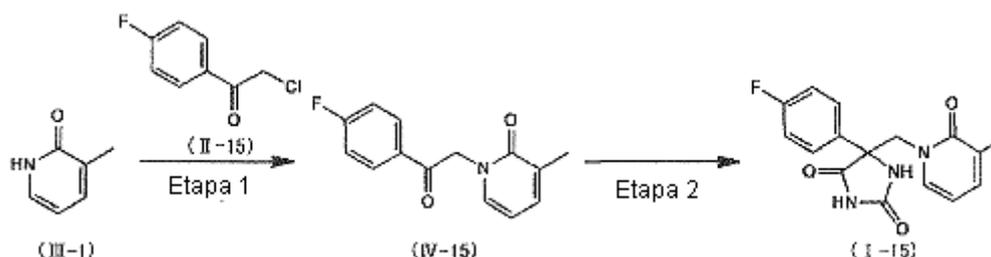
10 Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 950  $\mu$ L) a una suspensión de este compuesto (IV-14) (237 mg, 0,86 mmoles), cianuro de potasio (67 mg, 1,03 mmoles) y carbonato de amonio (331 mg, 3,44 mmoles) en etanol (950  $\mu$ L). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 64 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y a continuación el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (II-14) (cantidad 98 mg, rendimiento 33%) en forma de un sólido de color amarillo. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,49 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,57 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,18-7,31 (4H, m), 7,41 (1H, dd, J = 1,8, 8,2 Hz), 8,63 (1H, s), 10,91 (1H, s).

20 MS (ESI-FTMS) m/z 346 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 15****Producción de 5-(4-fluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-15)**

[Fórmula 27]



25 **Etapa 1**

Se añadieron carbonato de potasio (3,1 g, 22,6 mmoles) y cloruro de 4'-fluorofenacilo (II-15) (3,0 g, 17,4 mmoles) a una solución del compuesto (III-1) (2,1 g, 19,1 mmoles) en acetona (30 mL), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 19 horas. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y a continuación el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IV-15) (cantidad 2,6 g, rendimiento 61%).

30

**Etapa 2**

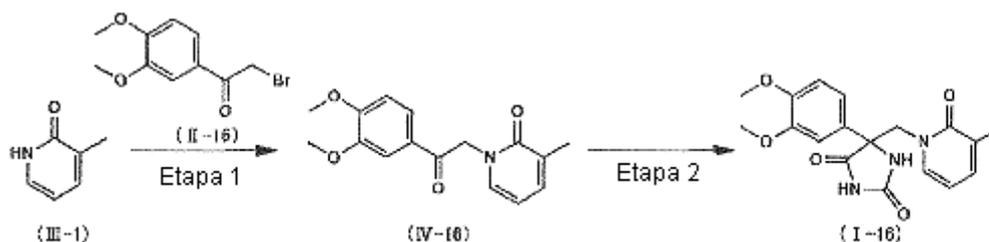
5 Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 0,8 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-15) (200 mg, 0,82 mmoles), cianuro de potasio (64 mg, 0,98 mmoles) y carbonato de amonio (313 mg, 3,26 mmoles) en etanol (0,8 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 64 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto (1-15) (cantidad 178 mg, rendimiento 69%) en forma de un sólido incoloro. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 4,45 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,23-7,31 (4H, m), 7,64-7,71 (2H, m), 8,62 (1H, s), 10,89 (1H, s).

10 MS (ESI-FTMS) m/z 316 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 16****Producción de 5-(3,4-dimetoxifenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-16)**

[Fórmula 28]

**15 Etapa 1**

El compuesto (I-16) (cantidad 231 mg, rendimiento 73%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro a partir del compuesto (III-1) y 2-bromo-1-(3,4-dimetoxifenil)etanona (II-16) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (III-1)

**Etapa 2**

20 Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 0,8 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-16) (230 mg, 0,80 mmoles), cianuro de potasio (83 mg, 0,98 mmoles) y carbonato de amonio (308 mg, 3,20 mmoles) en etanol (0,8 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 65 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió metanol y el sólido precipitado se eliminó por filtración. El disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se disolvió en una pequeña cantidad de cloroformo.

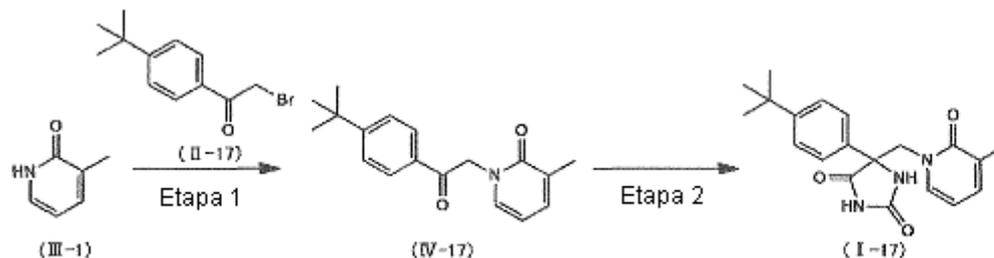
25 Se añadió hexano, el sólido precipitado se filtró, y el sólido filtrado se lavó a continuación con cloroformo para obtener el compuesto (1-16) (cantidad 46 mg, rendimiento 16%) en forma de un sólido incoloro.

RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,48 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,54 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J = 6,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,19-7,32 (3H, m), 8,55 (1H, s), 10,80 (1H, s).

30 MS (ESI-FTMS) m/z 358 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 17****Producción de 5-[4-(terc-butil)fenil]-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-17)**

[Fórmula 29]

**5 Etapa 1**

Se añadieron carbonato de potasio (950 mg, 6,9 mmoles) y cloruro de 4'-terc-butilfenacilo (11-17) (300 mg, 2,7 mmoles) a una solución del compuesto (III-1) (330 mg, 3,0 mmoles) en dimetilo sulfóxido (5,5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, la solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IV-17) (cantidad 723 mg, rendimiento 93%).

**Etapa 2**

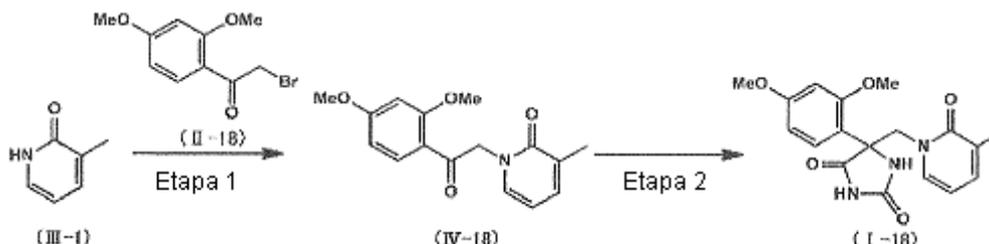
Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 1,1 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-17) (300 mg, 1,1 mmoles), cianuro de potasio (83 mg, 1,3 mmoles) y carbonato de amonio (407 mg, 4,2 mmoles) en etanol (1,1 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 64 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con cloroformo para obtener el compuesto (I-17) (cantidad 301 mg, rendimiento 80%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,28 (9H, s), 2,00 (3H, s), 4,45 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,45 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,52 (1H, s), 10,79 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 354 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 18****Producción de 5-(2,4-dimetoxifenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-18)**

[Fórmula 30]



El compuesto (IV-18) (cantidad 594 mg, rendimiento 90%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y bromuro de 2',4'-dimetoxifenacilo (II-18) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV- 11).

**Etapa 2**

Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 1,0 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-18) (300 mg, 1,0 mmoles), cianuro de potasio (82 mg, 1,3 mmoles) y carbonato de amonio (401 mg, 4,2 mmoles) en etanol (1,0 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 64,25 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió metanol al residuo, y el sólido precipitado se eliminó por filtración. El

disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó después por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (1-18) (cantidad 285 mg, rendimiento 76%).

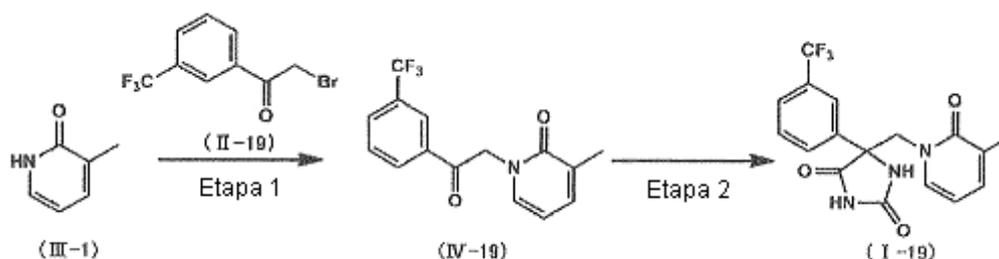
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,36 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,86 (1H, d, J = 13,3 Hz), 6,11 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 2,3, 8,7 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,21 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,28 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1H, s), 10,68 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 358 [M + H] $^+$ .

### Ejemplo de trabajo 19

#### Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-[3-trifluorometil]fenil]imidazolidino-2,4-diona (I-19)

[Fórmula 31]



10

#### Etapa 1

El compuesto (IV-19) (cantidad 355 mg, rendimiento 64%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y bromuro de 3'-(trifluorometil)fenacilo (II-19) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-3).

#### Etapa 2

15 El compuesto (1-19) (cantidad 207 mg, rendimiento 56%) se obtuvo a partir de este compuesto (IV-19) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-18). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

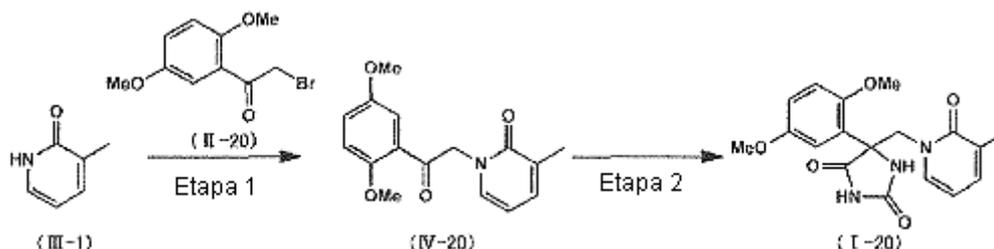
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,97 (3H, s), 4,50 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,67 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,29 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,69 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,92-8,02 (2H, m), 8,76 (1H, s), 11,00 (1H, s).

20 MS (ESI-FTMS) m/z 366 [M + H] $^+$ .

### Ejemplo de trabajo 20

#### Producción de 5-(2,5-dimetoxifenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-20)

[Fórmula 32]



25 **Etapa 1**

El compuesto (IV-20) (cantidad 595 mg, rendimiento 72%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y bromuro de 2',5'-dimetoxifenacilo (II-20) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-3).

#### Etapa 2

30 El compuesto (I-20) (cantidad 170 mg, rendimiento 46%) se obtuvo a partir de este compuesto (IV-20) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-18). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

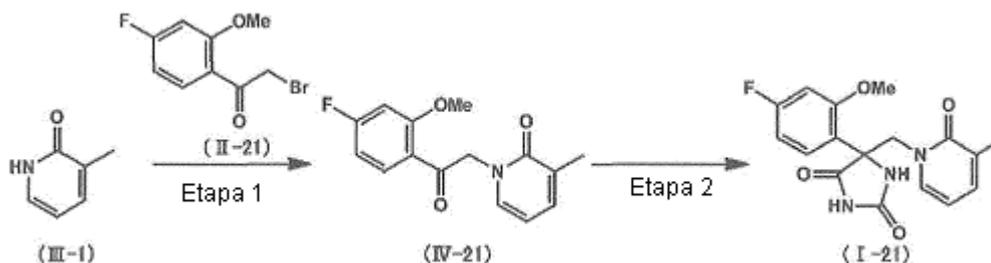
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,43 (1H, d,  $J = 13,3$  Hz), 4,84 (1H, d,  $J = 13,3$  Hz), 6,11 (1H, t,  $J = 6,7$  Hz), 6,97 (1H, dd,  $J = 3,0, 9,0$  Hz), 7,05 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,09 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,23 (1H, d,  $J = 6,9$  Hz), 7,29 (1H, d,  $J = 6,9$  Hz), 7,73 (1H, s), 10,74 (1H, s).

MS (ESI-FTMS)  $m/z$  358  $[M + H]^+$ .

## 5 Ejemplo de trabajo 21

### Producción de 5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-21)

[Fórmula 33]



#### Etapa 1

- 10 El compuesto (IV-21) (cantidad 192 mg, rendimiento 60%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro a partir del compuesto (III-1) y bromuro de 4'-fluoro-2'-metoxifenacilo (II-21) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-3).

#### Etapa 2

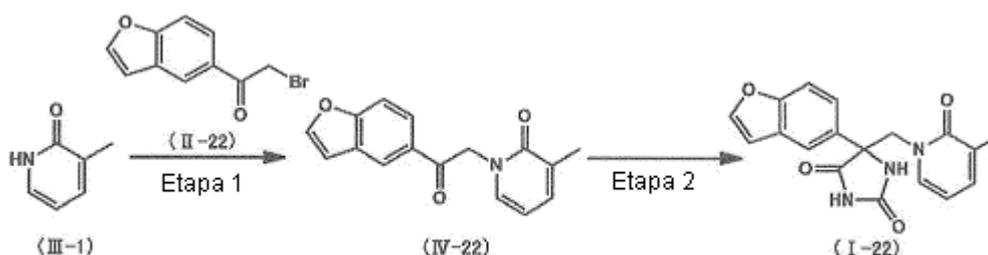
- 15 Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 0,7 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-21) (192 mg, 0,70 mmoles), cianuro de potasio (55 mg, 0,84 mmoles) y carbonato de amonio (288 mg, 2,80 mmoles) en etanol (0,7 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 63 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y cloroformo para obtener el compuesto (I-21) (cantidad 176 mg, rendimiento 73%) en forma de un sólido incoloro. Las propiedades físicas se muestran a continuación.
- 20 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,41 (1H, d,  $J = 13,3$  Hz), 4,85 (1H, d,  $J = 13,3$  Hz), 6,11 (1H, t,  $J = 6,6$  Hz), 6,83 (1H, dt,  $J = 2,7, 8,5$  Hz), 7,04 (1H, dd,  $J = 2,7, 11,0$  Hz), 7,22 (1H, dd,  $J = 1,4, 6,9$  Hz), 7,28 (1H, m), 7,54 (1H, dd,  $J = 6,4, 8,7$  Hz), 7,78 (1H, s), 10,76 (1H, s).

MS (ESI-FTMS)  $m/z$  346  $[M + H]^+$ .

## Ejemplo de trabajo 22

### 25 Producción de 5-(benzofuran-5-il)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-22)

[Fórmula 34]



#### Etapa 1

- 30 El compuesto (IV-22) (cantidad 224 mg, rendimiento 70%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro a partir del compuesto (III-1) y 5'-(2-bromoacetil)benzofurano (II-22) basándose en el mismo método de producción que para el

compuesto (IV-3).

### Etapa 2

5 El compuesto (I-22) (cantidad 219 mg, rendimiento 77%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro a partir de este compuesto (IV-22) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-15). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

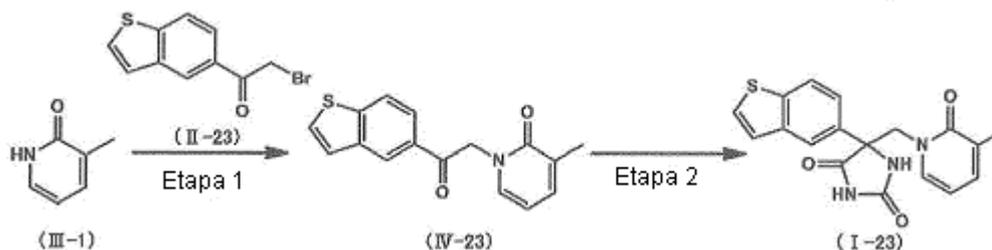
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 4,51 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,68 (1H, d, J = 13,3 Hz), 6,11 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 0,9, 2,3 Hz), 7,23-7,32 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 2,3, 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,94 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,62 (1H, s), 10,85 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 338 [M + H] $^+$ .

### 10 Ejemplo de trabajo 23

#### Producción de 5-(benzo[b]tiofen-5-il)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-23)

[Fórmula 35]



### Etapa 1

15 El compuesto (IV-23) (cantidad 241 mg, rendimiento 76%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro a partir del compuesto (III-1) y 1-(1-benzotiofen-5-il)-2-bromo-1-etanona (II-23) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-2).

### Etapa 2

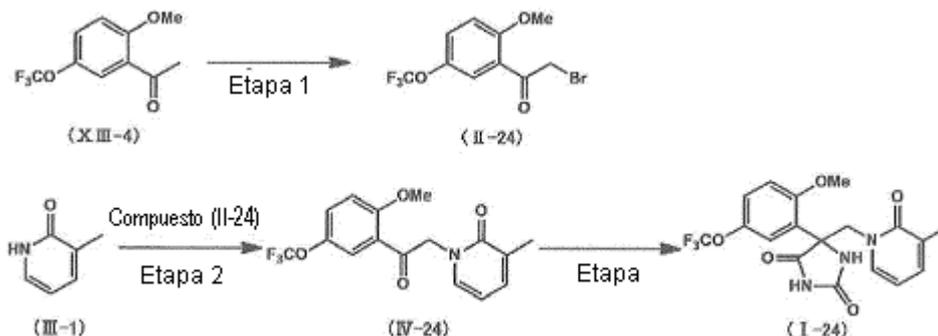
20 El compuesto (I-23) (cantidad 262 mg, rendimiento 64%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir de este compuesto (IV-23) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-15). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 4,54 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,72 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,29 (2H, dd, J = 0,9, 6,9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 1,8, 8,7 Hz), 7,83 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,69 (1H, s), 10,86 (1H, s).

25 MS (ESI-FTMS) m/z 354 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 24****Producción de 5-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-24)**

[Fórmula 36]



5

**Etapa 1**

El compuesto (II-24) (cantidad 820 mg, rendimiento 93%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro a partir de 2'-metoxi-5'-(trifluorometoxi)acetofenona (XIII-4) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (II-13).

10 **Etapa 2**

El compuesto (IV-24) (cantidad 102 mg, rendimiento 33%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y el compuesto (II-24) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-3).

**Etapa 3**

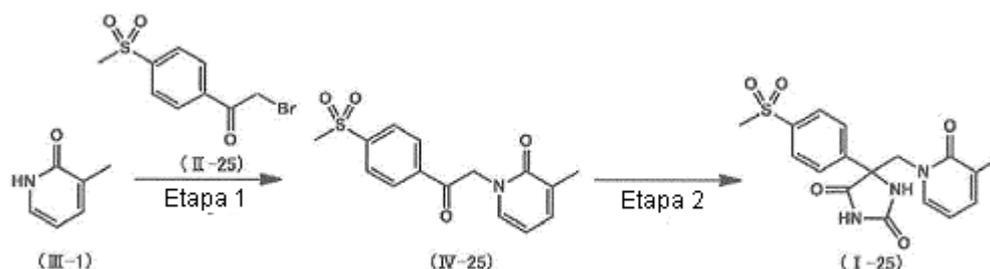
15 Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 0,3 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-24) (102 mg, 0,30 mmoles), cianuro de potasio (23 mg, 0,36 mmoles) y carbonato de amonio (115 mg, 1,20 mmoles) en etanol (0,3 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 64 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y a continuación se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (I-24) (cantidad 45 mg, rendimiento 37%) en forma de un sólido incoloro. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

20 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,98 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,46 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,82 (1H, d, J = 13,3 Hz), 6,12 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,19-7,32 (3H, m), 7,45 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,90 (1H, s), 10,85 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 412 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de trabajo 25****Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-[4-(metilsulfonil)fenil]imidazolidino-2,4-diona (I-25)**

25 [Fórmula 37]

**Etapa 1**

El compuesto (IV-25) (cantidad 175 mg, rendimiento 21%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y el bromuro de 4'-(metilsulfonil)fenacilo (II-25) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-3).

**Etapa 2**

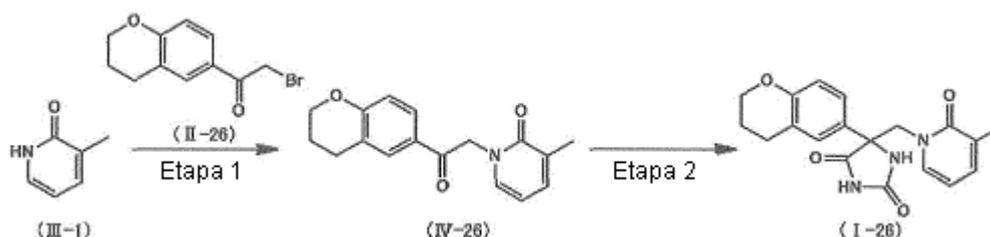
El compuesto (I-25) (cantidad 86 mg, rendimiento 63%) se obtuvo a partir de este compuesto (IV-25) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-17). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 3,24 (3H, s), 4,48 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,72 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,14 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,26-7,34 (2H, m), 7,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,72 (1H, s), 10,99 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 376 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 26****Producción de 5-(croman-6-il)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-26)**

[Fórmula 38]



10

**Etapa 1**

El compuesto (IV-26) (cantidad 256 mg, rendimiento 99%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y 2-cloro-1-croman-6-il-etanona (II-26) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-15).

