

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 394**

51 Int. Cl.:

C07D 213/63 (2006.01) **C07D 498/08** (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2014** **PCT/KR2014/009876**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015** **WO15060613**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2014** **E 14856658 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019** **EP 3060549**

54 Título: **Nuevo antifúngico derivado de oxodihidropiridinacarbohidrazida**

30 Prioridad:

21.10.2013 KR 20130125626

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

04.06.2019

73 Titular/es:

DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)

244 Galmachi-ro, Sangdaewon-dong, Jungwon-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 462-807, KR

72 Inventor/es:

PARK, JOON SEOK;
YOON, YOUN JUNG;
PARK, CHANG MIN;
NA, YUN SOO;
CHO, MIN JAE;
LEE, HO BIN;
HAN, MI RYEONG;
PARK, YEON JUNG y
KIM, JI DUCK

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 715 394 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

Nuevo antifúngico derivado de oxodihidropiridinacarbohidrazida

Campo técnico

5 La presente invención se refiere, en general, a un nuevo derivado de oxodihidropiridinacarbohidrazida con excelentes actividades antifúngicas, a una composición antifúngica que contiene el mismo y a su uso para la prevención y el tratamiento de enfermedades fúngicas infecciosas.

Antecedentes de la técnica

10 Recientemente, ha habido un número creciente de informes sobre infecciones fúngicas graves en pacientes con cáncer inmunodeprimidos sometidos a quimioterapia, en receptores de trasplantes de órganos, en pacientes con SIDA, etc. Se sabe que la mayor parte de las infecciones fúngicas son causadas por patógenos oportunistas tales como *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* y *Cryptococcus neoformans*. En consecuencia, para el futuro de la sociedad anciana, el desarrollo de contramedidas médicas frente a enfermedades infecciosas emergentes causadas por patógenos, incluyendo las bacterias resistentes, se convertirá en un tema importante.

15 El número de agentes antifúngicos disponibles en la actualidad es mucho menor que el de los antibióticos utilizados para el tratamiento de infecciones bacterianas. Los ejemplos de los agentes antifúngicos desarrollados hasta ahora incluyen antifúngicos de polieno tales como anfotericina B o antifúngicos de azol tales como fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, etc. Sin embargo, la aparición de hongos resistentes al azol se ha convertido en un problema. Recientemente, se han desarrollado equinocandinas de tipo hexapéptido cíclico procedentes de productos naturales (caspofungina, micafungina y anidulafungina) como una nueva clase de antifúngicos, 1,3-β-glucano-sintasa.

20

Adicionalmente, los compuestos de benzimidazol han sido ampliamente utilizados como agentes terapéuticos, tales como fármacos parasiticidas, antifúngicos, antiulcerosos, etc., y es sabido que el tiabendazol, el antifúngico representativo de benzimidazol, tiene una estructura similar a la de los compuestos de benzimidazol. El procodazol, que es un derivado de benzimidazol, tiene un amplio espectro en el tratamiento de infecciones parasitarias o fúngicas. Las formulaciones que contienen el compuesto como ingrediente activo, cuando se administran por vía oral, presentan efectos antifúngicos contra las infecciones causadas por dermatomycosis, tales como *paracoccidioidomycosis* e *histoplasmosis*. Además, se han desarrollado compuestos de benzimidazol que contienen un grupo arilo o ácido heteroarilalcanoico como agentes antiinflamatorios no esteroideos.

25

El documento WO99/62335A1 describe derivados de fenilhidrazina que tienen actividad antimicótica.

30 Los agentes antifúngicos se pueden clasificar en fungistáticos y fungicidas dependiendo de los efectos de sus acciones. En general, los agentes fungicidas tienen un alto valor clínico debido a sus acciones rápidas y fuertes. Es sabido que la anfotericina B y las equinocandinas son eficaces para el tratamiento de las micosis sistémicas. Sin embargo, estos agentes fungicidas tienen solamente un uso limitado, ya que sólo se pueden usar en la forma de inyección, y por lo tanto existe una necesidad no satisfecha de desarrollo de un agente fungicida para administración oral.

35

Descripción

Problema técnico

40 Los inventores de la presente invención, mientras intentaban encontrar un compuesto útil como agente antifúngico, han encontrado que el nuevo compuesto representado por la fórmula química 1 como se describe en la memoria descriptiva de la presente invención tiene un excelente efecto antifúngico, completando así la presente invención. .

Solución técnica

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto derivado de oxodihidropiridinacarbohidrazida con un excelente efecto antifúngico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene el compuesto anterior como ingrediente activo, o una composición farmacéutica que contiene el compuesto anterior como ingrediente activo para la prevención o el tratamiento de enfermedades fúngicas infecciosas.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una composición antifúngica que contiene el compuesto anterior como ingrediente activo.

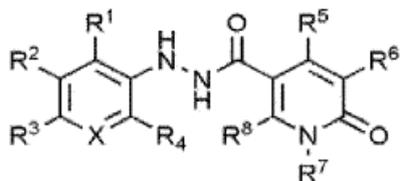
50 Efectos ventajosos

El nuevo antifúngico derivado de oxodihidropiridinacarbhidrazida de la presente invención tiene excelentes actividades antifúngicas y fungicidas, y por lo tanto será útil para la prevención y el tratamiento de diversas infecciones fúngicas causadas por agentes tales como *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* y *Trichophyton spp.* Adicionalmente, el derivado de piridinilhidrazida de la presente invención es ventajoso porque se puede administrar por vía oral a diferencia de otros agentes fungicidas.

Mejor modo de realización

Con el fin de alcanzar los objetivos anteriores, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula química 1 que sigue, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Fórmula química 1



En la fórmula química 1 anterior,

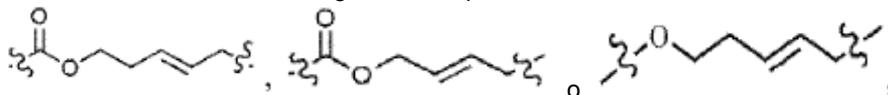
R¹ es hidrógeno; o halógeno,

R² es hidrógeno; halógeno; ciano; o haloalquilo C₁₋₄,

R³ es hidrógeno; halógeno; ciano; alcoxi C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄ o haloalquilsulfonilo C₁₋₄,

X es carbono; o nitrógeno, en donde cuando X es carbono, entonces dicho X es no sustituido o sustituido con halógeno,

R⁴ es hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; o está conectado a R⁷ para formar



R⁵ es hidrógeno; halógeno; o haloalquilfenilamino C₁₋₄,

R⁶ es hidrógeno; halógeno; piridinilo; o fenilo no sustituido o sustituido con halógeno, ciano o haloalquilo C₁₋₄,

R⁷ es fenoxietilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno iguales o diferentes; fenoxietilo sustituido con haloalquilo C₁₋₄; etilo sustituido con halofenilo; alcoxi etilo C₁₋₄; morfolinoetilo; haloalquilfenilpiperaziniletilo C₁₋₄; halofenilo; haloalquilfenilo C₁₋₄; ciclohexilmetilo; tiazolilmetilo; haloalquilpiridinilmetilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; dimetilaminocarbonilmetilo; haloalquilfenilacetamido C₁₋₄; u oxotrifluorometilfeniletilo, y

R⁸ es hidrógeno; o está conectado a R⁷ para formar alquileno C₁₋₃.

Preferiblemente, R¹ es hidrógeno; cloro; o fluoro.

Adicionalmente, preferiblemente, R² es hidrógeno; cloro; fluoro; ciano; o trifluorometilo.

Adicionalmente, preferiblemente, R³ es hidrógeno; cloro; fluoro; ciano; metoxi; trifluorometilo; o trifluorometilsulfonilo.

Adicionalmente, preferiblemente, R⁴ es hidrógeno; fluoro; o metilo.

Adicionalmente, preferiblemente, R⁵ es hidrógeno; cloro; o trifluorometilfenilamino.

Adicionalmente, preferiblemente, R⁶ es hidrógeno; cloro; piridinilo; clorofenilo; fluorofenilo; cianofenilo; o trifluorometilfenilo.