**Etapa 2**

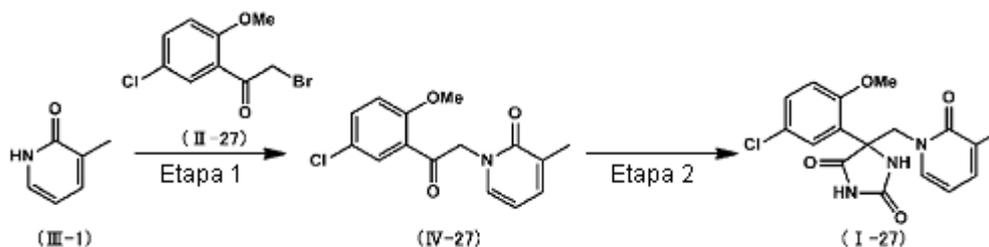
15 El compuesto (I-26) (cantidad 81 mg, rendimiento 25%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro a partir de este compuesto (IV-26) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-21). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

20 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,88-1,95 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,70-2,82 (2H, m), 4,06-4,20 (2H, m), 4,42 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,54 (1H, d, J = 13,3 Hz), 6,11 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,22-7,34 (4H, m), 8,43 (1H, s), 10,75 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 354 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 27****Producción de 5-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-27)**

[Fórmula 39]



25

**Etapa 1**

El compuesto (IV-27) (cantidad 228 mg, rendimiento 72%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y 2-bromo-5'-cloro-2'-metoxiacetofenona (II-27) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-13).

30

**Etapla 2**

El compuesto (I-27) (cantidad 61 mg, rendimiento 23%) se obtuvo en forma de un sólido de color beige a partir de este compuesto (IV-27) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-17). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

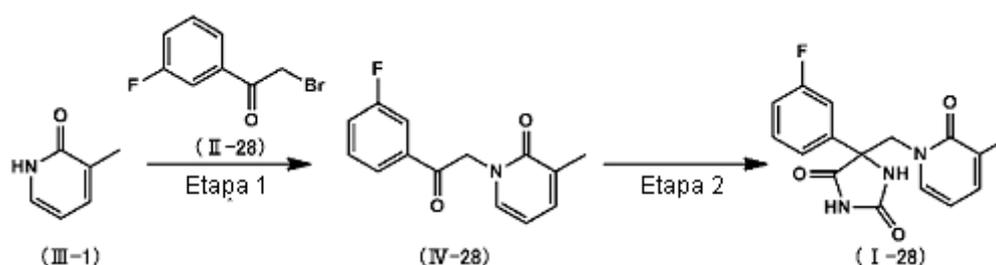
- 5 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,82 (1H, d, J = 13,2 Hz), 6,12 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 2,3, 8,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,83 (1H, s br), 10,82 (1H, br).

MS (ESI-FTMS) m/z 362, 364 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 28**

- 10 **Producción de 5-(3-fluorofenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-28)**

[Fórmula 40]

**Etapla 1**

- 15 El compuesto (IV-28) (cantidad 195 mg, rendimiento 46%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y bromuro de 3'-fluorofenacilo (II-28) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-3).

**Etapla 2**

- 20 Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 0,9 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-28) (195 mg, 0,80 mmoles), cianuro de potasio (78 mg, 1,19 mmoles) y carbonato de amonio (306 mg, 3,18 mmoles) en etanol (0,9 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 64 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se eliminó a presión reducida. A continuación, se añadió acetato de etilo-hexano (2:1), y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto (I-28) (cantidad 140 mg, rendimiento 56%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

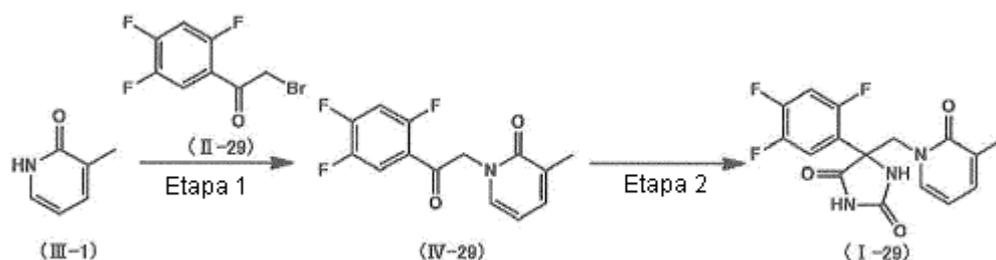
- 25 RMN- $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 4,47 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,62 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,12 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,20-7,31 (3H, m), 7,44-7,53 (3H, m), 8,63 (1H, s), 10,93 (1H, s br).

MS (ESI-FTMS) m/z 316 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 29**

- Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-(2,4,5-trifluorofenil)imidazolidino-2,4-diona (I-29)**

[Fórmula 41]



**Etapa 1**

El compuesto (IV-29) (cantidad 130 mg, rendimiento 25%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y bromuro de 2',4',5'-trifluorofenacilo (II-29) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-15).

**Etapa 2**

- 5 Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 0,8 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-29) (140 mg, 0,50 mmoles), cianuro de potasio (49 mg, 0,75 mmoles) y carbonato de amonio (192 mg, 2,00 mmoles) en etanol (0,8 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 64 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (I-29) (cantidad de 56 mg, rendimiento 32%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

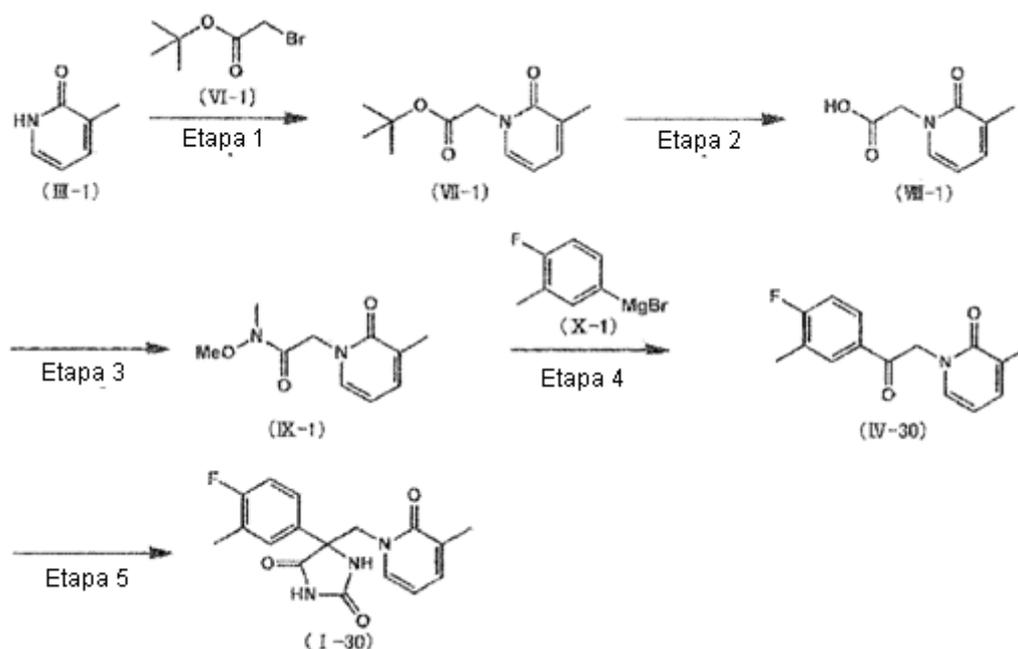
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 4,20 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,09 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,12 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,04 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,60 (1H, m).

MS (ESI-FTMS) m/z 352 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de trabajo 30**

- 15 **Producción de 5-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-30)**

[Fórmula 42]

**Etapa 1**

- 20 Se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (VI-1) (4,81 mL, 32,99 mmoles) a una suspensión del compuesto (III-1) (3 g, 27,49 mmoles) y carbonato de potasio (9,50 g, 68,73 mmoles) en dimetilsulfóxido (27,5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 3,25 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto (VII-1) (cantidad 5,76 g, rendimiento 94%).

**Etapa 2**

Se añadió ácido trifluoroacético (26 mL) a una solución de este compuesto (VII-1) (5,76 g, 25,8 mmoles) en cloroformo (26 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto (VIII-1) (cantidad 4,52 g, rendimiento 99%).

**Etapa 3**

- 30 El Compuesto (VIII-1) (4,31 g, 25,8 mmoles), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (3,02 g, 30,96 mmoles), N-

metilmorfolina (8,51 mL, 77,40 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (4,77 g, 30,96 mmoles) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (25,8 mL). A continuación se añadió hidrocloreuro de carbodiimida soluble en agua (5,94 g, 30,96 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 194,25 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IX-1) (cantidad 4,63 g, rendimiento 85%) en forma de un sólido blanco.

#### Etapa 4

Se añadió bromuro de 4-fluoro-3-metilfenilmagnesio (X-1) en 1,0 moles/L de solución de tetrahidrofurano (1,1 mL, 1,1 mmoles) gota a gota a una solución (10 mL) enfriada a -78°C del compuesto (IX-1) en tetrahidrofurano, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C. A la solución de reacción se le añadieron 2 moles/L de ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IV-30) (cantidad 90 mg, rendimiento 34%) en forma de una sustancia oleosa incolora.

#### Etapa 5

El compuesto (I-30) (cantidad 30 mg, rendimiento 26%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro a partir de este compuesto (IV-30) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-17).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,29 (3H, d, J = 1,4 Hz), 4,22 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,82 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,10 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,02 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,14 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,42-7,50 (2H, m), 8,77 (1H, s br).

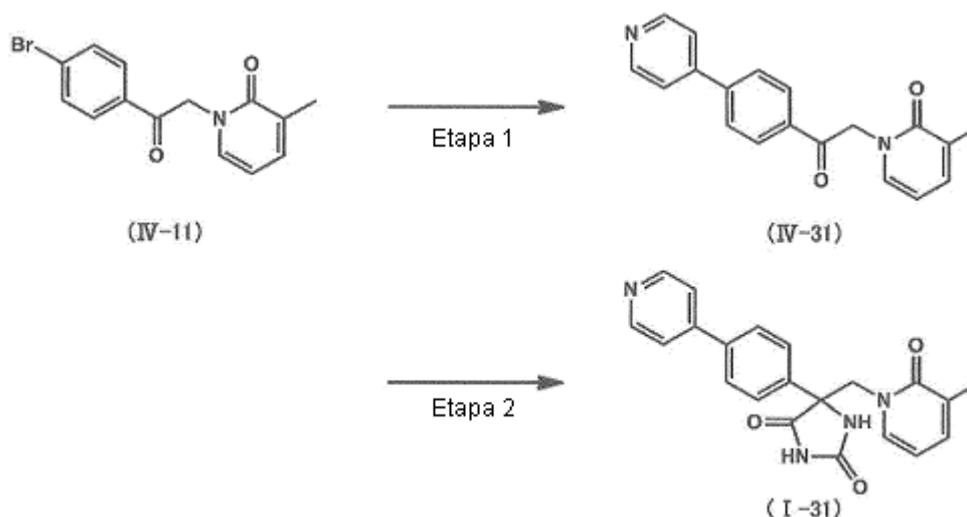
MS (ESI-FTMS) m/z 330 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de trabajo 31

##### Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-[4-(piridin-4-il)fenil]imidazolidino-2,4-diona (I-31)

[Fórmula 43]

25



#### Etapa 1

Una solución de compuesto (IV-11) (400 mg, 1,32 mmoles), sal sódica de triolborato de (4-piridina) cíclica (320 mg, 1,44 mmoles) y trifenilfosfina (34 mg, 0,13 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6,5 mL) se desgasificó. A continuación, en una atmósfera de argón, se añadieron acetato de paladio (15 mg, 0,065 mmoles) y yoduro de cobre (50 mg, 0,26 mmoles) y la mezcla resultante se calentó durante 15,5 horas a 90°C. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (IV-31) (cantidad de 109 mg, rendimiento 22%).

**Etapla 2**

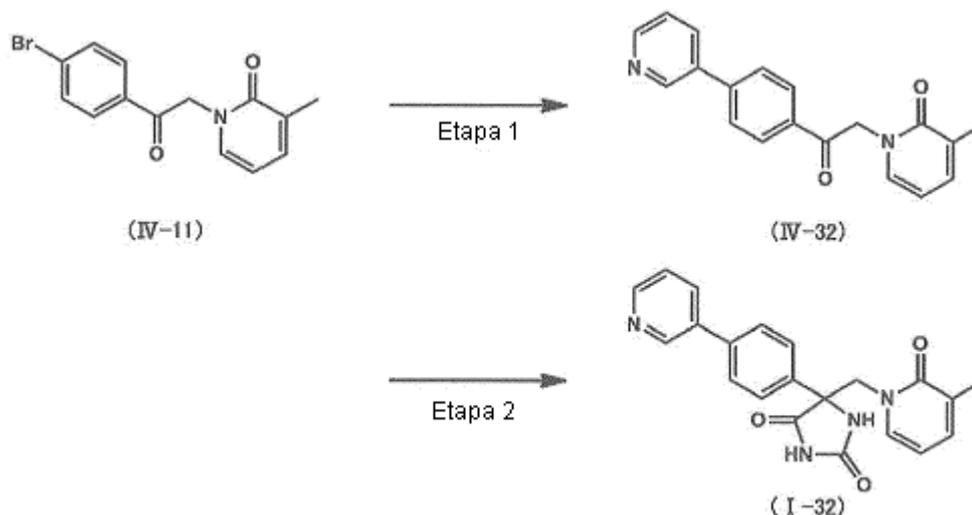
Se cargó un autoclave con este compuesto (IV-31) (90 mg, 0,30 mmoles), cianuro de potasio (23 mg, 0,36 mmoles), carbonato de amonio (114 mg, 1,18 mmoles), etanol (0,3 mL) y agua amoniacal saturada (0,3 mL). El autoclave se selló y la mezcla se agitó durante 63,75 horas a 100°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto resultante se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de sílice para obtener el compuesto (I-31) (cantidad 42 mg, rendimiento 38%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 4,51 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,68 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,14 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,27-7,32 (2H, m), 7,75 (2H, dd, J = 1,8, 4,6 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,66 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,69 (1H, s), 10,91 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z: 375 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 32****Producción de 5-[[3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]-5-[4-(piridin-3-il)fenil]imidazolidino-2,4-diona (I-32)**

[Fórmula 44]

**15 Etapa 1**

Una suspensión del compuesto (IV-11) (500 mg, 1,63 mmoles), ácido 3-piridinilborónico (221 mg, 1,80 mmoles) y fosfato tripotásico (555 mg, 2,61 mmoles) en 1,4-dioxano (3,3 mL) se desgasificó. A continuación, en una atmósfera de argón, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (94 mg, 0,082 mmoles) y la mezcla resultante se calentó durante 22,5 horas a 90°C. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (IV-32) (cantidad 232 mg, rendimiento 47%).

Se cargó un autoclave con este compuesto (IV-32) (196 mg, 0,64 mmoles), cianuro de potasio (50 mg, 0,77 mmoles), carbonato de amonio (248 mg, 2,58 mmoles), etanol (0,64 mL) y agua amoniacal saturada (0,64 mL). El autoclave se selló y la mezcla se agitó durante 66 horas a 100°C. Se añadió agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto (I-32) (cantidad 184 mg, rendimiento 76%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,01 (3H, s), 4,52 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,68 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,14 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,29 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,11 (1H, td, J = 2,3, 8,2 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 1,4, 4,6 Hz), 8,66 (1H, s), 8,93 (1H, d, J = 1,8 Hz), 10,89 (1H, s).

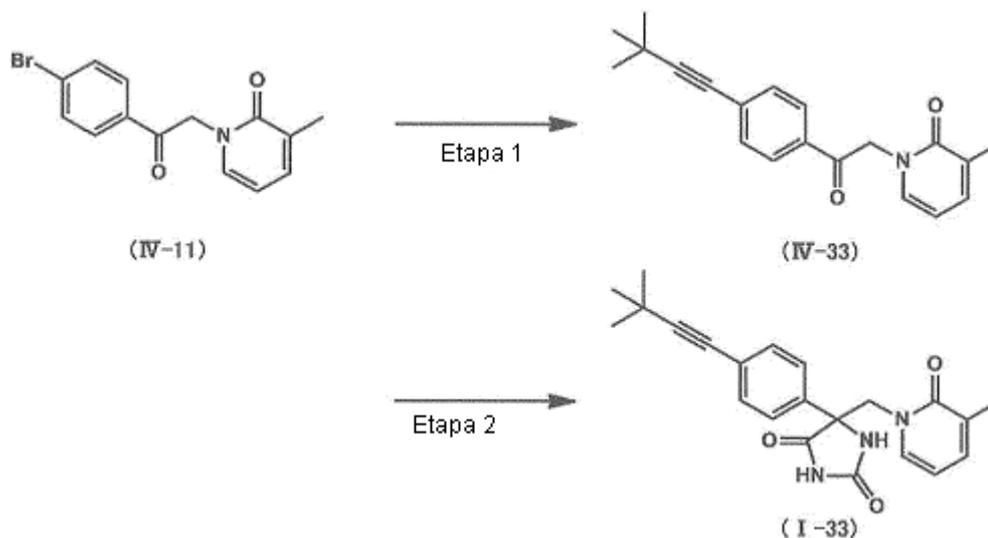
MS (ESI-FTMS) m/z: 375 [M + H] $^+$ .

## Ejemplo de trabajo 33

## Producción de 5-[4-(3,3-dimetilbut-1-ino-1-il)fenil]-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-33)

[Fórmula 45]

5



## Etapa 1

Una solución de compuesto (IV-11) (500 mg, 1,63 mmoles), 3,3-dimetilbut-1-ino (222  $\mu$ L, 1,80 mmoles) y trietilamina (250  $\mu$ L, 1,80 mmoles) en tetrahidrofurano (3,3 mL) se desgasificó. A continuación, en una atmósfera de argón, se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (94 mg, 0,082 mmoles) y yoduro de cobre (31 mg, 0,16 mmoles), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 22,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (IV-33) (cantidad 531 mg, rendimiento cuantitativo).

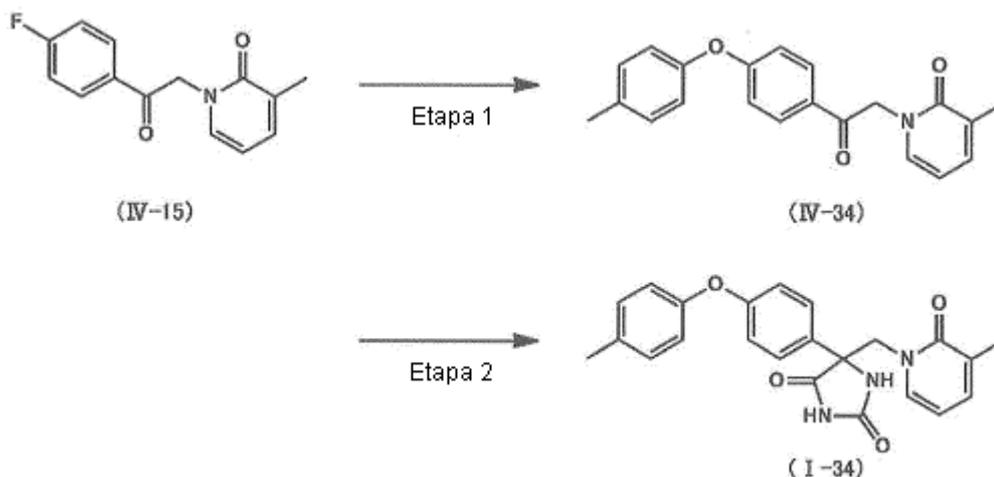
El compuesto (I-33) (cantidad 270 mg, rendimiento 73%) se obtuvo a partir del compuesto (IV-33) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-32). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,29 (9H, s), 1,99 (3H, s), 4,44 (1H, d,  $J = 13,3$  Hz), 4,62 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 6,11 (1H, t,  $J = 6,9$  Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,41 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,59 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 8,58 (1H, s), 10,88 (1H, s).

MS (ESI-FTMS)  $m/z$ : 378  $[M + H]^+$ .

**Ejemplo de trabajo 34****Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-[4-(p-toliloxi)fenil]imidazolidino-2,4-diona (I-34)**

[Fórmula 46]

**5 Etapa 1**

Una suspensión del compuesto (IV-15) (150 mg, 0,61 mmoles), 4-metilfenol (66 mg, 0,61 mmoles) y carbonato de potasio (127 mg, 0,92 mmoles) en N,N-dimetilacetamida se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IV-34) (cantidad 122 mg, rendimiento 60%).