Adicionalmente, preferiblemente, R⁷ es fenoxietilo sustituido con dicloro, cloro, o fluoro; trifluorometilfenoxietilo; clorofenilo; fluorofenilo; metoxietilo; morfolinoetilo; trifluorometilfenilpiperaziniletilo; clorofenilo; fluorofenilo; trifluorometilfenilo; ciclohexilmetilo; tiazolilmetilo; trifluorometilpiridinilmetilo; metilo; dimetilaminocarbonilmetilo; fluorometilfenilacetamido; u oxotrifluorometilfeniletilo.

Adicionalmente, preferiblemente, X es carbono, estando dicho X sustituido con fluoro.

Adicionalmente, preferiblemente, cuando X es nitrógeno,

R¹ es hidrógeno,

R² es hidrógeno o fluoro,

R³ es fluoro o metoxi,

5 R⁴ es hidrógeno; fluoro; o metilo,

R⁵ es hidrógeno,

R⁶ es hidrógeno; clorofenilo; fluorofenilo; cianofenilo; o trifluorometilfenilo, y

R⁷ es clorofenilo; o metilo.

Adicionalmente, preferiblemente, R⁸ es hidrógeno; o está conectado a R⁷ para formar propileno.

10 Los ejemplos preferidos de los compuestos según la presente invención se muestran a continuación:

1) N'-(2-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

2) N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

3) N'-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

4) N'-(3-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

15 5) N'-(4-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

6) N'-(3-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

7) N'-(4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

8) 1-metil-6-oxo-N'-(3-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

9) 1-metil-6-oxo-N'-(4-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

20 10) 1-metil-6-oxo-N'-(4-(trifluorometilsulfonil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

11) N'-(2,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

12) N'-(3,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

13) N'-(3,5-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

14) N'-(3,4-diclorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

25 15) N'-(2,4-diclorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

16) N'-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

17) N'-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

18) N'-(6-fluoropiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

19) N'-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

30 20) N'-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

21) N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

22) 4-cloro-N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

23) 4-cloro-N'-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

24) 5-cloro-N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

35 25) 5-cloro-N'-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

26) 5-cloro-N'-(3-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

- 27) 5-cloro-N'-(4-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 28) 5-cloro-N'-(3-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 29) 5-cloro-N'-(4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 30) 5-cloro-N'-(2,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 5 31) 5-cloro-N'-(3,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 32) 5-cloro-N'-(3,5-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 33) 7-cloro-N'-(3-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-8-carbohidrazida,
 34) 7-cloro-N'-(4-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-8-carbohidrazida,
 35) N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 10 36) N'-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 37) N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 38) 5-(4-clorofenil)-N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 39) N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 40) 5-(4-cianofenil)-N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 15 41) N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-il)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 42) 1-(2-fluorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 43) N',1-bis(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 44) N'-(3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 45) N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 20 46) N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 47) 1-(3-clorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 48) 1-(3-clorofenil)-N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 49) N'-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 50) N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 25 51) N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 52) N'-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 53) N'-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 54) N'-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 55) N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 30 56) N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 57) 1-(3-clorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 58) 1-(4-clorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 59) 1-(2-fluorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 60) 1-(4-fluorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 35 61) 1-(2-(2-fluorofenoxi)etil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 62) 1-(2-(4-clorofenoxi)etil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

- 63) N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 64) 1-(2-(2,4-diclorofenoxi)etil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 65) 1-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 66) 1-(ciclohexilmetil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 5 67) 1-(ciclohexilmetil)-N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 68) N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 69) N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 70) N'-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 71) 2-(5-(2-(3-fluorofenil)hidrazinacarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida,
 10 72) 2-(5-(2-(4-fluorofenil)hidrazinacarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida,
 73) N'-(3-fluorofenil)-1-(2-morfolinoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 74) N'-(4-fluorofenil)-1-(2-morfolinoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 75) 2-(5-(2-(3-fluorofenil)hidrazina-1-carbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida,
 76) N'-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 15 77) 2-(5-(2-(4-fluorofenil)hidrazinacarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida,
 78) N'-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 79) (1^{5E},10E)-5⁵-fluoro-1¹,1²-dihidro-7-oxa-3,4-diaza-1(5,1)-piridina-5(1,2)-benzenaciclododecafano-10-eno-1²,2,6-triona,
 80) (1^{5E},9E)-1¹,1²-dihidro-7-oxa-3,4-diaza-1(5,1)-piridina-5(1,2)-benzenacicloundecafano-9-eno-1²,2,6-triona, y
 20 81) (1^{5E},9E)-1¹,1²-dihidro-6-oxa-3,4-diaza-1(5,1)-piridina-5(1,2)-benzenacicloundecafano-9-eno-1²,2-diona.

El compuesto representado por la fórmula química 1 de la presente invención se puede proporcionar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable derivada de un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de las sales a utilizar en la presente invención pueden incluir sales orgánicas o inorgánicas conocidas en la técnica de los agentes antifúngicos, y se pueden fabricar por un método conocido. Ejemplos de las sales son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido nítrico; ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico; o una sal de adición de ácido formada por un ácido carbónico orgánico tal como ácido oxálico.

Adicionalmente, el compuesto representado por la fórmula química 1 de la presente invención puede incluir un hidrato y un solvato que se pueden fabricar a partir del mismo.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades fúngicas infecciosas y una composición antifúngica que contiene un compuesto representado por la fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, respectivamente.

Debido a que el compuesto representado por la fórmula química 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero del mismo, un hidrato del mismo y un solvato del mismo tienen una excelente actividad fungicida junto con una excelente actividad antifúngica, ellos pueden ser útiles para la prevención y el tratamiento de varios tipos de infecciones fúngicas tales como infecciones por *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* y *Trichophyton spp.* Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de enfermedades fúngicas infecciosas y una composición antifúngica que contiene un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto representado por la fórmula química 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un isómero del mismo, un hidrato del mismo y un solvato del mismo, como ingrediente activo. En particular, la composición antifúngica también puede incluir un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición antifúngica de la presente invención se puede formular en varios tipos a través de un método convencional en la técnica mezclando el compuesto de la presente invención con un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable adecuado para administración oral, parenteral o tópica. En particular, la composición antifúngica de la presente invención tiene una actividad fungicida y se puede administrar por vía oral.

Los ejemplos de preparaciones para administración oral pueden incluir comprimidos, cápsulas, etc., que pueden incluir, además del ingrediente activo, un diluyente (por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa o glicina, etc.), un lubricante (por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico y estearato de magnesio o estearato de calcio, o polietilenglicol, etc.) o un aglutinante (por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o polivinilpirrolidona, etc.), y pueden incluir además almidón, agar, un agente disgregante tal como ácido algínico o alginato de sodio, una mezcla azeotrópica, un absorbente, un agente colorante, un agente saborizante, un edulcorante, etc., según sea necesario.

En un aspecto de la presente invención, la composición antifúngica se puede usar para la prevención o el tratamiento de enfermedades fúngicas infecciosas que incluye administrar una composición que contiene un compuesto representado por la fórmula química 1 anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo a un sujeto con una enfermedad fúngica infecciosa o a un sujeto sospechoso de tener dicha enfermedad.

El uso anterior se refiere a todos los animales, incluidos los seres humanos con una enfermedad fúngica infecciosa o la posibilidad de tenerla. El compuesto anterior se puede administrar en la forma de una composición farmacéutica, por vía oral o parenteral. Adicionalmente, la dosis preferida del compuesto de la presente invención puede variar dependiendo de diversos factores, tales como el estado de salud, el peso corporal y la gravedad de la enfermedad de un sujeto, los tipos de fármacos, las vías de administración y la duración, y puede ser determinada de manera apropiada por un experto en la técnica. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención se puede administrar para el tratamiento de mamíferos incluidos los seres humanos con infecciones fúngicas o con la posibilidad de tenerlas, en la cantidad de 0,05 mg/kg/día a 200 mg/kg/día, más preferiblemente de 0,05 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, por vía oral o por inyección.