**Etapa 2**

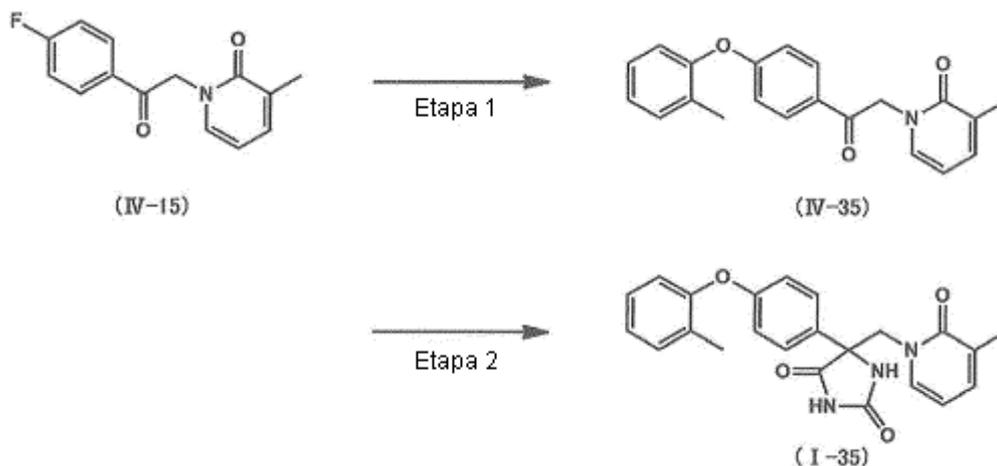
Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 0,35 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-34) (122 mg, 0,37 mmoles), cianuro de potasio (29 mg, 0,44 mmoles) y carbonato de amonio (141 mg, 1,46 mmoles) en etanol (0,35 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 63 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió metanol y el sólido precipitado se eliminó mediante filtración por succión. El disolvente del producto filtrado se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (I-34) (cantidad de 56 mg, rendimiento del 38%) en forma de un sólido incoloro. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

20 RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 2,30 (3H, s), 4,45 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,60 (1H, d, J = 13,3 Hz), 6,12 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,93 (2H, td, J = 2,5, 8,2 Hz), 7,01 (2H, td, J = 2,5, 8,7 Hz), 7,17-7,32 (4H, m), 7,60 (2H, td, J = 2,5, 9,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,4 Hz), 10,85 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 404 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 35****Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-[4-(o-toliloxi)fenil]imidazolidino-2,4-diona (I-35)**

[Fórmula 47]

**5 Etapa 1**

El compuesto (IV-35) (cantidad 188 mg, rendimiento 92%) se obtuvo en forma de una sustancia oleosa de color verde a partir del compuesto (IV-15) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-34).

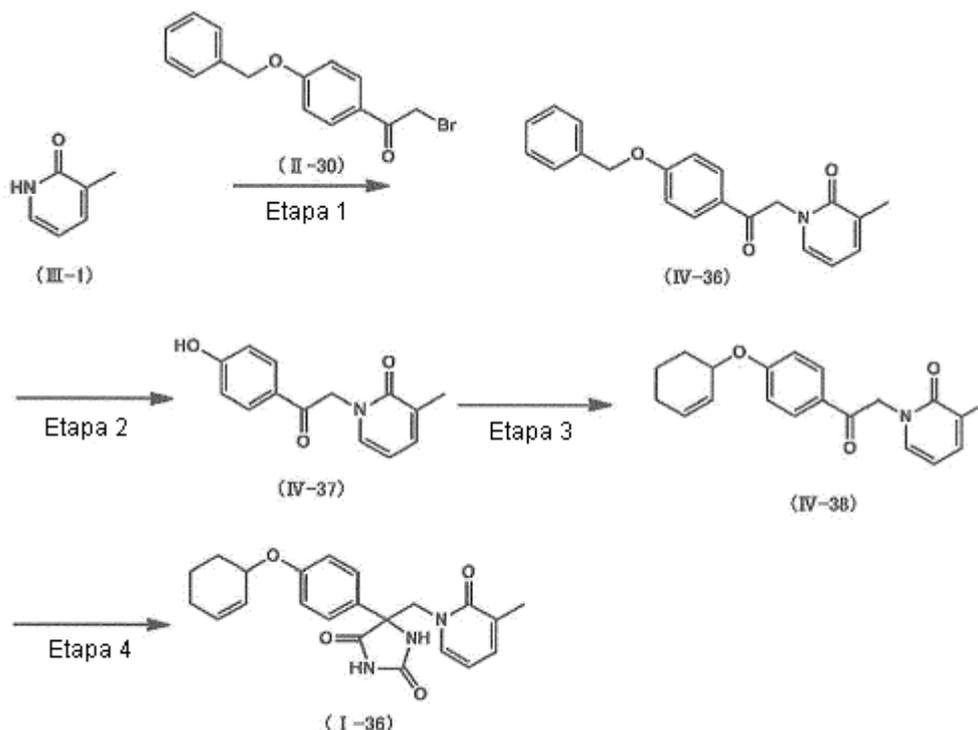
Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 0,6 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-35) (188 mg, 0,56 mmoles), cianuro de potasio (44 mg, 0,68 mmoles) y carbonato de amonio (217 mg, 2,27 mmoles) en etanol (0,6 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 63 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (I-35) (cantidad 101 mg, rendimiento 45%) en forma de un sólido incoloro. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 2,16 (3H, s), 4,45 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,60 (1H, d, J = 13,3 Hz), 6,11 (1H, t, J = 6,4 Hz), 6,89-6,95 (3H, m), 7,14 (1H, dt, J = 1,4, 7,2 Hz), 7,20-7,36 (4H, m), 7,59 (2H, td, J = 2,5, 8,7 Hz), 8,55 (1H, s), 10,84 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 404 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 36****Producción de 5-[4-(ciclohex-2-en-1-iloxi)fenil]-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-36)**

[Fórmula 48]



5

**Etapa 1**

Se añadieron carbonato de cesio (2,2 g, 6,9 mmoles) y 1-[4-(benciloxi)fenil]-2-bromoetanol (II-30) (2,0 g, 6,6 mmoles) a una solución del compuesto (III-1) (681 mg, 6,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua enfriando con hielo. El sólido precipitado se recogió por filtración, y el producto resultante se lavó con agua para obtener el compuesto (IV-36) (cantidad 1,9 g, rendimiento 89%).

10

**Etapa 2**

Se añadió ácido trifluoroacético (10 mL) a una solución de este compuesto (IV-36) (1,3 g, 3,9 mmoles) en cloroformo (10 mL), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de dejar enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con hexano para obtener el compuesto (IV-37) (cantidad 813 mg, rendimiento 86%).

15

**Etapa 3**

Se añadió 3-bromociclohexeno (50  $\mu$ L, 0,43 mmoles) a una suspensión de este compuesto (IV-37) (100 mg, 0,41 mmoles) y carbonato de potasio (85 mg, 0,62 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5,0 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 23 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IV-38) (cantidad 115 mg, rendimiento 86%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

20

**Etapa 4**

El compuesto (I-36) (cantidad 77 mg, rendimiento 52%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro a partir del compuesto (IV-38) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-34). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

25

RMN- $^1$ H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,47-1,81 (3H, m), 1,85-2,16 (6H, m), 4,44 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,53 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,89

(1H, m), 5,79 (1H, m), 5,92 (1H, m), 6,11 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,96-7,03 (2H, m), 7,17-7,32 (2H, m), 7,48-7,56 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 1,4 Hz), 10,79 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 394 [M + H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de trabajo 37

#### 5 Producción de 5-[4-(ciclohexiloxi)fenil]-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-37)

[Fórmula 49]



#### Etapa 1

10 A una solución del compuesto (I-36) (50 mg, 0,13 mmoles) en metanol (2,0 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (20 mg), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la almohadilla se lavó con metanol. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (I-37) (cantidad 36 mg, rendimiento 72%) en forma de un sólido incoloro. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

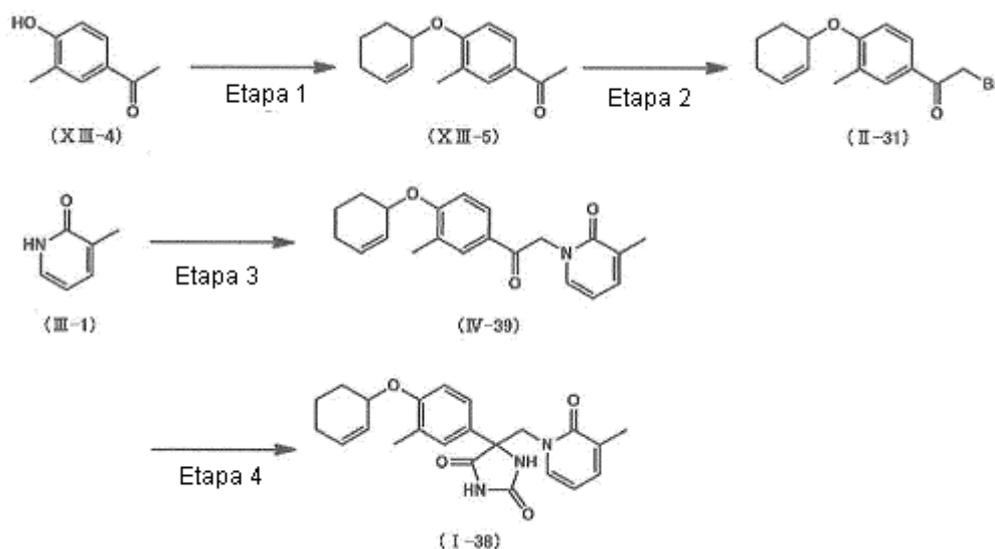
15 RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,20-1,46 (5H, m), 1,48-1,58 (1H, m), 1,66-1,76 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 1,99 (3H, s), 4,32-4,40 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,56 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20-7,33 (2H, m), 7,50 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,50 (1H, s), 10,78 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 396 [M + H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de trabajo 38

#### 20 Producción de 5-[4-(ciclohex-2-en-1-iloxy)-1-metilfenil]-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-38)

[Fórmula 50]



**Etapa 1**

5 A una solución de 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanona (XIII-4) (1,2 g, 8,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se le añadió hidruro sódico al 60% (384 mg, 9,6 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió 3-bromociclohexeno (1,5 g, 9,6 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua helada para detener la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (XIII-5) (cantidad 1,71 g, rendimiento 88%).

**Etapa 2**

10 Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (1,7 g, 4,0 mmoles) a una solución del compuesto (XIII-5) (1,0 g, 4,1 mmoles) en tetrahidrofurano (40 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y a continuación se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de dejar enfriar, el sólido precipitado se recogió por filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó para obtener un compuesto bruto (II-31) (cantidad 1,2 g).

**Etapa 3**

15 Se añadieron carbonato de cesio (1,5 g, 4,1 mmoles) y el compuesto bruto (II-31) (1,2 g) a una solución del compuesto (III-1) (407 mg, 3,7 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7,5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IV-39) (cantidad 449 mg, dos etapas, rendimiento acumulado 33%).

20

**Etapa 4**

25 Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 1,5 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-39) (449 mg, 1,3 mmoles), cianuro de potasio (130 mg, 2,0 mmoles) y carbonato de amonio (511 mg, 5,3 mmoles) en etanol (1,5 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó a 100°C. Después de dejar enfriar, se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a continuación con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto (I-38) (cantidad 410 mg, rendimiento 76%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,58-1,97 (4H, m), 2,08-2,18 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,23 (3H, s), 4,20 (1H, d, J = 13,7Hz), 4,78 (1H, m), 4,85 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,85 (1H, m), 5,96 (1H, m), 6,09 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,93 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,34-7,41 (2H, m).

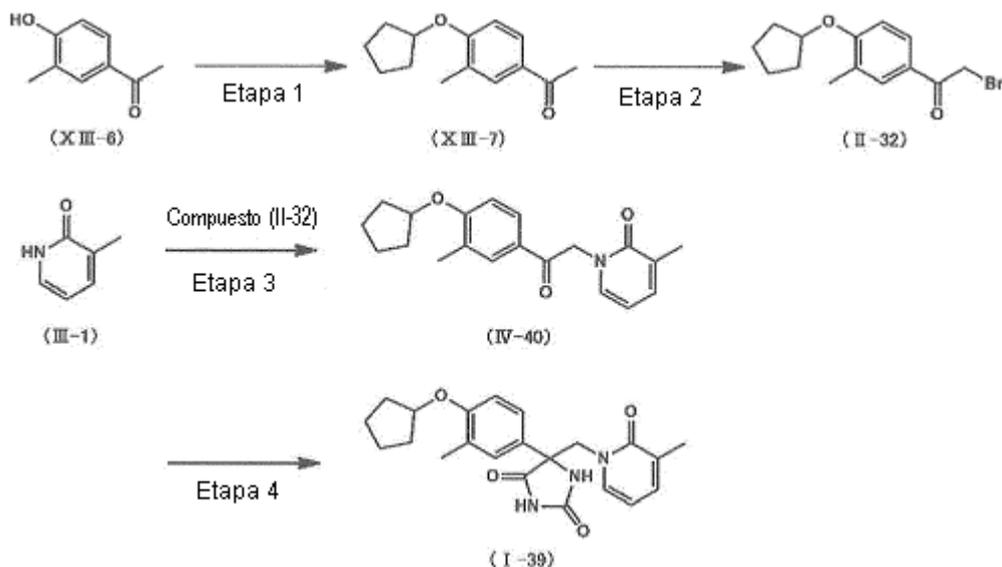
MS (ESI-FTMS) m/z 408 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo de trabajo 39

## Producción de 5-[4-(ciclopentiloxi)-3-metilfenil]-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-39)

[Fórmula 51]

5



## Etapa 1

10 A una solución del compuesto (XIII-6) (800 mg, 5,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8,0 mL) se le añadió hidruro de sodio al 60% (235 mg, 5,9 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de ciclopentilo (1,2 g, 5,9 mmoles), la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 60°C, y a continuación durante 4 horas a 80°C. Se añadió agua con hielo para detener la reacción, y la mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (XIII-7) (cantidad 635 mg, rendimiento 52%).

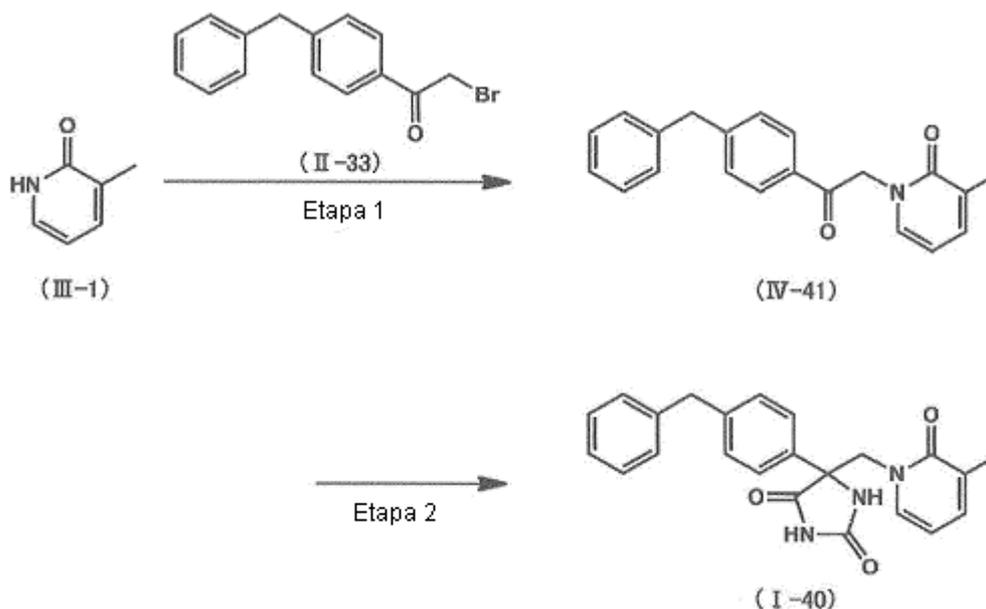
15 El compuesto (I-39) (cantidad 490 mg, tres etapas, rendimiento cumulativo 45%) se obtuvo a partir de este compuesto (XIII-7) en tres etapas basándose en el mismo método de producción (etapa 2 a etapa 4 del Ejemplo de trabajo 38) como para el compuesto (I-38) del Ejemplo de trabajo 38. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,57-1,94 (8H, m), 2,13 (3H, s), 2,19 (3H, s), 4,20 (1H, d, J = 13,7Hz), 4,77 (1H, m), 4,85 (1H, d), J = 13,7Hz), 6,08 (1H, t, J = 6,9Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,2Hz), 6,90 (1H, s br), 7,14 (1H, d, J = 6,9Hz), 7,20 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,34-7,36 (1H, m), 7,37 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 396 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de trabajo 40****Producción de 5-(4-bencilfenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-40)**

[Fórmula 52]

**5 Etapa 1**

Se añadieron carbonato de cesio (590 mg, 1,8 mmoles) y 1-(4-bencilfenil)-2-bromoetanona (II-33) (500 mg, 1,7 mmoles) a una solución del compuesto (III-1) (180 mg, 1,6 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5,0 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto (IV-41) (cantidad 475 mg, rendimiento 91%).

**Etapa 2**

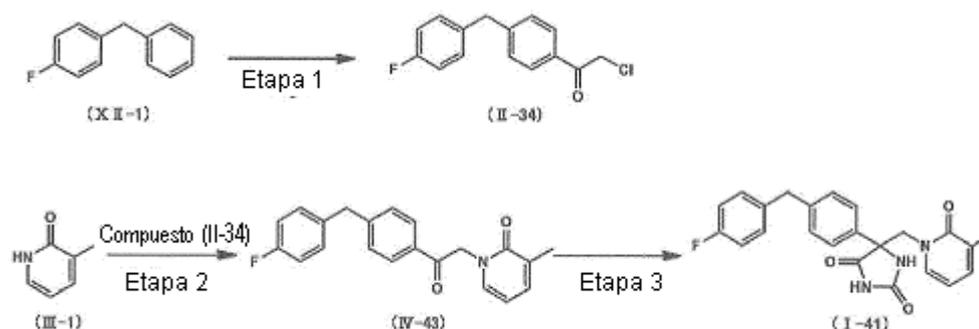
Se añadió una solución acuosa de amoníaco (28%, 1,5 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-41) (475 mg, 1,5 mmoles), cianuro de potasio (117 mg, 1,8 mmoles) y carbonato de amonio (575 mg, 6,0 mmoles) en etanol (1,5 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 64 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó a continuación con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó después a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (I-40) (cantidad 466 mg, rendimiento 80%) en forma de un sólido incoloro. Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,99 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,43 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,59 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,10 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,15-7,31 (9 H, m), 7,53 (2 H, d, J = 8,7 Hz), 8,52 (1 H, s), 10,81 (1 H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 388 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de trabajo 41****Producción de 5-[4-(4-fluorobencil)fenil]-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-41)**

[Fórmula 53]

**5 Etapa 1**

Enfriando con hielo, se añadieron cloruro de cloroacetilo (427  $\mu$ L, 5,4 mmoles) y cloruro de aluminio (716 mg, 5,4 mmoles) a una solución de 1-bencil-4-fluorobenceno (XII-1) (1,0 g, 5,4 mmoles) en dicloroetano (5,4 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Después de añadir agua a la solución de reacción y extraer con cloroformo, la mezcla se lavó sucesivamente con agua saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un compuesto bruto (II-34).

**Etapa 2**

El compuesto bruto (II-34) se disolvió en N,N-dimetilformamida (3,0 mL). Después de añadir carbonato de potasio (1,9 g, 13,4 mmoles), se añadió gota a gota una solución del compuesto (III-1) (586 mg, 5,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2,4 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó después a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IV-43) (cantidad de 1,5 g, dos etapas, rendimiento 84%).

**Etapa 3**

Se añadió agua (4,2 mL) a una suspensión de este compuesto (IV-43) (1,4 g, 4,2 mmoles), cianuro de potasio (326 mg, 5,0 mmoles) y carbonato de amonio (1,6 g, 16,7 mmoles) en etanol (4,2 mL). La mezcla resultante se selló y se agitó durante 16 horas a 100°C. Después de dejar enfriar, se añadió agua a la solución de reacción. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con cloroformo para obtener el compuesto (I-41) (cantidad 1,6 g, rendimiento 95%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1$ H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,44 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,60 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,10 (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,10 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,20-7,32 (6H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,51 (1H, s), 10,81 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z 406 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 42****Producción de 5-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-42)**

[Fórmula 54]



5

**Etapa 1**

Se añadió N,N-dimetilformamida (3,4 mL) al compuesto (I-3) (221 mg, 0,69 mmoles), cloruro de amonio (110 mg, 2,06 mmoles) y azida sódica (124 mg, 2,06 mmoles), y el resultante la mezcla se calentó y se agitó durante 1 hora a 80°C, y durante 12,5 horas a 110°C. Después de dejar enfriar la solución de reacción, se añadieron 2 moles/L de ácido clorhídrico y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se disolvió, y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (I-42) (cantidad 101 mg, rendimiento 40%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

10

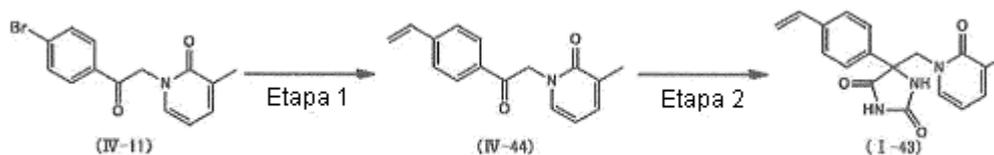
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 4,51 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,72 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,30 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,10 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,68 (1H, d, J = 1,4 Hz), 10,56 (1H, s).