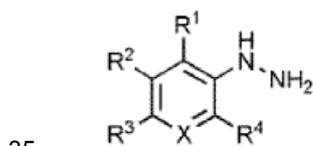
El término "administración", como se usa en la presente memoria, se refiere a la introducción de un compuesto o composición de la presente invención en un sujeto de una manera adecuada. Se puede seguir cualquier vía de administración por vía oral o por diferentes vías parenterales, siempre que permita que la composición alcance un tejido diana en el cuerpo, en particular, las vías oral, rectal, local, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial, transdérmica, intranasal, inhalatoria o intravascular a través de un método convencional.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para fabricar un compuesto de la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

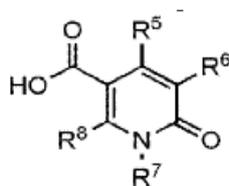
Adicionalmente, la presente invención proporciona el uso de una composición que contiene un compuesto de la fórmula química 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo para la prevención o tratamiento de enfermedades fúngicas infecciosas.

Adicionalmente, en la presente invención, el compuesto de la fórmula química 1 se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula química 2 con un compuesto de la fórmula química 3.

Fórmula química 2



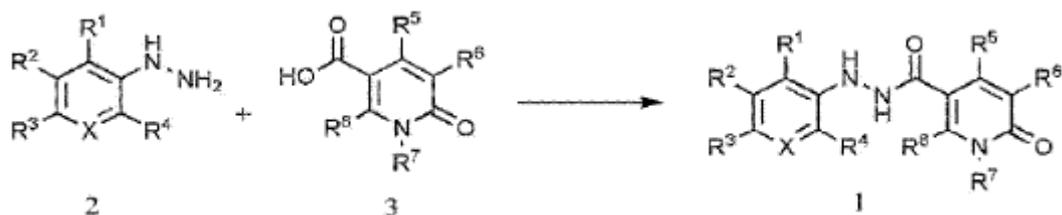
Fórmula química 3



en donde, en las fórmulas químicas anteriores, R¹ a R⁸ y X son los mismos que se han definido anteriormente.

El método de fabricación de la presente invención se ilustra esquemáticamente en el esquema de reacción 1 que sigue.

Esquema de reacción 1

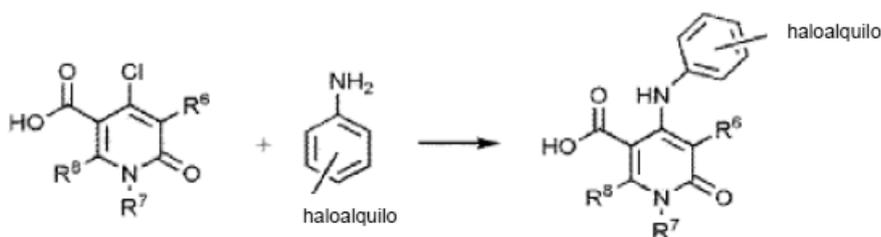


En el esquema de reacción 1 anterior, R¹ a R⁸ y X son los mismos que se han definido anteriormente, y cada reacción se realiza preferiblemente en un disolvente de reacción.

- 5 Los compuestos representados por la fórmula química 2 y la fórmula química 3, que son compuestos conocidos, se pueden fabricar por métodos conocidos y se pueden comprar en el mercado. El ácido carboxílico de la fórmula química 3 se puede usar después de convertirlo a carboxilato de metilo o grupo cloroacilo.

Adicionalmente, cuando el sustituyente R⁵ en un compuesto de la fórmula química 3 es haloalquilfenilamino C₁₋₄, se puede usar el compuesto de la fórmula química 3 después de fabricarlo por un método que se muestra en el esquema de reacción 2 que sigue.

- 10 Esquema de reacción 2



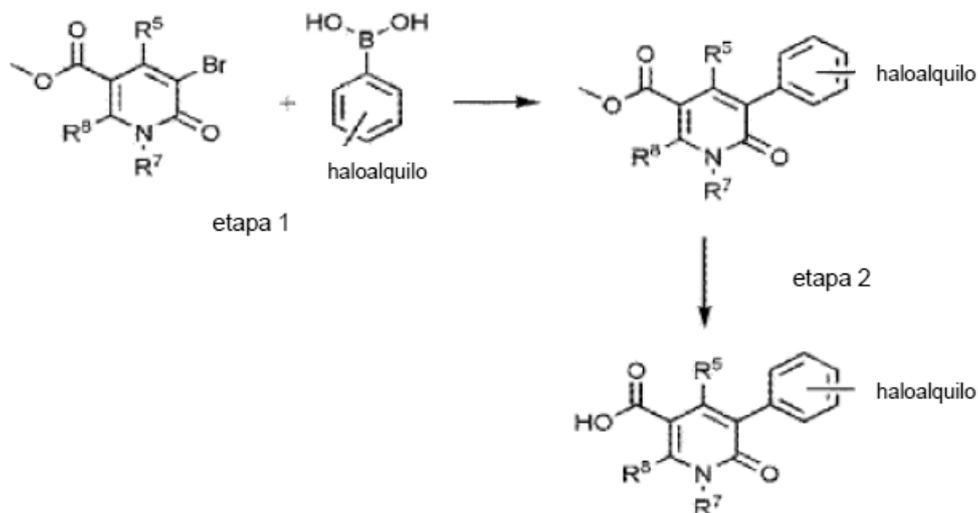
En el esquema de reacción 2 anterior, R⁶ a R⁸ son los mismos que se han definido anteriormente.

- 15 Preferiblemente, la reacción en el esquema de reacción 2 anterior se lleva a cabo en presencia de un disolvente en condiciones básicas. En particular, el disolvente de reacción es preferiblemente un disolvente polar orgánico, en particular, un disolvente polar tal como tetrahidrofurano. Adicionalmente, la base a utilizar en la reacción anterior puede ser una base inorgánica o una base orgánica convencional, por ejemplo, una base inorgánica tal como hexametildisilazida de litio (LHMDS) o diisopropilamida de litio (LDA).

- 20 Adicionalmente, el compuesto que tiene haloalquilfenilamino C₁₋₄ como sustituyente para R⁵ entre los compuestos que representa la fórmula química 3 se puede preparar por agitación de -78 °C a 50 °C, preferiblemente entre temperatura ambiente y 50 °C, durante 30 minutos a 24 horas .

Adicionalmente, cuando el sustituyente R⁶ en un compuesto de la fórmula química 3 es fenilo sustituido con haloalquilo C₁₋₄, el compuesto de la fórmula química 3 se puede usar después de fabricarlo por un método que se muestra en el esquema de reacción 3 que sigue.

Esquema de reacción 3



En el esquema de reacción 3 anterior, R^5 , R^7 y R^8 son los mismos que se han definido anteriormente.

La etapa 1 en el esquema de reacción 3 anterior es una reacción que tiene lugar en condiciones básicas a través de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki utilizando un catalizador de paladio. Preferiblemente, el disolvente de reacción a utilizar es un disolvente polar orgánico, y más preferiblemente, disolventes polares tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano, metanol, etanol, dioxano o agua. Adicionalmente, la base a utilizar en la reacción puede ser una base inorgánica convencional, por ejemplo, carbonato de sodio (Na_2CO_3), hidrogenocarbonato de sodio (NaHCO_3), carbonato de potasio (K_2CO_3) o carbonato de cesio (Cs_2CO_3), etc.

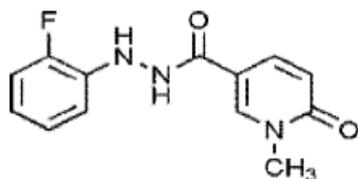
La etapa 2 en el esquema de reacción 3 anterior es una reacción para convertir un compuesto acoplado procedente de la reacción de Suzuki en ácido carboxílico por hidrólisis.

Preferiblemente, las reacciones de la etapa 1 y etapa 2 se llevan a cabo por tratamiento con calor de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $200\text{ }^\circ\text{C}$, y más preferiblemente, de $50\text{ }^\circ\text{C}$ a $150\text{ }^\circ\text{C}$, durante 30 minutos a 24 horas, o por medio de irradiación de microondas, para obtener de este modo un compuesto de la fórmula química 3 en donde el sustituyente R^6 es fenilo sustituido con haloalquilo C_{1-4} .