15

MS (ESI-FTMS) m/z: 366 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 43****Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-(4-vinilfenil)imidazolidino-2,4-diona (I-43)**

[Fórmula 55]



20

**Etapa 1**

Una suspensión de compuesto (IV-11) (400 mg, 1,3 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (242 mg, 1,6 mmoles) y fosfato de tripotasio (695 mg, 3,3 mmoles) en 1,4-dioxano (6,5 mL) se desgasificó. A continuación, bajo una atmósfera de argón, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (76 mg, 0,066 mmoles) y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 90°C. Después de confirmar la finalización de la reacción por TLC, se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) para obtener el compuesto (IV-44) (cantidad 253 mg, rendimiento 76%).

25

**Etapa 2**

El compuesto (I-43) (cantidad 182 mg, rendimiento 59%) se obtuvo a partir del compuesto (IV-44) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-17). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

30

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 4,47 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,62 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,31 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,89 (1H, d, J = 17,9 Hz), 6,11 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 10,8, 17,7 Hz), 7,27 (2H, dd, J = 6,7, 11,7 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,58 (1H, s), 10,85 (1H, s).

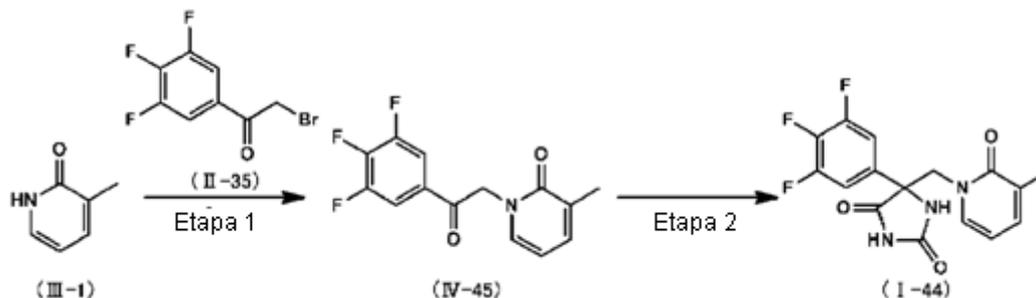
35

MS (ESI-FTMS) m/z 324 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de trabajo 44**

**Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-(3,4,5-trifluorofenil)imidazolidino-2,4-diona (I-44)**

[Fórmula 56]



**Etapa 1**

El compuesto (IV-45) (cantidad 189 mg, rendimiento 19%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y 2-bromo-3',4',5'-trifluoroacetofenona (II-35) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-3).

**Etapa 2**

10 El compuesto (I-44) (cantidad 158 mg, rendimiento 70%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del compuesto (IV-45) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-11).

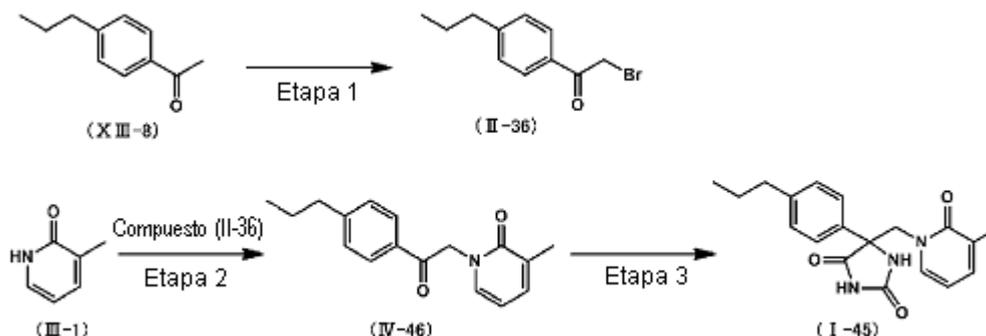
RMN-H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,98 (3H, s), 4,47 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,14 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,22-7,33 (2H, m), 7,48 - 7,65 (2H, m), 8,64 (1H, s br), 11,07 (1H, br).

MS (ESI-FTMS) m/z 352 [M + H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo de trabajo 45**

**Producción de 5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-(4-propilfenil)imidazolidino-2,4-diona (I-45)**

[Fórmula 57]



**Etapa 1**

20 El compuesto (II-36) (cantidad 743 mg, rendimiento > 99%) se obtuvo en forma de una sustancia oleosa incolora a partir de 4'-propilacetofenona (XIII-8) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (II-21).

**Etapa 2**

El compuesto (IV-46) (cantidad 294 mg, rendimiento 69%) se obtuvo a partir del compuesto (III-1) y el compuesto (II-36) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-4).

25 **Etapa 3**

El compuesto (I-45) (cantidad 21 mg, rendimiento 5,8%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro a partir del compuesto (IV-46) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-24). Las propiedades

físicas se muestran a continuación.

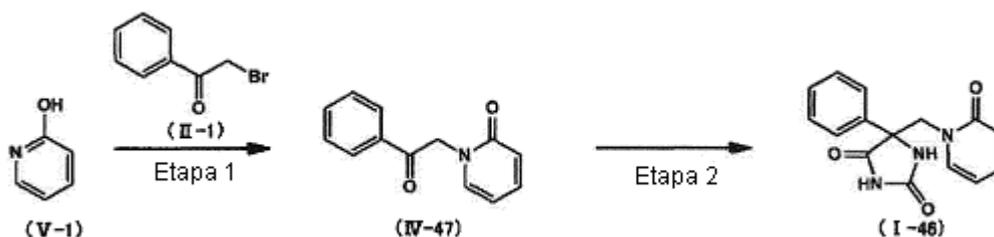
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,88 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,58 (2H, sext,  $J = 7,3$  Hz), 2,00 (3H, s), 2,56 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 4,45 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 4,60 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 6,11 (1H, t,  $J = 6,6$  Hz), 7,18-7,31 (4H, m), 7,52 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 8,52 (1H, s), 10,80 (1H, s).

5 MS (ESI-FTMS)  $m/z$  340  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Ejemplo de trabajo 46

#### Producción de 5-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-fenilimidazolidino-2,4-diona (I-46)

[Fórmula 58]



#### 10 Etapa 1

Se añadió N,N-dimetilformamida (6,3 mL) a piridin-2-ol (V-1) (300 mg, 3,15 mmoles) y carbonato de cesio (1,13 g, 3,47 mmoles), y a continuación se añadió el compuesto (II-1) (691 mg, 3,47 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (IV-47) (cantidad 602 mg, rendimiento 90%).

15

#### Etapa 2

Se cargó un autoclave con este compuesto (IV-47) (300 mg, 1,41 mmoles), cianuro de potasio (110 mg, 1,69 mmoles), carbonato de amonio (542 mg, 5,64 mmoles), etanol (1,4 mL) y agua (1,4 mL). El autoclave se selló y la mezcla se agitó durante 21,5 horas a 100°C. Se añadió agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto (I-46) (cantidad 226 mg, rendimiento 57%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

20

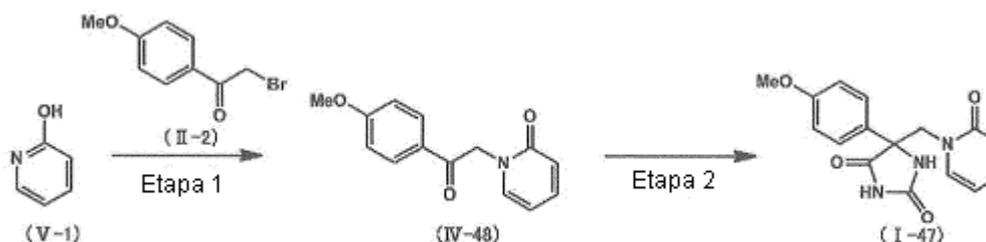
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,25 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 4,65 (1H, d,  $J = 13,7$  Hz), 6,19 (1H, dt,  $J = 1,4, 6,9$  Hz), 6,39 (1H, dt,  $J = 1,4, 8,7$  Hz), 7,35-7,48 (5 H, m), 7,60-7,66 (2 H, m), 8,58 (1 H, s), 10,85 (1 H, s).

25 MS (ESI-FTMS)  $m/z$ : 284  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Ejemplo de trabajo 47

#### Producción de 5-(4-metoxifenil)-5-[(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-47)

[Fórmula 59]



30

#### Etapa 1

El compuesto (IV-48) (cantidad 384 mg, rendimiento 90%) se obtuvo a partir del compuesto (V-1) y el compuesto (II-

2) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-47).

### Etapa 2

Se cargó un autoclave con este compuesto (IV-48) (300 mg, 1,23 mmoles), cianuro de potasio (96 mg, 1,48 mmoles), carbonato de amonio (474 mg, 4,93 mmoles), etanol (1,2 mL) y agua saturada de amoníaco (1.2 mL). El autoclave se selló y la mezcla se agitó durante 63,75 horas a 100°C. Se añadió agua a la solución de reacción, el sólido precipitado se recogió por filtración, y el sólido recogido se lavó con cloroformo para obtener el compuesto (I-47) (cantidad 112 mg, rendimiento 29%).

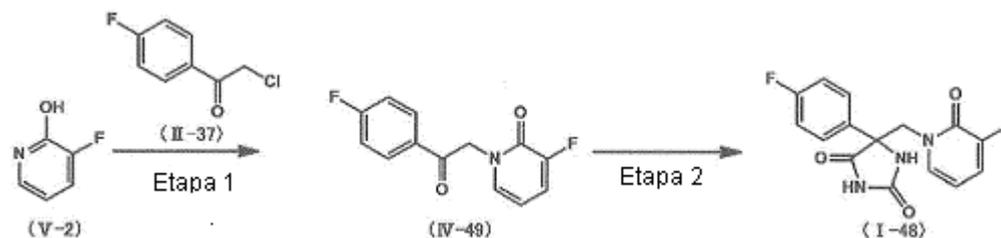
RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,76 (3H, s), 4,42 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,58 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,19 (1H, dt, J = 1,4, 6,9 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,35-7,43 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,53 (1H, s), 10,81 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z: 314 [M + H] $^+$ .

### Ejemplo de trabajo 48

#### Producción de 5-[(3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-3-5-(4-fluorofenil)-imidazolidino-2,4-diona (I-48)

[Fórmula 60]



15

### Etapa 1

Se añadió acetona (6,3 mL) a 3-fluoropiriditi-2-ol (V-2) (300 mg, 3,15 mmoles) y carbonato de potasio (1,13 g, 3,47 mmoles), y a continuación se añadió 2-cloro-1-(4-fluorofenil)etanona (II-37) (691 mg, 3,47 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se filtró, y a continuación el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (IV-49) (cantidad 395 mg, rendimiento 90%).

20

### Etapa 2

El compuesto (I-48) (cantidad 166 mg, rendimiento 43%) se obtuvo a partir del compuesto (IV-49) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-46). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,48 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,72 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,19 (1H, dt, J = 4,6, 7,3 Hz), 7,19-7,24 (1H, m), 7,26-7,34 (2H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 1,6, 7,6, 9,4 Hz), 7,63-7,70 (2H, m), 8,77 (1H, s), 10,96 (1H, s).

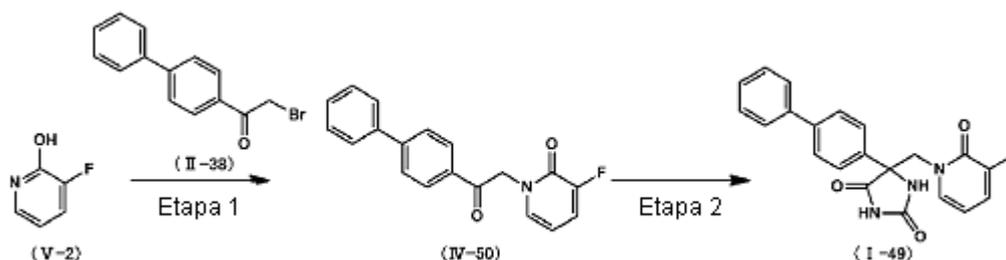
25

MS (ESI-FTMS) m/z: 320 [M + H] $^+$ .

### Ejemplo de trabajo 49

#### Producción de 5-[(1,1'-bifenil]-4-il)-5-[(3-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-49)

[Fórmula 61]



30

**Etapa 1**

Se añadió dimetilsulfóxido (3,6 mL) al compuesto (V-2) (226 mg, 2,00 mmoles) y carbonato de potasio (628 mg, 4,54 mmoles), y a continuación se añadió 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-bromoetanol (II-38) (500 mg, 1,87 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1,25 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto (IV-50) (cantidad 665 mg, rendimiento cuantitativo).

**Etapa 2**

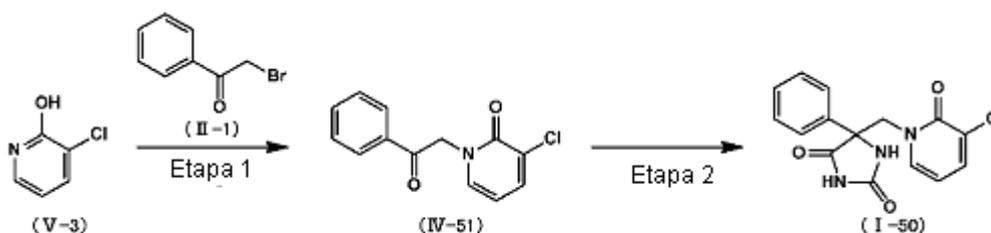
Se cargó un autoclave con este compuesto (IV-50) (300 mg, 0,98 mmoles), cianuro de potasio (76 mg, 1,17 mmoles), carbonato de amonio (375 mg, 3,90 mmoles), etanol (0,98 mL) y agua (0,98 mL). El autoclave se selló y la mezcla se agitó durante 43 horas a 100°C. Se añadió agua a la solución de reacción, el sólido precipitado se recogió por filtración, y el sólido recogido se lavó con cloroformo para obtener el compuesto (I-49) (cantidad 176 mg, rendimiento 48%).

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,54 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,79 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,21 (1H, dt, J = 4,6, 6,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,36-7,58 (4 H, m), 7,67-7,84 (6 H, m), 8,80 (1 H, s), 10,96 (1 H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z: 378 [M + H] $^+$ .

**15 Ejemplo de trabajo 50****Producción de 5-[(3-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-fenilimidazolidino-2,4-diona (I-50)**

[Fórmula 62]

**Etapa 1**

El compuesto (IV-51) (cantidad 529 mg, rendimiento 92%) se obtuvo a partir de 3-cloropiridin-2-ol (V-3) y compuesto (II-1) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-47).

**Etapa 2**

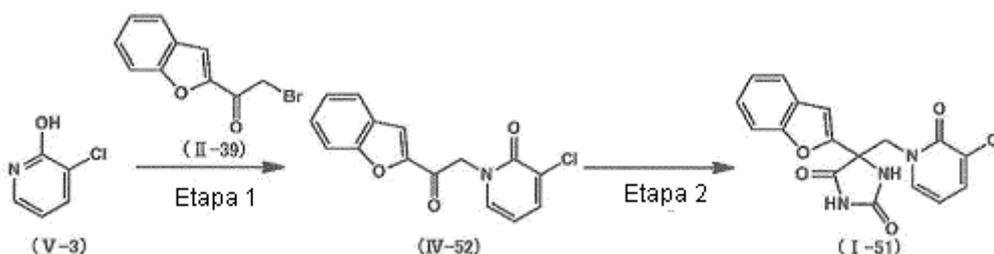
Se cargó un autoclave con este compuesto (IV-51) (300 mg, 1,21 mmoles), cianuro de potasio (95 mg, 1,45 mmoles), carbonato de amonio (465 mg, 4,84 mmoles), etanol (1,2 mL) y agua (1,2 mL). El autoclave se selló y la mezcla se agitó durante 62,25 horas a 100°C. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (I-50) (cantidad 323 mg, rendimiento 84%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,49 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,76 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,24 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,36-7,49 (4H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,75 (1H, dd, J = 1,8, 7,3 Hz), 8,68 (1H, s), 10,91 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z: 318, 320 [M + H] $^+$ .

**Ejemplo de trabajo 51****Producción de 5-(benzofuran-2-il)-5-[(3-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-51)**

[Fórmula 63]

**5 Etapa 1**

El compuesto (IV-52) (cantidad 277 mg, rendimiento 50%) se obtuvo a partir del compuesto (V-3) y 1-benzofuran-2-il-2-bromoetanona (II-39) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-50).

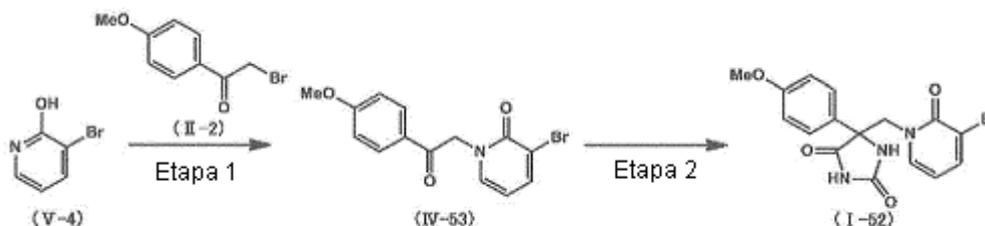
Se cargó un autoclave con este compuesto (IV-52) (250 mg, 0,87 mmoles), cianuro de potasio (68 mg, 1,04 mmoles), carbonato de amonio (334 mg, 3,48 mmoles), etanol (0,87 mL) y agua saturada de amoníaco (0,87 mL). El autoclave se selló y la mezcla se agitó durante 64,75 horas a 100°C. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (I-51) (cantidad 163 mg, rendimiento 52%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,81 (2H, s), 6,26 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,14 (1H, s), 7,29 (1H, dt, J = 0,9, 7,3 Hz), 7,37 (1H, dt, J = 1,3, 7,3 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 2,1, 7,6 Hz), 7,60-7,72 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 1,8, 7,3 Hz), 8,77 (1H, s), 11,16 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z: 358, 360 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de trabajo 52****Producción de 5-[(3-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-(4-metoxifenil)imidazolidino-2,4-diona (I-52)**

[Fórmula 64]



20

**Etapa 1**

Se añadió N,N-dimetilformamida (23 mL) a 3-bromopiridin-2-ol (V-4) (2,0 g, 11,49 mmoles) y carbonato de cesio (4,49 g, 13,79 mmoles), y a continuación se añadió el compuesto (II-2) (2,90 g, 12,64 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 1,75 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (IV-53) (cantidad 2,09 g, rendimiento 56%).

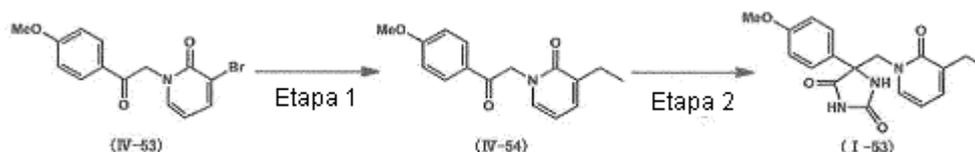
El compuesto (I-52) (cantidad 144 mg, rendimiento 39%) se obtuvo a partir del compuesto (IV-53) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (IV-47). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,76 (3H, s), 4,46 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,69 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,17 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,6, 6,6 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 1,8, 7,3 Hz), 8,68 (1H, s), 10,86 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z: 392, 394 [M + H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de trabajo 53****Producción de 5-[(3-etil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5-(4-metoxifenil)imidazolidino-2,4-diona (I-53)**

[Fórmula 65]

**5 Etapa 1**

Se desgasificó una suspensión del compuesto (IV-53) (500 mg, 1,55 mmoles), ácido etilborónico (126 mg, 1,71 mmoles) y fosfato tripotásico (822 mg, 3,88 mmoles) en 1,4-dioxano (7,8 mL). En una atmósfera de argón, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (90 mg, 0,078 mmoles), y la mezcla resultante se calentó y se agitó durante 17 horas a 90°C. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (IV-54) (cantidad 286 mg, rendimiento 68%).