La presente invención se explicará con más detalle a continuación en la presente memoria con referencia a los ejemplos, sin embargo, éstos se describen con fines ilustrativos y no se deben considerar limitantes del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de N'-(2-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

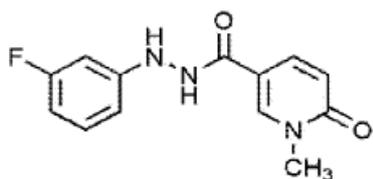
Se disolvió ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (15,7 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL), se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$, y se añadieron secuencialmente 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (17,1 mg, 0,11 mmol), hidroxibenzotriazol (14,9 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (27,9 μL , 0,2 mmol). Después de agitar a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos, se añadieron a la mezcla resultante (2-fluorofenil)hidrazina (12,6 mg, 0,1 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2,4 mg, 0,02 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente, y se diluyó el resultante con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. Se recogió la capa orgánica resultante, se secó con sulfato de magnesio y se filtró, se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna (solución de desarrollo, acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (17,0 mg, rendimiento 65 %).



$^1\text{H NMR}$ (MeOH-d_4): δ 8,38 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,63 (s, 3H)

Ejemplo 2: Preparación de N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

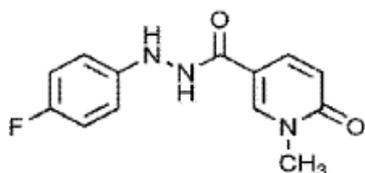
Se obtuvo el compuesto del título (18,0 mg, rendimiento 69 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,37 (d, 2H), 8,36-7,94 (m, 1H), 7,17-7,61 (m, 1H), 6,57-6,47 (m, 4H), 3,63 (s, 3H)

Ejemplo 3: Preparación de N'-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

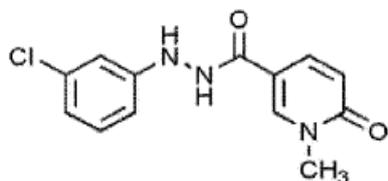
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (14,9 mg, rendimiento 57 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,96 (t, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 3,48 (s, 3H)

Ejemplo 4: Preparación de N'-(3-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

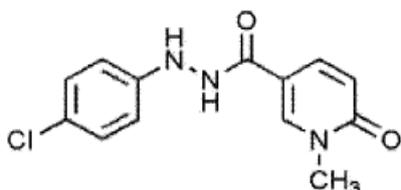
- 10 Se obtuvo el compuesto del título (17,8 mg, rendimiento 64 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (3-clorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$ -d): δ 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,90-6,87 (m, 2H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,63 (s, 3H)

- 15 Ejemplo 5: Preparación de N'-(4-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

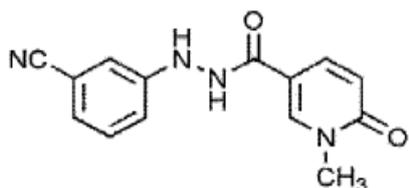
Se obtuvo el compuesto del título (20,8 mg, rendimiento 75 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (4-clorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



- 20 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,96 (t, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 3,48 (s, 3H)

Ejemplo 6: Preparación de N'-(3-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

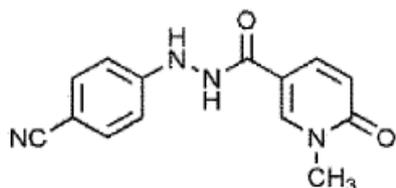
Se obtuvo el compuesto del título (20,7 mg, rendimiento 77 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 3-hidrazinilbenzonitrilo en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$): δ 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,21-7,20 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 3,63 (s, 3H)

Ejemplo 7: Preparación de N'-(4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

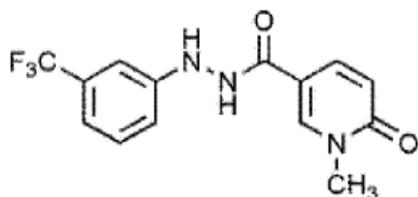
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (21,2 mg, rendimiento 79 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 4-hidrazinilbenzocitrilo en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$): δ 8,18 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 3,64 (s, 3H)