**Etapa 2**

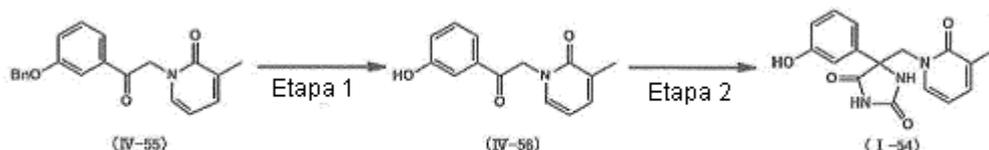
El compuesto (I-53) (cantidad 113 mg, rendimiento 31%) se obtuvo a partir del compuesto (IV-54) basándose en el mismo método de producción que para el compuesto (I-47). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,40 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,77 (3H, s), 4,46 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,56 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,14 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,95-7,02 (2H, m), 7,20-7,28 (2H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 8,49 (1H, s), 10,80 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z: 342 [M + H] $^+$ .

**20 Ejemplo de trabajo 54****Producción de 5-(3-hidroxifenil)-5-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]imidazolidino-2,4-diona (I-54)**

[Fórmula 66]

**Etapa 1**

Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a una solución de 1-(2-(3-(benciloxi)fenil)-2-oxoetil)-3-metilpiridin-2-(1H)-ona (IV-55) (361 mg, 1,08 mmoles) en cloroformo (1 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 14,5 horas a temperatura ambiente, y a continuación se calentó a reflujo durante 23,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió cloroformo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto (IV-56) (cantidad 116 mg, rendimiento 44%).

**Etapa 2**

Este compuesto (IV-56) (100 mg, 0,41 mmoles), cianuro de potasio (32 mg, 0,49 mmoles), carbonato de amonio (158 mg, 1,64 mmoles), etanol (0,41 mL) y agua saturada de amoníaco (0,41 mL) se añadieron juntos. La mezcla resultante se selló y se agitó durante 65 horas a 100°C. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto (I-54) (cantidad 93 mg, rendimiento 72%). Las propiedades físicas se muestran a continuación.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 4,42 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,59 (1H, d, J = 13,3 Hz), 6,11 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 1,2, 8,0 Hz), 7,00-7,07 (2H, m), 7,18-7,32 (3H, m), 8,49 (1H, s), 9,60 (1H, s), 10,79 (1H, s).

MS (ESI-FTMS) m/z: 378 [M + H]<sup>+</sup>.

El compuesto I-55 se sintetizó basándose en el mismo método que para el compuesto I-7. La estructura y las propiedades físicas del compuesto se muestran en la Tabla 1.

5 Los compuestos I-145, I-146, I-147, I-148, I-151, I-153, I-154, I-155, I-156 y I-157 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-10. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 12 o la Tabla 13.

Los compuestos I-56 y I-57 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-11. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 1.

10 Los compuestos I-59 y I-77 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-15. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 1 o la Tabla 3.

El compuesto I-60 se sintetizó basándose en el mismo método que para el compuesto I-16. La estructura y las propiedades físicas del compuesto se muestran en la Tabla 1.

El compuesto I-61 se sintetizó basándose en el mismo método que para el compuesto I-18. La estructura y las propiedades físicas del compuesto se muestran en la Tabla 1.

15 Los compuestos I-69 y I-70 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-19. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 2.

El compuesto I-105 se sintetizó basándose en el mismo método que para el compuesto I-20. La estructura y las propiedades físicas del compuesto se muestran en la Tabla 7.

20 Los compuestos I-65 y I-67 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-21. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 2.

Los compuestos I-76 e I-120 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-22. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 3 o Tabla 8.

Los compuestos I-66 e I-119 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-24. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 2 o la Tabla 8.

25 Los compuestos I-78, I-79, I-89, I-125, I-126, I-127 e I-128 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-25. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 3, Tabla 5 o Tabla 9.

Los compuestos I-92, I-93, I-94 y I-95 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-31. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 5.

30 Los compuestos I-62, I-72, I-73, I-74, I-75, I-90, I-91, I-96 e I-109 se sintetizaron según el mismo método que para el compuesto I-32. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3, Tabla 5 o Tabla 7.

Los compuestos I-58, I-63, I-71, I-106 e I-110 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-33. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 1, la Tabla 2 o la Tabla 7.

35 Los compuestos I-64, I-68, I-80, I-81, I-86, I-97, I-100 e I-113 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-34. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 2, la Tabla 3, la Tabla 4, la Tabla 6 o la Tabla 8.

40 Compuestos I-82, I-83, I-84, I-85, I-87, I-98, I-99, I-101, I-102, I-103, I-104, I-111, I-112, I-114, I-122 e I-123 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-35. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 4, la Tabla 6, la Tabla 7, la Tabla 8 o la Tabla 9.

El compuesto I-88 se sintetizó basándose en el mismo método que para el compuesto I-36. La estructura y las propiedades físicas del compuesto se muestran en la Tabla 4.

45 Los compuestos I-107, I-115, I-1116, I-117, I-118 y I-131 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-37. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 7, la Tabla 8 o la Tabla 10.

Los compuestos I-124 e I-129 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-39. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 9 o Tabla 10,

Los compuestos I-149, I-150 e I-152 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-40. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 13.

El compuesto I-130 se sintetizó basándose en el mismo método que para el compuesto I-41. La estructura y las propiedades físicas del compuesto se muestran en la Tabla 10.

El compuesto I-108 se sintetizó basándose en el mismo método que para el compuesto I-43. La estructura y las propiedades físicas del compuesto se muestran en la Tabla 7.

- 5 El compuesto I-121 se sintetizó basándose en el mismo método que para el compuesto I-45. La estructura y las propiedades físicas del compuesto se muestran en la Tabla 9.

Los compuestos I-132, I-133, I-134, I-137, I-138, I-139 y I-140 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-46. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 11 o la Tabla 12.

- 10 Los compuestos I-141 y I-142 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-47. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 12.

El compuesto I-135 se sintetizó basándose en el mismo método que para el compuesto I-49. La estructura y las propiedades físicas del compuesto se muestran en la Tabla 11.

- 15 Los compuestos I-136 y I-143 se sintetizaron basándose en el mismo método que para el compuesto I-50. La estructura y las propiedades físicas de cada compuesto se muestran en la Tabla 11 o la Tabla 12.

El compuesto I-144 se sintetizó basándose en el mismo método que para el compuesto I-53. La estructura y las propiedades físicas del compuesto se muestran en la Tabla 12.

[Tabla 1]

Tabla 1

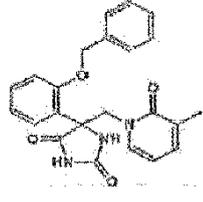
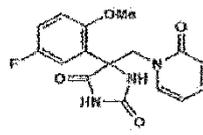
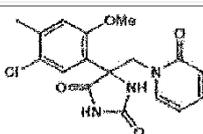
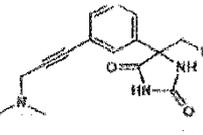
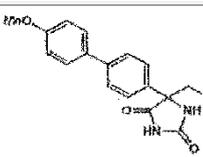
Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-55		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,98 (3H, s), 4,47 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,66 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,24-7,32 (2H, m), 7,60-7,64 (2H, m), 8,60-8,66 (2H, m), 8,73 (1H, d, J=1,4 Hz), 11,01 (1H, s).	299
I-56		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 4,57 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,78 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,30 (2H, t, J=6,4 Hz), 7,52-7,60 (2H, m), 7,79 (1H, dd, J=1,8, 8,7 Hz), 7,91-8,01 (3H, m), 8,16 (1H, s), 8,69 (1H, s), 10,89 (1H, s).	348
I-57		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,46 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,62 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,27 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,41 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,58-7,68 (2H, m), 7,83 (1H, t, J=1,8 Hz), 8,67 (1H, s), 10,96 (1H, s).	376
			378
I-56		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,0 (3H, s), 4,47 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,12 (2H, s), 6,12 (1H, t, J=6,7 Hz), 7,03 (1H, dd, J=2,0, 8,0 Hz), 7,18-7,54 (10H, m), 8,59 (1H, s), 10,87 (1H, s).	404
I-59		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 4,25 (4H, s), 4,43 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,52 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,90 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,07 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,13 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,19-7,32 (2H, m), 8,50 (1H, s), 10,73 (1H, s).	356

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-60		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,42 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,89 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,00 (1H, dt, J=1,4, 7,3 Hz), 7,11 (1H, m), 7,23 (1H, dd, J=1,4, 6,9 Hz), 7,29 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J=1,4, 7,8 Hz), 7,73 (1H, s), 10,72 (1H, s).	328
I-61		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,68 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,78 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,14 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,18 (1H, dt, J=2,7, 8,7 Hz), 7,27 (1H, d, J=6,9 Hz), 7,31 (1H, d, J=6,4 Hz), 7,38 (1H, ddd, J=2,7, 9,2, 11,9 Hz), 7,64-7,72 (1H, m), 8,26 (1H, s), 10,93 (1H, s).	334
I-62		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 4,59 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,67 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,30 (2H, d, J=6,9 Hz), 7,51-7,60 (2H, m), 7,71 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,76 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,99 (1H, t, J=1,6 Hz), 8,1D-8,14 (1H, m), 8,61 (1H, dd, J=1,6, 4,8 Hz), 8,68 (1H, s), 8,95 (1H, dd, J=0,9, 2,3 Hz), 10,92 (1H, s).	375
I-63		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,31 (9H, s), 1,99 (3H, s), 4,42 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,63 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,7 Hz), 7,23-7,31 (2H, m), 7,32-7,44 (2H, m), 7,56-7,74 (2H, m), 8,60 (1H, s), 10,89 (1H, s).	378

[Tabla 2]

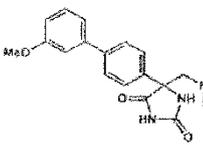
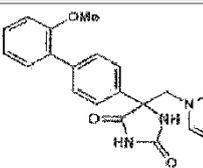
Tabla 2

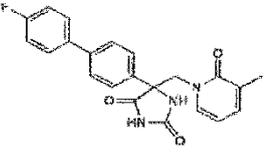
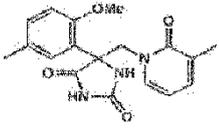
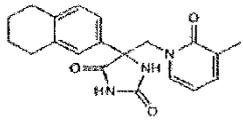
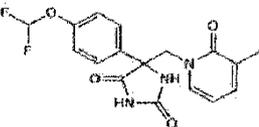
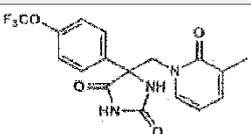
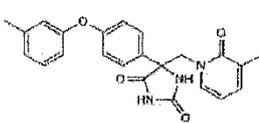
Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-64		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 4,36 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,57 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,12 (2H, s), 6,11 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,07 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,24 (1H, d, J=6,9 Hz), 7,28 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,33 (1H, t, J=6,3 Hz), 7,39 (2H, t, J=7,3 Hz), 7,42-7,48 (2H, m), 7,53 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,52 (1H, s), 10,80 (1H, s).	404
I-65		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 4,44 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,58 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,04 (2H, s), 6,11 (1H, t, J=6,6 Hz), 6,96 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,10 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 7,18-7,31 (3H, m), 8,51 (1H, s), 10,83 (1H, s).	342
I-66		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,17-1,47 (5H, m), 1,66-1,84 (6H, m), 2,00 (3H, s), 4,45 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,23-7,31 (4H, m), 7,52 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,51 (1H, s), 10,79 (1H, s).	380
I-67		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,98 (3H, s), 4,48 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,64 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J=6,6 Hz), 7,24-7,33 (2H, m), 7,40 (1H, m), 7,55-7,63 (2H, m), 7,68 (1H, m), 8,70 (1H, s), 10,97 (1H, s).	382

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-68		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,52 (1H, d, J=12,8 Hz), 4,90 (1H, d, J=13,3 Hz), 5,20 (2H, s), 6,04 (1H, t, J=13,7 Hz), 7,00 (1H, m), 7,09 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J=1,4,6,9 Hz), 7,24-7,40 (5H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,55 (1H, dd, J=1,4, 7,8 Hz), 7,70 (1H, s), 10,66 (1H, s).	404
I-69		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,44 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,83 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,13 (1H, dd, 9,2 Hz), 7,19-7,32 (3H, m), 7,39 (1H, dd, J=2,7, 10,1 Hz), 7,83 (1H, s), 10,79 (1H, s).	346
I-70		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,41 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,81 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,14 (1H, s), 7,21 (1H, d, J=6,9 Hz), 7,29 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,49 (1H, s), 7,79 (1H,s), 10,80 (1H, s).	376
I-71		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 2,26 (6H, s), 3,47 (2H, s), 4,46 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,63 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,42-7,48 (2H, m), 7,61-7,67 (1H, m), 7,71 (1H, d, J=0,9 Hz), 8,63 (1H, s), 10,91 (1H, s).	379
I-72		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,01 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,51 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,66 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,04 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,26-7,32 (2H, m), 7,64 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (4H, s), 8,62 (1H, s), 10,82 (1H, s).	404

[Tabla 3]

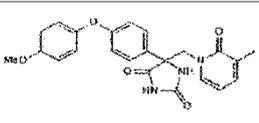
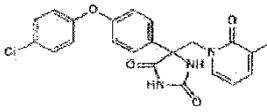
Tabla 3

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-73		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,01 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,51 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,67 (1H, d, J=13,7Hz), 6,14 (1H, t, J=6,7 Hz), 6,96 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 7,19-7,33 (5H, m), 7,71 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,64 (1H, s), 10,87 (1H, s).	404
I-74		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,01 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,52 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,67 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,14 (1H, t, J=6,7 Hz), 7,04 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,12 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,27-7,40 (4H, m), 7,54 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,66 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,60 (1H, s), 10,84 (1H, s).	404

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-75		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,01 (3H, s), 4,51 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,66 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,27-7,35 (4H, m), 7,69-7,78 (6H, m), 8,63 (1H, s), 10,84 (1H, s),	392
I-76		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,41 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,87 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,4 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,16-7,25 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,69 (1H, s), 10,71 (1H, s).	342
I-77		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,68-1,79 (4H, m), 2,00 (3H, s), 2,68-2,76 (4H, m), 4,43 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,57 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,10 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,23-7,34 (4H, m), 8,46 (1H, s), 10,7 (1H, s).	352
I-78		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,46 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,62 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,22-7,31 (4H, m), 7,27 (1H, t, J=74,0 Hz), 7,68 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,60 (1H, s), 10,88 (1H, s).	364
I-79		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,46 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,65 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,7 Hz), 7,24-7,32 (2H, m), 7,46 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,76 (2H, d, J=9,2 Hz), 8,65 (1H, s), 10,93 (1H, s).	382
I-80		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 2,29 (3H, s), 4,46 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,80 (1H, dd, J=2,5, 8,2 Hz), 6,85 (1H, s), 6,98 (1H, m), 7,04 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 7,23-7,31 (3H, m), 7,62 (2H, td, J=2,5, 9,2 Hz), 8,57 (1H, d, J=1,4 Hz), 10,86 (1H, s).	404

[Tabla 4]

Tabla 4

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-81		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,46 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,59 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,93-7,04 (6H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 7,59 (2H, td, J=2,5, 9,2 Hz), 8,55 (1H, s), 10,83 (1H, s).	420
I-82		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,46 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,4 Hz), 7,04 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,10 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,26 (1H, d, t, J=6,9 Hz), 7,29 (1H, d, J=6,4 Hz), 7,44 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,65 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,60 (1H, s), 10,87 (1H, s).	424
			426

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-83		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,46 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,55 (1H, ddd, J=0,9, 2,3, 8,2 Hz), 6,61 (1H, t, J=2,3 Hz), 6,74 (1H, m), 7,07 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 7,23-7,32 (3H, m), 7,63 (2H, td, J=2,5, 9,2 Hz), 8,58 (1H, d, J=1,4 Hz), 10,86 (1H, s).	420
I-84		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,48 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,62 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 6,89 (1H, td, J=2,3, 10,5 Hz), 6,99 (1H, dt, J=1,8, 7,8 Hz), 7,13 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,66 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 8,61 (1H, s), 10,88 (1H, s).	408
I-85		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,45 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,04 (2H, td, J=2,5, 9,2 Hz), 7,06-7,11 (2H, m), 7,20-7,31 (4H, m), 7,62 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 8,58 (1H, s), 10,86 (1H, s).	408
I-86		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,45 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,02 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,16-7,31 (5H, m), 7,41 (1H, m), 7,62 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 8,55 (1H, s), 10,86 (1H, s).	408
I-87		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,50 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,95-7,10 (2H, m), 7,14 (1H, m), 7,22 (1H, t, J=8,7 Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 7,35-7,43 (2H, m), 7,47 (1H, m), 7,64 (1H, dd, J=2,3, 12,3 Hz), 8,66 (1H, s), 10,96 (1H, s).	408
I-88		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,44 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,57 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,10 (2H, s), 6,11 (1H, t, J=6,6 Hz), 7,03-7,10 (2H, m), 7,13-7,36 (5H, m), 7,37-7,78 (3H, m), 8,52 (1H, s), 10,80 (1H, s).	422

[Tabla 5]

Tabla 5

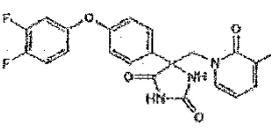
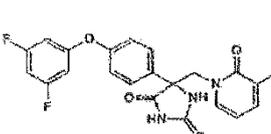
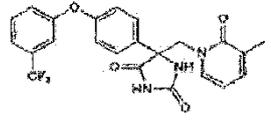
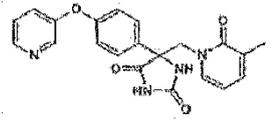
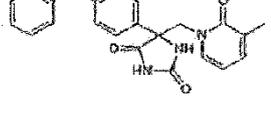
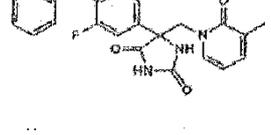
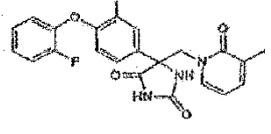
Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-89		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,97 (3H, s), 4,36 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,53 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,07 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,20 (1H, br s), 7,27 (2H, dd, J=6,9, 11,4 Hz), 7,72 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,85 (2H, d, J=8,2 Hz).	366
I-90		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,41 (3H, s), 4,51 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,66 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,7 Hz), 7,29 (2H, t, J=6,4 Hz), 7,47 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,73 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,66 (1H, s), 10,89 (1H, s).	393

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-91		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,01 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,51 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,66 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,93 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,29 (2H, t, J=5,5 Hz), 7,72 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,05 (1H, dd, J=2,5, 8,6 Hz), 8,52 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,65 (1H, s), 10,88 (1H, s).	405
I-92		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 4,52 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,69 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,29 (2H, d, t, J=6,9 Hz), 7,38 (1H, ddd, J=0,9, 4,6, 5,5 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,90 (1H, dt, J=1,8, 7,3 Hz), 8,01 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,15 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,64 (1H, s), 8,67-8,70 (1H, m), 10,89 (1H, s).	375
I-93		(1H, (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 4,53 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,71 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,27-7,32 (2H, m), 7,57 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,71 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,90 (1H, dt, J=3,2, 8,7 Hz), 8,06 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,11 (1H, dd, J=4,3, 9,2 Hz), 8,32 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,70 (1H, d, J=3,2 Hz), 10,91 (1H, s).	393
I-94		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 4,53 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,72 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,27-7,34 (2H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 7,57 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,94 (1H, t, J=7,8 Hz), 8,02 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,09 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,36 (1H, s), 8,67-8,73 (2H, m), 10,90 (1H, s).	375
I-95		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 4,59 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,68 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,30 (2H, d, t, J=6,9 Hz), 7,60 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,73-7,79 (3H, m), 7,83 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,05 (1H, t, J=1,8 Hz), 8,68 (2H, dd, J=1,4, 4,6 Hz), 8,71 (1H, s), 10,93 (1H, s).	375
I-96		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 4,57 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,67 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,30 (2H, d, t, J=6,9 Hz), 7,40 (1H, t, J=7,4 Hz), 7,46-7,76 (7H, m), 7,93 (1H, t, J=1,8 Hz), 8,68 (1H, s), 10,89 (1H, s).	374

[Tabla 6]

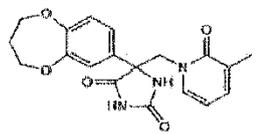
Tabla 6

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I,97		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,45 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,11 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,01 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 7,15 (1H, m), 7,23-7,35 (3H, m), 7,50 (1H, m), 7,61 (2H, 1d, J=2,5, 9,2 Hz), 8,57 (1H, d, J=1,4 Hz), 10,85 (1H, s).	426

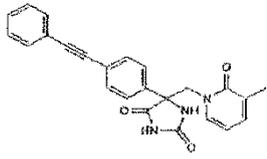
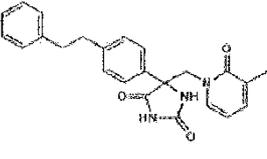
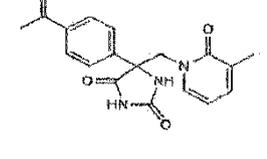
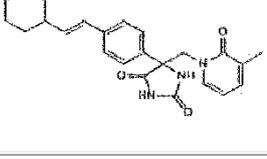
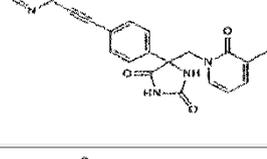
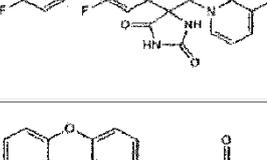
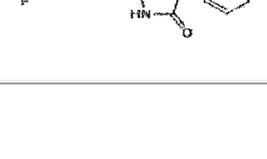
Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-98		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,47 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,87 (1H, m), 7,10 (2H, td, J=2,5, 9,2 Hz), 7,20-7,32 (3H, m), 7,47 (1H, m), 7,65 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 8,60 (1H, s), 10,87 (1H, s).	426
I-99		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,49 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,75 (2H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,03 (1H, t, J=2,3, 9,2 Hz), 7,19 (2H, td, J=2,5, 9,2 Hz), 7,23-7,31 (2H, m), 7,69 (2H, td, J=2,5, 9,2 Hz), 8,64 (1H, d, J=1,4 Hz), 10,90 (1H, s).	426
I-100		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,48 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,63 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,16 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 7,24-7,32 (3H, m), 7,34 (1H, s), 7,52 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,63 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,68 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 8,62 (1H, d, J=0,9 Hz), 10,89 (1H, s).	458
I-101		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,47 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,62 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,13 (2H, td, J=2,5, 9,2 Hz), 7,24-7,32 (2H, m), 7,43-7,47 (2H, m), 7,67 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 8,38-8,42 (2H, m), 8,61 (1H, d, J=1,4 Hz), 10,88 (1H, s).	391
I-102		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,45 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,11 (1H, d, J=6,9 Hz), 7,23-7,31 (2H, m), 7,32-7,43 (7H, m), 7,61 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,59 (1H, s), 10,89 (1H, s).	406
I-103		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,98 (3H, s), 4,48 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,24-7,43 (8H, m), 7,46 (1H, dd, J=1,8, 8,2 Hz), 7,56 (1H, dd, J=1,8, 11,0 Hz), 8,64 (1H, s), 10,98 (1H, s).	424
I-104		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,48 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,08-7,16 (2H, m), 7,18-7,32 (4H, m), 7,37-7,47 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J=2,3, 12,4 Hz), 8,64 (1H, s), 10,96 (1H, s).	426

[Tabla 7]

Tabla 7

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-105		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 2,11 (2H, tt, J=5,5, 5,5 Hz), 4,07-4,19 (4H, m), 4,42 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,54 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,01 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 7,21-7,25 (1H, m), 7,23 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,28 (1H, m), 8,51 (1H,	370

ES 2 663 246 T3

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
		s), 10,76 (1H, m).	
I-106		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 4,48 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,66 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,6 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,38-7,46 (3H, m), 7,53-7,60 (2H, m), 7,63 (2H, d, J=1,8 Hz), 7,68 (2H, d, J=1,8 Hz), 8,64 (1H, s), 10,71 (1H, s).	398
I-107		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 2,84-2,92 (4H, m), 4,39 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,10 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,18 (1H, m), 7,21-7,32 (8H, m), 7,52 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,52 (1H, s), 10,81 (1H, s).	402
I-108		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 2,11 (3H, s), 4,47 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,63 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,14 (1H, m), 5,47 (1H, s), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,28 (2H, dd, J=7,1, 9,9 Hz), 7,52-7,67 (4H, m), 8,59 (1H, s), 10,84 (1H, s).	338
I-109		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,12-1,36 (5H, m), 1,60-1,81 (5H, m), 1,99 (3H, s), 2,06-2,20 (1H, m), 4,45 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,26-6,40 (2H, m), 7,25 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,28 (1H, d, J=6,4 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,55 (1H, s), 10,83 (1H, s).	406
I-110		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 4,49 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,64 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,23-7,32 (2H, m), 7,43 (1H, ddd, J=1,4, 5,0, 7,8 Hz), 7,65-7,74 (5H, m), 7,85 (1H, dt, J=1,8, 7,8 Hz), 8,54 (1H, s), 8,62 (1H, m), 10,94 (1H, s).	399
I-111		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,48 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,02-7,09 (2H, m), 7,16-7,32 (5H, m), 7,46 (1H, m), 7,64 (1H, dd, J=2,3, 12,3 Hz), 8,65 (1H, s), 10,97 (1H, s).	426
I-112		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,98 (3H, s), 4,51 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,80 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 6,89 (1H, td, J=2,3, 10,5 Hz), 7,00 (1H, dt, J=2,3, 8,3 Hz), 7,25-7,35 (3H, m), 7,41 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J=1,8, 8,2 Hz), 7,66 (1H, dd, J=2,3, 12,4 Hz), 8,68 (1H, s), 10,99 (1H, s).	426

[Tabla 8]

Tabla 8

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-113		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,44 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,57 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,86 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 6,99 (1H, dt, J=1,8, 7,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J=1,8, 7,8 Hz), 7,16-7,31 (4H, m), 7,54 (2H, td, J=2,5, 9,2 Hz), 8,52 (1H, d, J=1,4 Hz), 10,82 (1H, s).	420
I-114		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,46 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,59 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,80 (1H, t, J=8,7 Hz), 6,93-7,04 (2H, m), 7,16-7,36 (5H, m), 7,59 (1H, dd, J=2,3, 17,8 Hz), 8,59 (1H, d, J=1,4 Hz), 10,93 (1H, s).	438
I-115		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,00 (3H, s), 2,97-3,07 (4H, m), 4,44 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,20-7,32 (6H, m), 7,52 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,70 (1H, dt, J=1,8, 7,6 Hz), 8,49-8,54 (2H, m), 10,81 (1H, s).	403
I-116		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,17 (3H, t, J=7,8 Hz), 2,00 (3H, s), 2,61 (2H, q, J=7,5 Hz), 4,45 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,23-7,31 (4H, m), 7,53 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,52 (1H, s), 10,80 (1H, s).	326
I-117		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,20 (6H, d, J=6,9 Hz), 2,00 (3H, s), 2,90 (1H, sept, J=6,9 Hz), 4,45 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,23-7,28 (2H, m), 7,31 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,52 (1H, d, J=1,4 Hz), 10,79 (1H, s).	340
I-118		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0,84-0,96 (2H, m), 1,09-1,28 (4H, m), 1,40-1,49 (2H, m), 1,57-1,80 (5H, m), 2,00 (3H, s), 2,56-2,61 (2H, m), 4,45 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,10 (1H, t, J=6,6 Hz), 7,22-7,30 (4H, m), 7,51 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,51 (1H, d, J=1,4 Hz), 10,80 (1H, s).	408
I-119		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,32 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,00 (3H, s), 4,03 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,44 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,57 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,11 (1H, t, J=6,6 Hz), 6,92-7,02 (2H, m), 7,19-7,32 (2H, m), 7,48-7,56 (2H, m), 8,51 (1H, s), 10,79 (1H, s).	342
I-120		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,26 (6H, d, J=6,0 Hz), 2,00 (3H, s), 4,44 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,56 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,63 (1H, sept, J=6,0 Hz), 6,11 (1H, t, J=6,6 Hz), 6,92-6,99 (2H, m), 7,21-7,31 (2H, m), 7,51 (2H, td, J=2,5, 8,7 Hz), 8,51 (1H, d, J=1,4 Hz), 10,79 (1H, s).	356

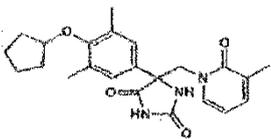
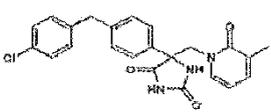
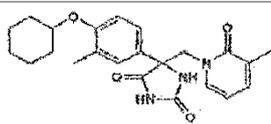
[Tabla 9]

Tabla 9

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-121		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0,85 (6H, d, J=6,9 Hz), 1,83 (1H, m), 1,99 (3H, s), 2,45 (2H, d, J=7,3 Hz), 4,45 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,10 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,19-7,30 (4H, m), 7,52 (2H, d, J=8,4 Hz), 8,52 (1H, d, J=1,4 Hz), 10,81 (1H, s).	354
I-122		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,13 (3H, s), 4,30 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,80 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,11 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,21-7,32 (3H, m), 7,39 (1H, s), 7,45 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J=2,3, 11,4 Hz), 8,34-8,42 (2H, m), 8,67 (1H, s).	409
I-123		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,49 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,97 (1H, dd, J=0,9, 8,7 Hz), 7,11-7,19 (2H, m), 7,22-7,32 (3H, m), 7,35-7,43 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,83 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,66 (1H, s), 10,97 (1H, s).	424
I-124		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,58-1,68 (2H, m), 1,72-1,98 (6H, m), 2,12 (3H, s), 4,22 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,75 (1H, m), 4,83 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,07 (1H, t, J=13,7 Hz), 6,88 (2H, td, J=2,5, 6,9 Hz), 7,02 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J=1,4, 6,9 Hz), 7,17-7,22 (1H, m), 7,51 (2H, td, J=2,5, 9,2 Hz), 8,10 (1H, s).	382
I-125		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,98 (3H, s), 4,47 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,73 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,87 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,65 (1H, br s), 10,93 (1H, m).	366
			368
I-126		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,98 (3H, s), 4,47 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,12 (1H, t, J=6,4 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,50 (1H, t, J=8,7 Hz), 7,64 (1H, ddd, J=2,7, 4,6, 8,7 Hz), 7,83 (1H, dd, J=2,7, 7,3 Hz), 8,63 (1H, br s), 10,96 (1H, m).	350
			352
I-127		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,48 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,57 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,13 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,22-7,32 (4H, m), 8,64 (1H, br s), 11,00 (1H, br s).	364
I-128		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 2,30 (3H, s), 4,70 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,76 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,14 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,18 (1H, br t, J=7,3 Hz), 7,24-7,34 (3H, m), 8,31 (1H, br s), 10,94 (1H, br s).	348

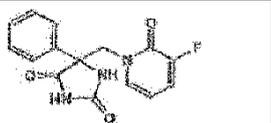
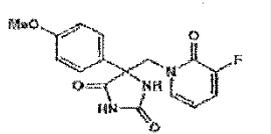
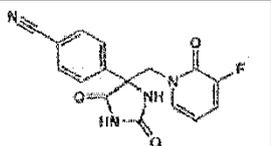
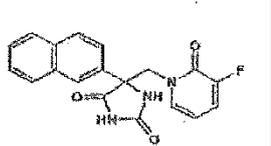
[Tabla 10]

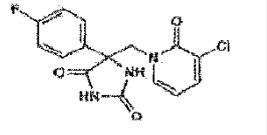
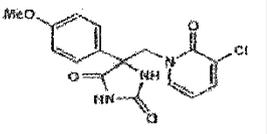
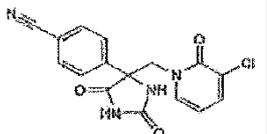
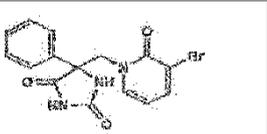
Tabla 10

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-129		(ODCl <sub>3</sub> ) δ: 1,53-1,92 (8H, m), 2,13 (3H, s), 2,28 (6H, s), 4,21 (1H, d, J=13,7Hz), 4,46 (1H, m), 4,84 (1H, d, J=13,7Hz), 6,08 (1H, t, J=6,9Hz), 6,93 (2H, s), 7,13 (1H, d, J=6,4Hz), 7,20 (1H, d, J=6,4Hz), 7,24 (1H, s).	410
I-130		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,44 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,58 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,10 (1H, t, J=6,7 Hz), 7,22-7,38 (8H, m), 7,54 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,44 (1H, s), 10,76 (1H, s).	422
			424
I-131		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,30-1,98 (10H, m), 2,11 (3H, s), 2,22 (3H, s), 4,19 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,28 (1H, m), 4,87 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,07 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,83 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,10-7,22 (3H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 8,96 (1H, br s).	410

[Tabla 11]

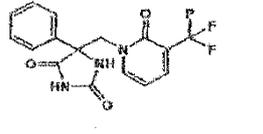
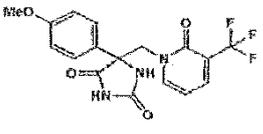
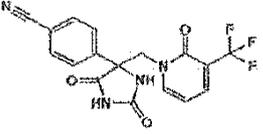
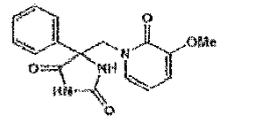
5 Tabla 11

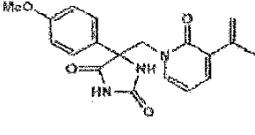
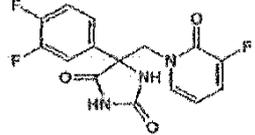
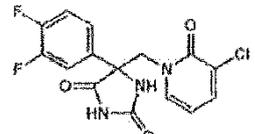
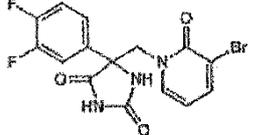
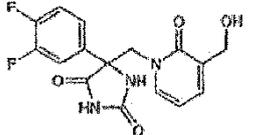
Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-132		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,49 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,75 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,18 (1H, dt, J=4,6, 7,3 Hz), 7,22 (1H, dt, J=1,4, 6,9 Hz), 7,36-7,48 (4H, m), 7,60-7,65 (2H, m), 8,72 (1H, s), 10,83 (1H, s).	302
I-133		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,76 (3H, s), 4,46 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,69 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,18 (1H, dt, J=4,6, 7,3 Hz), 7,00 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,20 (1H, d, J=6,9 Hz), 7,36-7,43 (1H, m), 7,53 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,69 (1H, s), 10,87 (1H, s).	332
I-134		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,51 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,78 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,20 (1H, dt, J=4,6, 7,3 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,40 (1H, ddd, J=1,8, 7,8, 9,6 Hz), 7,82 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,95 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,80 (1H, s), 11,08 (1H, s).	327
I-135		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,89 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,20 (1H, dt, J=4,6, 6,9 Hz), 7,28 (1H, d, J=6,9 Hz), 7,41 (1H, ddd, J=1,8, 7,3, 9,2 Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 7,78 (1H, dd, J=1,6, 8,7 Hz), 7,92-7,98 (2H, m), 8,01 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,15 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,84 (1H, s), 10,98 (1H, s).	352

I-136		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,48 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,73 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,24 (1H, t, J=7,1 Hz), 7,26-7,33 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J=1,8, 6,9 Hz), 7,63-7,70 (2H, m), 7,75 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,78 (1H, s), 10,96 (1H, s).	336
			338
I-137		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,77 (3H, s), 4,46 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,70 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,23 (1H, t, J=7,1 Hz), 7,00 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J=1,8, 6,9 Hz), 7,53 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,74 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,69 (1H, s), 10,87 (1H, s).	348
I-138		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,51 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,75 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,26 (1H, t, J=7,1 Hz), 7,41 (1H, dd, J=1,8, 6,9 Hz), 7,75 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,82 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,95 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,86 (1H, s), 10,99 (1H, s).	343
			345
I-139		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,49 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,75 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,18 (1H, t, J=7,1 Hz), 7,36-7,48 (4H, m), 7,60-7,65 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,74 (1H, s), 10,91 (1H, s).	362
			364

[Tabla 12]

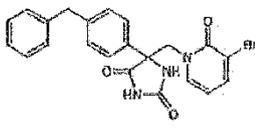
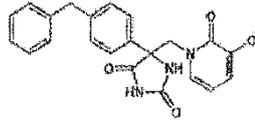
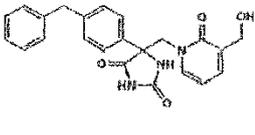
Tabla 12

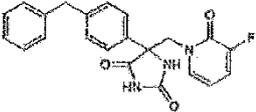
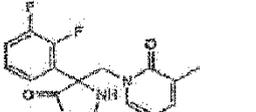
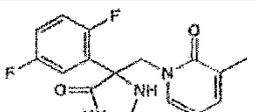
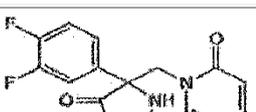
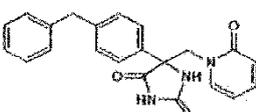
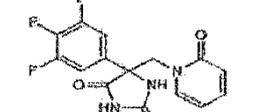
	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-140		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,49 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,76 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,37 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,36-7,48 (3H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J=1,8, 6,9 Hz), 7,95 (1H, dd, J=1,2, 7,1 Hz), 8,77 (1H, s), 10,92 (1H, s).	350 (M-H) <sup>-</sup>
I-141		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,76 (3H, s), 4,46 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,70 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,36 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,99 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,72 (1H, s), 10,87 (1H, s).	382
I-142		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,52 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,78 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,39 (1H, t, J=7,1 Hz), 7,72-7,77 (1H, m), 7,81 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,01-7,98 (3H, m), 8,92 (1H, s), 11,08 (1H, s).	377
I-143		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,69 (3H, s), 4,47 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,64 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,12 (1H, t, J=7,1 Hz), 6,78 (1H, dd, J=1,6, 7,6 Hz), 6,96 (1H, dd, J=1,8, 6,9 Hz), 7,35-7,48 (3H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 6,59 (1H, s), 10,84 (1H, s).	314

	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-144		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,01 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,47 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,62 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,15 (1H, s), 5,83 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,22 (1H, t, J=6,9 Hz), 6,99 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,38 (2H, ddd, J=1,8, 6,9, 8,7 Hz), 7,55 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,53 (1H, s), 10,77 (1H, s).	354
I-145		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,49 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,71 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,20 (1H, dt, J=4,6, 7,3 Hz), 7,22 (1H, d, J=6,9 Hz), 7,36-7,60 (3H, m), 7,69 (1H, ddd, J=2,3, 7,8, 12,4 Hz), 8,78 (1H, s), 11,05 (1H, s).	338
I-146		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,44 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,55 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,25 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,39 (1H, dd, J=1,8, 6,9 Hz), 7,43-7,58 (2H, m), 7,69 (1H, ddd, J=2,3, 7,3, 11,9 Hz), 7,76 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,71 (1H, s), 11,04 (1H, s).	354
I-147		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,49 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,70 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,19 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,39-7,58 (3H, m), 7,68 (1H, ddd, J=2,3, 7,3, 11,9 Hz), 7,92 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,74 (1H, s), 11,04 (1H, s).	398
			400
I-148		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,29 (2H, d, J=5,0 Hz), 4,47 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,11 (1H, t, J=5,0 Hz), 6,25 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,30 (1H, dd, J=1,8, 6,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J=1,8, 6,9 Hz), 7,45-7,56 (2H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 8,64 (1H, s), 10,96 (1H, s).	350

[Tabla 13]

Tabla 13

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-149		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,95 (2H, s), 4,45 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,72 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,17 (1H, t, J=7,1 Hz), 7,18-7,31 (7H, m), 7,42 (1H, dd, J=1,8, 6,9 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,91 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,69 (1H, s), 10,88 (1H, s).	452
			454
I-150		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,95 (2H, s), 4,46 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,73 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,23 [1H, t, J=7,1 Hz), 7,18-7,31 (7H, m), 7,38 (1H, dd, J=1,8, 6,9 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,74 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,68 (1H, s), 10,87 (1H, s).	408
I-151		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,30 (2H, d, J=5,5 Hz), 4,44 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 5,12 (1H, t, J=5,5 Hz), 6,23 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,18-7,30 (10H, m), 7,40 (1H, dd, J=1,8, 6,4 Hz), 7,53 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,54 (1H, s), 10,82 (1H, s).	404

Compuesto	Estructura	RMN-H <sup>1</sup>	MS (M+H) <sup>+</sup>
I-152		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,95 (2H, s), 4,46 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,71 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,17 (1H, dt, J=4,8, 7,3 Hz), 7,17-7,23 (4H, m), 7,27-7,31 (4H, m), 7,38 (1H, ddd, >1,4,7,3,10,1 Hz), 7,52 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,67 (1H, s), 10,85 (1H, s).	392
I-153		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,75 (2H, s), 6,14 (1H, t, J=6,6 Hz), 7,28-7,93 (3H, m), 7,42-7,45 (1H, m), 7,51-7,57 (1H, m), 8,37 (1H, s), 10,99 (1H, s).	334
I-154		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1,99 (3H, s), 4,69 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,77 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,14 (1H, t, J=6,6 Hz), 7,26-7,40 (4H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 8,27 (1H, s), 10,96 (1H, s).	334
I-155		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,45 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,21 (1H, dt, J=1,4, 6,4 Hz), 6,40 (1H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,45-7,58 (2H, m), 7,69 (1H, ddd, J=2,8, 7,8, 12,4 Hz), 8,64 (1H, s), 10,98 (1H, br s).	320
I-156		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 3,94 (2H, s), 4,40 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,61 (1H, d, J=13,3 Hz), 6,18 (1H, t, J=6,4 Hz), 6,39 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,15-7,32 (7H, m), 7,53 (2H, d, J=8,2 Hz), 8,51 (1H, s), 10,81 (1H, br s).	374
I-157		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4,45 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,60 (1H, d, J=13,7 Hz), 6,21 (1H, m), 6,39 (1H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 7,53-7,62 (2H, m), 8,63 (1H, s), 11,08 (1H, br s).	338

### Ejemplo de ensayo 1

#### Ensayo de inhibición de TACE (in vitro)

5 La secuencia de nucleótidos de TACE ha sido referida por Moss et al. (Moss, M. L. et al., Nature 1997, 385, 733-736). Por consiguiente, el ADNc de TACE se obtuvo de acuerdo con el método prescrito a partir de células THP-1 o similares, y a continuación se incorporó el ADNc en un vector de expresión. A continuación, este vector se transformó en células de mamífero o células de insectos, y se obtuvo la expresión de TACE.

10 El ensayo de inhibición de TACE se llevó a cabo midiendo la actividad de TACE en presencia y ausencia de la sustancia de ensayo utilizando la TACE obtenida de ese modo como enzima y un sustrato sintético fluorescente Nma(ácido N-metilantranílico)-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Arg-Ser-Ser-Lys(Dnp(dinitrofenil))-D-Arg-NH<sub>2</sub> incluyendo la secuencia escindida por TACE de un TNF unido a membrana como sustrato. El método de ensayo de inhibición de TACE se muestra a continuación.

15 A saber, 90 µL de una solución enzimática preparada con un tampón de análisis A (tampón tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,5) que incluye cloruro de sodio 200 mM, cloruro de calcio 5 mM, sulfato de cinc 10 µM y albúmina de suero bovino 2 mg/mL ) y 90 µL de un sustrato sintético fluorescente preparado con un tampón de análisis B (tampón tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,5) que incluye cloruro de sodio 200 mM, cloruro de calcio 5 mM, sulfato de cinc 10 µM y PLURONIC F-68 al 0,05%) se mezclaron entre sí y se hicieron reaccionar a 37°C durante 1,5 horas. La actividad enzimática se determinó a continuación midiendo con un medidor de intensidad de fluorescencia (Labsystems, Fluoroskan Ascent) a una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de

medición de 460 nm.

A partir de la actividad de la enzima en presencia o ausencia de la sustancia de ensayo, se determinó la tasa de inhibición y se calculó la concentración inhibidora del 50% ( $CI_{50}$ ) de la sustancia de ensayo.

- 5 Las Tablas 14(1), (2) y las Tablas 15(1), (2) muestran los resultados de la evaluación de la inhibición de TACE. En estas tablas, el símbolo "A" significa que el valor de la  $CI_{50}$  del compuesto de ensayo es inferior a 100 nM, y el símbolo "B" significa que el valor de la  $CI_{50}$  del compuesto de ensayo es de 100 nM o más y de menos de 1.000 nM.

**[Tabla 14]**

Tabla 14(1)

Compuesto	TACE $CI_{50}$
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-6	A
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I 10	A
I-11	A
I-12	A
I-13	A
I-14	A
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	A
I-21	A

ES 2 663 246 T3

Compuesto	TACE Cl <sub>50</sub>
I-22	A
I-23	A
I-24	B
I-25	A
I-26	A
I-27	A
I-28	A
I-29	A
I-30	A
I-31	A
I-32	A
I-33	A
I-34	A
I-35	A
I-36	A
I-37	A
I-38	A
I-39	A
I-40	A

Tabla 14(2)

Compuesto	TACE Cl <sub>50</sub>
I-41	A
I-42	A
I-43	A
I-44	A
I-45	A

ES 2 663 246 T3

Compuesto	TACE CI <sub>50</sub>
I-46	A
I-47	A
I-48	A
I-49	A
I-50	A
I-51	A
I-52	A
I-53	B
I-54	B
I-55	A
I-56	A
I-57	A
I-58	A
I-59	A
I-60	B
I-61	B
I-62	A
I-63	B
I-64	A
I-65	A
I-66	A
I-67	A
I-68	B
I-69	A
I-70	B
I-71	A

ES 2 663 246 T3

Compuesto	TACE Cl <sub>50</sub>
I-72	A
I-73	A
I-74	A
I-75	A
I-76	B
I-77	A
I-78	A
I-79	A
I-80	A

[Tabla 15]

Tabla 15(1)

Compuesto	TACE Cl <sub>50</sub>
I-81	A
I-82	A
I-83	A
I-84	A
I-85	A
I-86	A
I-87	A
I-88	A
I-89	A
I-90	A
I-91	A
I-92	A
I-93	A
I-94	A

ES 2 663 246 T3

Compuesto	TACE CI <sub>50</sub>
I-95	A
I-96	A
I-97	A
I-98	A
I-99	A
I-100	A
I-101	A
I-102	A
I-103	A
I-104	A
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-108	A
I-109	B
I-110	A
I-111	A
I-112	A
I-113	A
I-114	A
I-115	A
I-116	A
I-117	A
I-118	B
I-119	A
I-120	A

ES 2 663 246 T3

Tabla 15(2)

Compuesto	TACE CI <sub>50</sub>
I-121	A
I-122	A
I-123	A
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	A
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	A
I-132	A
I-133	A
I-134	A
I-135	A
I-136	A
I-137	A
I-138	A
I-139	A
I-140	A
I-141	A
I-142	A
I-143	B
I-144	B
I-145	A

Compuesto	TACE $CI_{50}$
I-146	A
I-147	A
I-148	B
I-149	A
I-150	A
I-151	B
I-152	A
I-153	A
I-154	A
I-155	A
I-156	B
I-157	A

## Ejemplo de ensayo 2

### Ensayos de inhibición de MMP

5 Los ensayos de inhibición de MMP se pueden llevar a cabo, por ejemplo, utilizando un sustrato sintético fluorescente basado en los métodos descritos por Bickett et al. (D. Mark Bickett et al., *Anal. Biochem.*, 1993, 212, 58-64) y Nagase et al. (H. Nagase et al., *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 20952-20957). El método para cada ensayo de inhibición de MMP se muestra a continuación.

#### Ensayo de inhibición de MMP-1

10 Se mezclaron 180  $\mu$ L (100 ng) de MMP-1 humana (Calbiochem núm. 444208) con 20  $\mu$ L de acetato de p-amino fenil mercurio (APMA) 10 mM, y se activaron haciendo reaccionar a 37°C durante 1 hora. Se diluyeron 20  $\mu$ L de la solución enzimática resultante a 90  $\mu$ L con un tampón de análisis A. La mezcla se añadió a 90  $\mu$ L de un sustrato fluorescente 20  $\mu$ M (Dnp-Pro-Cha( $\beta$ -ciclohexilalanil)-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(Nma)-NH<sub>2</sub>) preparado con un tampón de análisis B, y se hizo reaccionar a 37°C durante 5 horas. La actividad enzimática se determinó a continuación midiendo con un medidor de intensidad de fluorescencia (Labsystems, Fluoroskan Ascent) a una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de medición de 460 nm.

15 A partir de la actividad de la enzima en presencia o ausencia de la sustancia de ensayo, se determinó la tasa de inhibición y se calculó la concentración inhibidora de 50% ( $CI_{50}$ ) de la sustancia de ensayo.

#### Ensayo de inhibición de MMP-2

20 Se mezclaron 90  $\mu$ L (5 ng) de MMP-2 humana (Calbiochem núm. 444213) con 10  $\mu$ L de APMA 10 mM, y se activaron haciendo reaccionar a 37°C durante 1 hora. Se diluyeron 10  $\mu$ L de la solución enzimática resultante a 90  $\mu$ L con un tampón de análisis A. La mezcla se añadió a 90  $\mu$ L de un sustrato fluorescente 20  $\mu$ M (MOCAC ((7-metoxicumarin-4-il)acetil)-Pro-Leu-Gly-Leu-A<sub>2</sub>pr(Dnp)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub>, Peptide Institute Inc., núm. 3163-v) preparado con un tampón de análisis B, y se hizo reaccionar a 37°C durante 5 horas. La actividad enzimática se determinó a continuación midiendo con un medidor de intensidad de fluorescencia (Labsystems, Fluoroskan Ascent) a una longitud de onda de excitación de 320 nm y una longitud de onda de medición de 405 nm.

25 A partir de la actividad de la enzima en presencia o ausencia de la sustancia de ensayo, se determinó la tasa de inhibición y se calculó la concentración inhibidora de 50% ( $CI_{50}$ ) de la sustancia de ensayo.

**Ensayo de inhibición de MMP-3**

Se añadieron 90  $\mu$ L (1,5 ng) de MMP-3 humana (Calbiochem núm. 444217) preparada con un tampón de análisis A a 90  $\mu$ L de un sustrato fluorescente NFF-3 20  $\mu$ M (MOCAC((7-metoxicumarin-4-il)acetil)-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys (Dnp)-NH<sub>2</sub>, Peptide Institute Inc., núm. 3168-v) preparado con un tampón de análisis B, y se hicieron reaccionar a 37°C durante 4 horas. La actividad enzimática se determinó a continuación midiendo con un medidor de intensidad de fluorescencia (Labsystems, Fluoroskan Ascent) a una longitud de onda de excitación de 320 nm y una longitud de onda de medición de 405 nm.

A partir de la actividad de la enzima en presencia o ausencia de la sustancia de ensayo, se determinó la tasa de inhibición y se calculó la concentración inhibidora de 50% (CI<sub>50</sub>) de la sustancia de ensayo.

**10 Ensayo de inhibición de MMP-8**

Se mezclaron 90  $\mu$ L (29 ng) de MMP-8 humana (Calbiochem núm. 444229) con 10  $\mu$ L de APMA 10 mM, y se activaron haciendo reaccionar a 37°C durante 1 hora. Se diluyeron 10  $\mu$ L de la solución enzimática resultante a 90  $\mu$ L con un tampón de análisis A. La mezcla se añadió a 90  $\mu$ L de un sustrato fluorescente 20  $\mu$ M (MOCAC-Pro-Leu-Gly-Leu-A<sub>2</sub>pr(Dnp)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub>, Peptide Institute Inc., núm. 3163-v) preparado con un tampón de análisis B, y se hizo reaccionar a 37°C durante 5 horas. La actividad enzimática se determinó a continuación midiendo con un medidor de intensidad de fluorescencia (Labsystems, Fluoroskan Ascent) a una longitud de onda de excitación de 320 nm y una longitud de onda de medición de 405 nm.

A partir de la actividad de la enzima en presencia o ausencia de la sustancia de ensayo, se determinó la tasa de inhibición y se calculó la concentración inhibidora de 50% (CI<sub>50</sub>) de la sustancia de ensayo.

**20 Ensayo de inhibición de MMP-9**

Se mezclaron 90  $\mu$ L (11 ng) de MMP-9 humana (Calbiochem núm. 444231) con 10  $\mu$ L de APMA 10 mM, y se activaron haciendo reaccionar a 37°C durante 2 horas. Se diluyeron 10  $\mu$ L de la solución enzimática resultante a 90  $\mu$ L con un tampón de análisis A. La mezcla se añadió a 90  $\mu$ L de un sustrato fluorescente 20  $\mu$ M (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(Nma)-NH<sub>2</sub>) preparado con un tampón de análisis B, y se hizo reaccionar a 37°C durante 4 horas. La actividad enzimática se determinó a continuación midiendo con un medidor de intensidad de fluorescencia (Labsystems, Fluoroskan Ascent) a una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de medición de 460 nm.

A partir de la actividad de la enzima en presencia o ausencia de la sustancia de ensayo, se determinó la tasa de inhibición y se calculó la concentración inhibidora de 50% (CI<sub>50</sub>) de la sustancia de ensayo.

**30 Ensayo de inhibición de MMP-13**

Se mezclaron 90  $\mu$ L (18 ng) de MMP-13 humana (Calbiochem núm. CC068) o 90  $\mu$ L (130 ng) de MMP-13 humana (Calbiochem núm. 444287) con 10  $\mu$ L de APMA 10 mM y se activaron haciendo reaccionar a 37°C durante 1 hora. Se diluyeron 10  $\mu$ L de la solución enzimática resultante a 90  $\mu$ L con un tampón de análisis A. La mezcla se añadió a 90  $\mu$ L de un sustrato fluorescente 20  $\mu$ M (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys (Me)-His-Ala-Lys(Nma)-NH<sub>2</sub>) preparado con un tampón de análisis B, y se hizo reaccionar a 37°C durante 4 horas. La actividad enzimática se determinó a continuación midiendo con un medidor de intensidad de fluorescencia (Labsystems, Fluoroskan Ascent) a una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de medición de 460 nm.

A partir de la actividad de la enzima en presencia o ausencia de la sustancia de ensayo, se determinó la tasa de inhibición y se calculó la concentración inhibidora de 50% (CI<sub>50</sub>) de la sustancia de ensayo.

**40 Ensayo de inhibición de MMP-14**

Se añadieron 90  $\mu$ L (1,9 ng) de MMP-14 humana (Calbiochem núm. 475935) preparada con un tampón de análisis A a 90  $\mu$ L de un sustrato fluorescente 20  $\mu$ M (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(Nma)-NH<sub>2</sub>) preparado con un tampón de análisis B, y se hicieron reaccionar a 37°C durante 5 horas. La actividad enzimática se determinó a continuación midiendo con un medidor de intensidad de fluorescencia (Labsystems, Fluoroskan Ascent) a una longitud de onda de excitación de 355 nm y una longitud de onda de medición de 460 nm.

A partir de la actividad de la enzima en presencia o ausencia de la sustancia de ensayo, se determinó la tasa de inhibición y se calculó la concentración inhibidora de 50% (CI<sub>50</sub>) de la sustancia de ensayo.

**Ensayo de inhibición de MMP-17**

Se añadieron 90  $\mu$ L (5,8 ng) de MMP-17 humana (Calbiochem núm. 475940) preparada con un tampón de análisis A a 90  $\mu$ L de un sustrato fluorescente 20  $\mu$ M (MOCAC-Pro-Leu-Gly-Leu-A<sub>2</sub>pr(Dnp)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub>, Peptide Institute Inc., núm. 3163-v) preparado con un tampón de análisis B, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. La actividad enzimática se determinó a continuación midiendo con un medidor de intensidad de fluorescencia (Labsystems, Fluoroskan Ascent) a una longitud de onda de excitación de 320 nm y una longitud de onda de

medición de 405 nm.

A partir de la actividad de la enzima en presencia o ausencia de la sustancia de ensayo, se determinó la tasa de inhibición y se calculó la concentración inhibidora de 50% (CI<sub>50</sub>) de la sustancia de ensayo.

Los resultados en estos ensayos se muestran en la Tabla 16.

5 **[Tabla 16]**

Tabla 16

Compuestos	MMP CI <sub>50</sub> (nM)							
	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-8	MMP-9	MMP-13	MMP-14	MMP-17
I-1	>100.000	>100.000	>100.000	21.000	>100.000	45.000	31.000	>100.000
I-9	>100.000	29.000	74.000	14.000	>100.000	>100.000	12.000	21.000
I-10	>100.000	>100.000	>100.000	19.000	>100.000	>100.000	30.000	>100.000
I-27	>100.000	62.000	49.000	16.000	>100.000	>100.000	11.000	57.000
I-40	>100.000	>100.000	>100.000	16.000	>100.000	>100.000	22.000	30.000
I-41	93.000	69.000	>100.000	>10.000	>100.000	>100.000	21.000	16.000
I-62	>100.000	31.000	39.000	5.000	67.000	>100.000	22.000	45.000
I-64	> 100.000	>10.000	>100.000	6.200	>100.000	>100.000	6.000	>100.000
I-86	>100.000	51.000	>100.000	18.000	>100.000	>100.000	23.000	27.000

**Ejemplo de ensayo 3**

10 **Ensayo de inhibición del edema auricular inducido por la aplicación única de TPA (12-0-tetradecanoilforbol-13-acetato) en ratón (ensayo de eficacia *in vivo* basado en la inflamación cutánea relacionada con TNF- $\alpha$ )**

El edema auricular se indujo aplicando 54  $\mu$ moles/L de solución de TPA-acetona en los lados interno y externo de la oreja izquierda de ratones BALB/c (el volumen de aplicación de 54  $\mu$ moles/L de solución de TPA-acetona es de 10  $\mu$ L para cada lado de la oreja izquierda (es decir, 1,08 nmoles de TPA/aurícula)). Para el grupo no sometido a inducción, se aplicó acetona de manera similar en lugar de la solución de TPA-acetona 54  $\mu$ moles/L. La sustancia de ensayo se disolvió y se preparó en una solución al 1% p/v de acetona que contenía 10% en volumen de DMSO (vehículo de administración tópica), a continuación se aplicó la solución de ensayo tanto en el lado interno como externo de la oreja izquierda de los ratones (el volumen de aplicación de esta solución de ensayo es de 10  $\mu$ L para cada lado de la oreja izquierda) 1 hora antes de la aplicación de TPA. Para un grupo de control, el vehículo de administración tópica se aplicó de forma similar en lugar de la solución de sustancia de ensayo. Para un grupo de etanercept, se administraron por vía intravenosa 0,2 mL de una solución de etanercept de 5 mg/mL (1 mg/ratón) el día antes de la aplicación de TPA y 1,5 horas antes de la aplicación de TPA. Para un grupo de IgG humana (hIgG) (grupo de control de etanercept), se administraron por vía intravenosa 0,2 mL de una solución de hIgG de 5 mg/mL (1 mg/ratón). El grosor de la aurícula se midió bajo anestesia con éter el día anterior a la aplicación de TPA y 6 horas después de la aplicación de TPA para la evaluación del efecto de inhibición del edema auricular de la sustancia de ensayo en función del aumento del grosor de la aurícula como índice.

La tasa de inhibición del edema auricular (%) de la sustancia de ensayo se calculó basándose en la siguiente fórmula utilizando (A) el valor promedio del aumento del grosor auricular del grupo al que se ha administrado la sustancia de ensayo, (B) el valor promedio del aumento en el grosor auricular del grupo en el que no ha habido inducción, y (C) el valor promedio del aumento en el grosor auricular del grupo de control.

30 Tasa de inhibición del edema auricular (%) de la sustancia de ensayo =  $(C-A) / (C-B) \times 100$

(A): Valor promedio del aumento del grosor auricular del grupo al que se ha administrado la sustancia de ensayo

(B): Valor promedio del aumento del grosor auricular del grupo sin inducción

(C): valor promedio del aumento en el grosor auricular del grupo de control

5 La tasa de inhibición del edema auricular (%) de etanercept se calculó basándose en la siguiente fórmula utilizando (B) el valor promedio del aumento en el grosor auricular del grupo sin inducción, (D) el valor promedio del aumento del grosor auricular en el grupo con etanercept, y (E) el valor promedio del aumento en el grosor auricular en el grupo con hlgG.

Tasa de inhibición del edema auricular (%) de etanercept =  $(E-D) / (E-B) \times 100$

(D): Valor promedio del aumento del grosor auricular del grupo con etanercept

10 (E): Valor promedio del aumento del grosor auricular del grupo con hlgG

Adicionalmente, cada razón de etanercept se calculó basándose en la siguiente fórmula comparando la tasa de inhibición del edema auricular (%) de cada sustancia de ensayo con la tasa de inhibición del edema auricular (%) de etanercept (utilizado como control positivo) al mismo tiempo.

15 "Razón de etanercept" = Tasa de inhibición de edema auricular (%) de cada sustancia de ensayo / Tasa de inhibición de edema auricular (%) de etanercept

La tasa de inhibición del edema auricular (%) de los derivados de piridona de acuerdo con la presente invención y las respectivas proporciones de etanercept se muestran en la Tabla 17.

**[Tabla 17]**

Tabla 17

Compuesto	Tasa de inhibición de edema auricular (%)	Razón de Etanercept
I-9	66	3,9
I-10	46	2,7
I-40	63	3,5
I-62	47	2,6
I-64	50	2,8
I-85	78	3,9
I-86	68	3,4
I-37	78	3,9
I-84	53	2,7
I-36	58	2,9
I-102	50	2,5
I-129	71	5,1
I-38	41	2,9
I-41	51	3,6
I-130	44	3,1

20

El compuesto de acuerdo con la presente invención mostró un efecto superior mediante administración tópica que

mediante administración intravenosa de etanercept, que es un fármaco disponible comercialmente para enfermedades relacionadas con TNF- $\alpha$ .

#### Ejemplo de ensayo 4

Estudio farmacocinético después de la administración percutánea en ratones sin pelo

#### 5 Administración intravenosa

Se administraron sustancias de ensayo (0,1 a 0,5 mg/5 mL/kg) mediante inyección en bolo en la vena de la cola de ratones sin pelo bajo anestesia.

#### Administración percutánea

10 Se marcó un sitio de administración de 4 cm<sup>2</sup> (2 cm x 2 cm) en la piel del dorso de ratones sin pelo bajo anestesia (ingerida) utilizando un marcador con una base oleosa. Se aplicaron sustancias de ensayo en el sitio de administración a 50  $\mu$ L/animal (solución de Macrogol 400 al 1% p/v). Se fijó una gasa (BEMCOT®) de aproximadamente 2 cm x 2 cm de tamaño utilizando cinta de doble cara a una lámina de polietileno de aproximadamente 4 cm x 4 cm, y la cara de gasa se colocó sobre la cara sobre la que se había aplicado la sustancia de ensayo. Se colocó un vendaje elástico adhesivo (Elastopore, aproximadamente 10 cm) sobre la gasa para fijar y proteger la cara sobre la que se había aplicado la sustancia de ensayo. A continuación, los ratones fueron devueltos a su jaula. Veinticuatro horas después de la administración, se confirmó que la aplicación oclusiva se había llevado a cabo correctamente.

#### Recogida de sangre

20 La vena de la cola de un ratón anestesiado se cortó con una cuchilla de afeitar, y se recogió sangre de la vena de la cola utilizando una micropipeta. Las muestras de sangre se recogieron 5, 15, 30 minutos, 1, 3 y 6 horas después de la administración intravenosa, y 30 minutos, 1, 3, 6 y 24 horas después de la administración percutánea, respectivamente. La cantidad de sangre recogida en cada punto fue de aproximadamente 30 a 50  $\mu$ L. La sangre se transfirió a un tubo que contenía heparina sódica (1000 unidades/mL) y el plasma se obtuvo por centrifugación (4°C, 19.200 x g, 10 min). El plasma se crioconservó en un congelador con una temperatura ajustada a -30°C.

#### 25 Método para medir la concentración en plasma de la sustancia de ensayo

El plasma crioconservado obtenido por el método anterior se descongeló a temperatura ambiente. Después de eliminar la proteína utilizando metanol, se midió la concentración de la sustancia de ensayo en el plasma. Los aparatos utilizados para la medición de la concentración plasmática consistieron en el aparato de toma de muestras automático HTC PAL fabricado por CTC Analytics, y un Accela HPLC y un TSQ Quantum Ultra fabricados por Thermo Fisher Scientific.

#### Cálculo de la tasa de absorción transdérmica

La tasa de absorción transdérmica se calculó utilizando la siguiente fórmula calculando el AUC (área bajo la curva de la concentración en plasma) a partir de la concentración en plasma de la sustancia de ensayo medida por medio del método descrito anteriormente.

35 Tasa de absorción transdérmica (%) =  $((Div \times AUC_{pc}) / (Dpc \times AUC_{iv})) \times 100$

Div: Dosis de sustancia de ensayo durante la administración intravenosa

Dpc: dosis de la sustancia de ensayo durante la administración percutánea

AUC<sub>iv</sub>: área bajo la curva de la concentración plasmática de la sustancia de ensayo después de la administración intravenosa

40 AUC<sub>pc</sub>: área bajo la curva de la concentración plasmática de la sustancia de ensayo después de la administración percutánea

Se confirmó que el compuesto de acuerdo con la presente invención tiene buena capacidad de absorción transdérmica después de la administración percutánea. Por lo tanto, se deduce que el compuesto de acuerdo con la presente invención también tiene una buena permeabilidad a través de la piel.

45 El derivado de piridona, o una sal del mismo, representado por la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención muestra un excelente efecto inhibitor selectivo de TACE, y es útil como ingrediente activo en un producto farmacéutico para el tratamiento y la prevención de una enfermedad relacionada con TNF- $\alpha$ .

**Listado de secuencias**

<110> KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

5 <120> DERIVADO DE PIRIDONA Y PRODUCTO FARMACÉUTICO QUE CONTIENE EL MISMO  
 <130> SJP / FP6987366  
 <140> EP 12854960.7  
 10 <141> 2014-06-09  
 <150> PCT/JP2012/081736  
 <151> 2012-12-07

15 <150> JP 2011-270492  
 <151> 2011-12-09  
 <160> 4

20 <170> PatentIn versión 3.5  
 <210> 1  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

30 <220>  
 <221> RASGO\_MISC  
 <222> (1) . (1)  
 <223> ácido N-metilalanílico

35 <220>  
 <221> RASGO\_MISC  
 <222> (11)..(11)  
 <223> dinitrofenilo

40 <400> 1  
 Xaa Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser Lys Xaa Arg  
 1 5 10

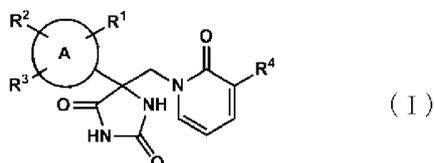
45 <210> 2  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 50 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> RASGO\_MISC  
 <222> (1) . (1)  
 55 <223> dinitrofenilo  
 <220>  
 <221> RASGO\_MISC  
 <222> (3)..(3)  
 60 <223> beta-ciclohexilalanilo  
 <220>  
 <221> RASGO\_MISC  
 <222> (5)..(5)  
 65 <223> cisteína (Me)

<220>  
 <221> RASGO\_MISC  
 <222> (9) . . (9)  
 5 <223> ácido N-metilantranílico  
  
 <400> 2  
  
**Xaa Pro Xaa Gly Xaa His Ala Lys Xaa**  
**1 5**  
 10  
 <210> 3  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 20 <221> RASGO\_MISC  
 <222> (1)..(1)  
 <223> 7-metoxicumarin-4-il)acetilo  
  
 <220>  
 25 <221> RASGO\_MISC  
 <222> (6)..(6)  
 <223> N-beta-(2,4-dinitrofenil)-L-2,3-diaminopropionilo  
  
 <400> 3  
 30  
**Xaa Pro Leu Gly Leu Xaa Ala Arg**  
**1 5**  
  
 <210> 4  
 <211> 12  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 40  
 <220>  
 <221> RASGO\_MISC  
 <222> (1) . . (1)  
 <223> 7-metoxicumarin-4-il)acetilo  
 45  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Nva  
 50  
 <220>  
 <221> RASGO\_MISC  
 <222> (12)..(12)  
 <223> dinitrofenilo  
 55  
 <400> 4  
  
**Xaa Arg Pro Lys Pro Val Glu Xaa Trp Arg Lys Xaa**  
**1 5 10**  
 60

## REIVINDICACIONES

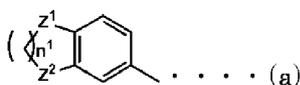
1. Un derivado de piridona, o una sal del mismo, representado por la fórmula (I),

[Fórmula 1]



5 en donde el anillo A representa un arilo, un heteroarilo o un grupo representado por la siguiente fórmula (a),

[Fórmula 2]

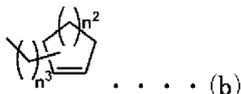


(en donde  $Z^1$  y  $Z^2$  representan cada uno independientemente  $-CH_2-$  u  $-O-$ , y  $n^1$  indica un número entero de 1 a 3),

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo ciclohexilalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquenilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquenilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido, o un grupo alquilalquilo opcionalmente sustituido, o  $-J^1-X^1-R^5$  {en donde  $J^1$  representa un enlace sencillo, alquileo, alquilenilo o alquinileno,  $X^1$  representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $-CO-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-NR^6SO_2-$ ,  $-SO_2NR^6-$ ,  $-NR^6CO-$ ,  $-CONR^6-$ ,  $-NR^6COO-$ ,  $-OCONR^6-$ ,  $-NR^6CONR^7-$ , o  $-NR^6SO_2NR^7-$  (donde  $R^6$  y  $R^7$  cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6),

$R^5$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo representado por la siguiente fórmula (b):

[Fórmula 3]



(en donde  $n^2$  indica un número entero de 1 a 3 y  $n^3$  indica un número entero de 0 a 3), un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquenilalquilo opcionalmente sustituido, un opcional grupo alquinilo C2-C6 sustituido, o un grupo alquilalquilo opcionalmente sustituido),

$R^2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo ciclohexilalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido, un grupo alquenilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquenilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquenilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido, o un grupo alquilalquilo opcionalmente sustituido,

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C1-C6, y

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo hidroximetilo, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alqueno C2-C6]

en donde los sustituyentes en el

- 5 grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido,  
 grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido,  
 grupo alquenoalquilo opcionalmente sustituido,  
 grupo alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido,  
 grupo alquenoalquilo opcionalmente sustituido,  
 10 grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido,  
 grupo cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido,  
 grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,  
 grupo heterocicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido,  
 grupo heterocicloalqueno opcionalmente sustituido, y  
 15 grupo heterocicloalquenoalquilo opcionalmente sustituido,  
 grupo ciclohexalquiloalquilo opcionalmente sustituido  
 grupo cicloalqueno opcionalmente sustituido, y

el grupo cicloalquenoalquilo opcionalmente sustituido se seleccionan entre:

- 20 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro o un alcoxi C1-C6 grupo, un grupo cicloalquilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo, un -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> {en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo formilo, un grupo acilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro o un grupo alcoxi C1-C6, -CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> [en donde R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo arilo opcionalmente sustituido con R<sup>12</sup> (en donde R<sup>12</sup> representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 o un átomo de halógeno), un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con R<sup>12</sup> (definiéndose R<sup>12</sup> como se describió anteriormente), o forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> están unidos], un grupo cicloalquilo, o forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están unidos}, o -OCOR<sup>13</sup> [en donde R<sup>13</sup> representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo arilo opcionalmente sustituido con R<sup>12</sup> (definiéndose R<sup>12</sup> como se describió anteriormente), un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con R<sup>12</sup> (definiéndose R<sup>12</sup> como se describió anteriormente), o -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (en donde R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo arilo opcionalmente sustituido con R<sup>12</sup> (definiéndose R<sup>12</sup> como se describió anteriormente), un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con R<sup>12</sup> (definiéndose R<sup>12</sup> como se describió anteriormente), o forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno al que R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> están unidos);

en donde los sustituyentes en el

- grupo arilo opcionalmente sustituido,  
 grupo aralquilo opcionalmente sustituido,  
 40 grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, y  
 grupo heteroariloalquilo opcionalmente sustituido se seleccionan entre:

- un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo trifluorometilo, el grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido como se describió anteriormente, un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro o un grupo alcoxi C1-C6, un grupo cicloalquilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarboxilo C1-C6, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (en donde R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se definen como se describió anteriormente), -OCOR<sup>13</sup> (donde R<sup>13</sup> se define como se describió anteriormente);

45

en donde los sustituyentes en el

grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido,

grupo acilo opcionalmente sustituido, y

grupo alcoxi(C1-C6)carbonilo opcionalmente sustituido se seleccionan entre:

5 un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alcoxi C1-C6.

2. El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A en la fórmula (I) representa un arilo o un heteroarilo.

10 3. El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>1</sup> en la fórmula (I) representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 o -J<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> (en donde J<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o alquileo, X<sup>1</sup> representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido),

15 en donde los sustituyentes opcionales son como se define en la reivindicación 1.

4. El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>2</sup> en la fórmula (I) representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6.

20 5. El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>3</sup> en la fórmula (I) representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo.

6. El derivado de piridona, o una sal del mismo, según la reivindicación 5, en donde, en la fórmula (I),

25 R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6 o -J<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> (donde J<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o alquileo, X<sup>1</sup> representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido),

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C1-C6 o un grupo alquilo C1-C6, y

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo,

30 en donde los sustituyentes opcionales son como se define en la reivindicación 1.

7. El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6, en donde, en la fórmula (I),

35 R<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo alcoxi C1-C6 o -J<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> (donde J<sup>1</sup> representa un enlace sencillo o alquileo, X<sup>1</sup> representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilalquilo opcionalmente sustituido),

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metoxi o un grupo metilo, y

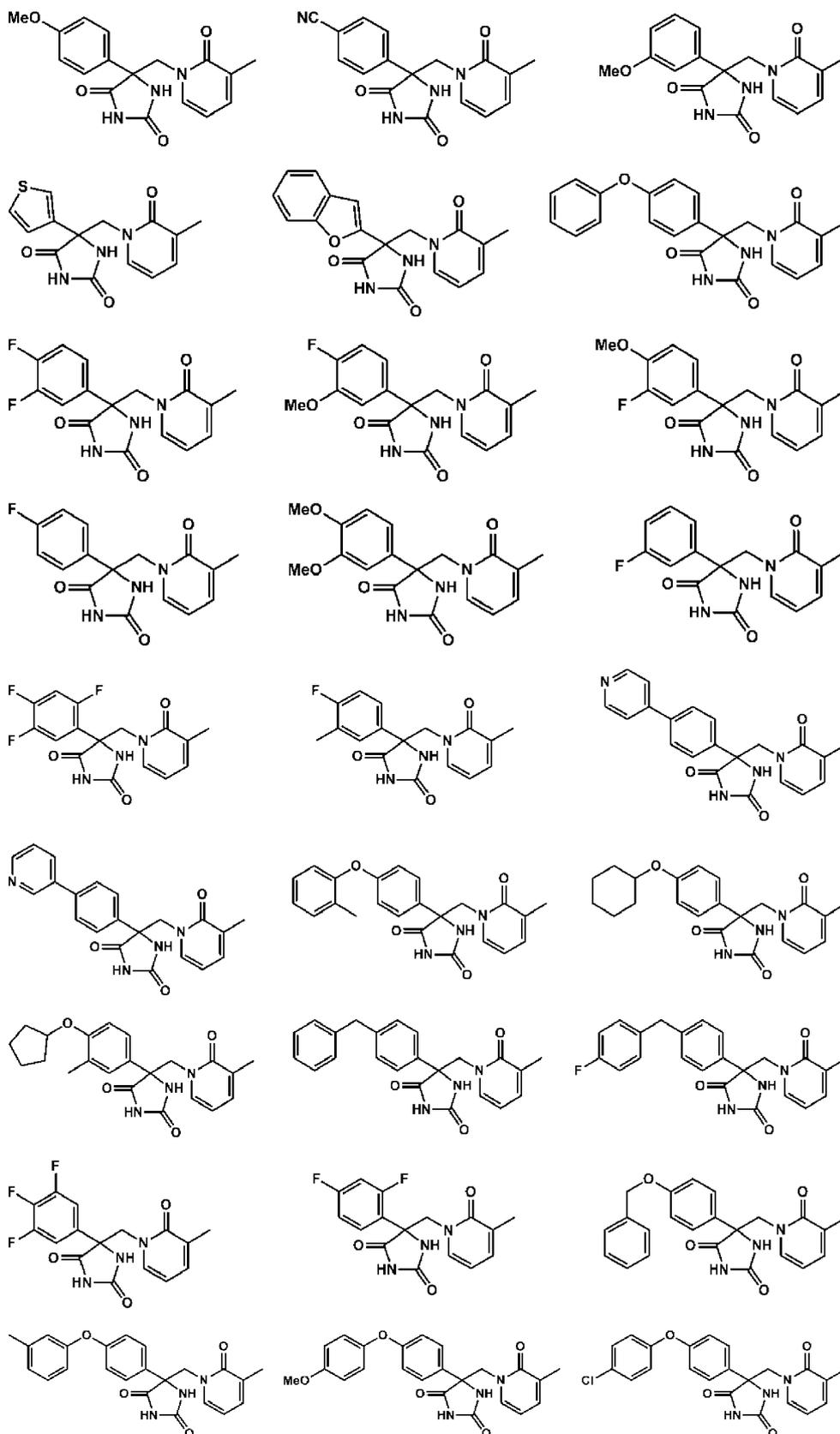
R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo

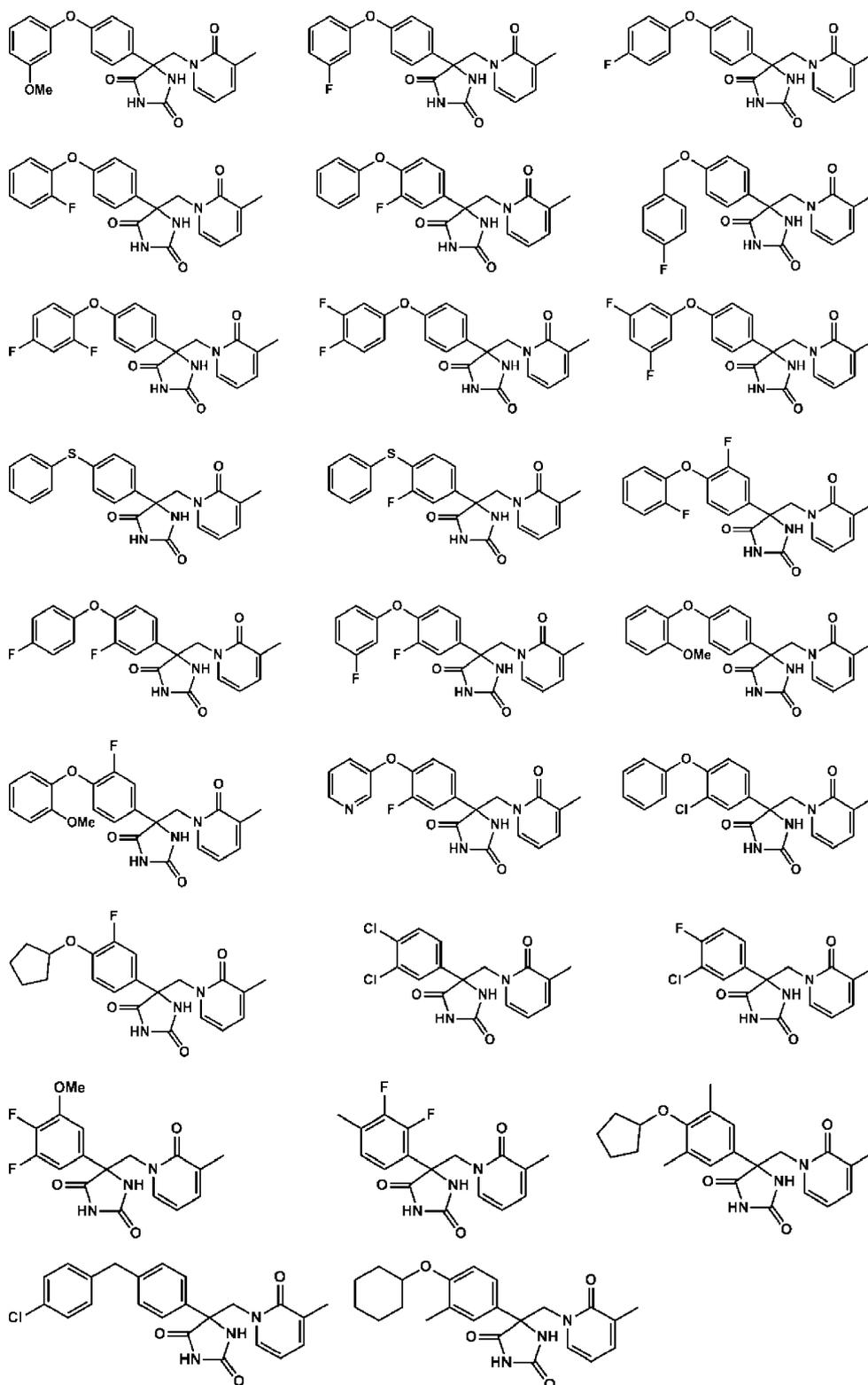
40 en donde los sustituyentes opcionales son como se define en la reivindicación 1.

8. El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R<sup>4</sup> en la fórmula (I) representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo haloalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo hidroximetilo, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alquileo C2-C6.

45 9. El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R<sup>4</sup> en la fórmula (I) representa un grupo metilo.

10. El derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 7 y 9, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es uno seleccionado entre los siguientes:





5

10 11. Un producto farmacéutico que comprende el derivado de piridona, o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 como ingrediente activo.

12. El producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el producto farmacéutico es un inhibidor de la producción de TNF- $\alpha$  soluble.

15 13. El producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad relacionada con TNF- $\alpha$ , en donde la enfermedad relacionada con TNF- $\alpha$  es una o más seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico (LES),

- nefritis lúpica, escleroderma sistémica, escleroderma localizada, síndrome de Sjogren, polimiositis, dermatomiositis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple, arteriosclerosis, miastenia grave, espondilitis anquilosante, diabetes, arteriosclerosis, sepsis, enfermedades infecciosas agudas, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica, dermatitis de contacto, psoriasis, acné, osteoporosis, quemaduras, inicio de rechazo asociado con trasplantes de órganos o tejidos, fiebre, anemia, cáncer, enfermedad periodontal, glaucoma, complicaciones diabéticas y uveítis.
- 5
14. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad relacionada con TNF- $\alpha$  es una enfermedad de la piel.
- 10
15. El producto farmacéutico para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad de la piel es una o más seleccionadas del grupo que consiste en una escleroderma localizada, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, psoriasis y acné.