Ejemplo 8: Preparación de 1-metil-6-oxo-N'-(3-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

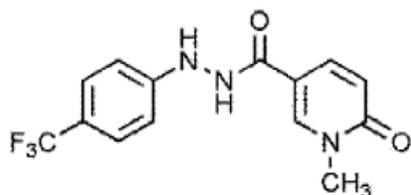
- 10 Se obtuvo el compuesto del título (21,5 mg, rendimiento 69 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (3-(trifluorometil)fenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$): δ 8,18 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 3,61 (s, 3H)

Ejemplo 9: Preparación de 1-metil-6-oxo-N'-(4-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

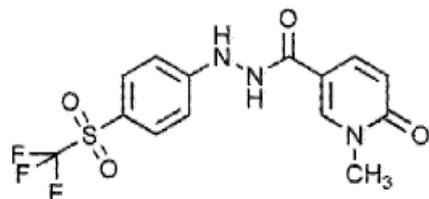
- 15 Se obtuvo el compuesto del título (17,7 mg, rendimiento 57 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (4-(trifluorometil)fenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$): δ 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 3,61 (s, 3H)

Ejemplo 10: Preparación de 1-metil-6-oxo-N'-(4-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

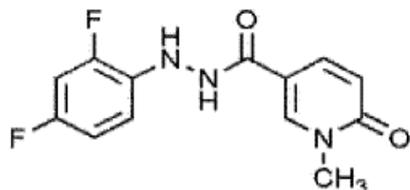
- 20 Se obtuvo el compuesto del título (23,3 mg, rendimiento 62 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (4-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH-d_4): δ 8,39 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,63 (s, 3H)

Ejemplo 11: Preparación de N'-(2,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

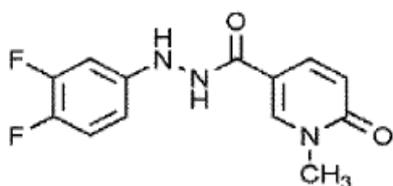
Se obtuvo el compuesto del título (15,1 mg, rendimiento 54 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (2,4-difluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,39 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,63 (s, 3H)

5 Ejemplo 12: Preparación de N'-(3,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

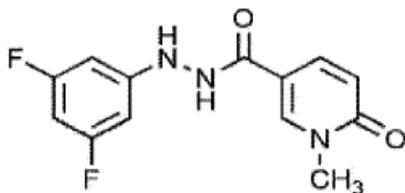
Se obtuvo el compuesto del título (17,0 mg, rendimiento 61 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (3,4-difluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,39 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,64 (s, 3H)

10 Ejemplo 13: Preparación de N'-(3,5-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

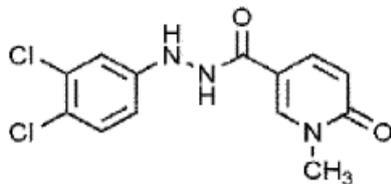
Se obtuvo el compuesto del título (17,6 mg, rendimiento 63 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (3,5-difluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,39 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,15 (dd, 1H), 3,63 (s, 3H)

15 Ejemplo 14: Preparación de N'-(3,4-diclorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

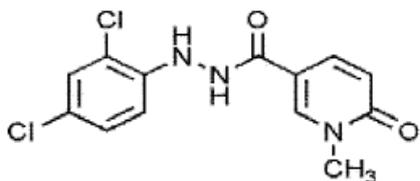
Se obtuvo el compuesto del título (22,5 mg, rendimiento 72 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (3,4-diclorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,39 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,63 (s, 3H)

20 Ejemplo 15: Preparación de N'-(2,4-diclorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

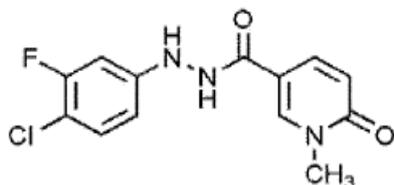
Se obtuvo el compuesto del título (19,0 mg, rendimiento 61 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (2,4-diclorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,38 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,62 (s, 3H)

Ejemplo 16: Preparación de N'-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

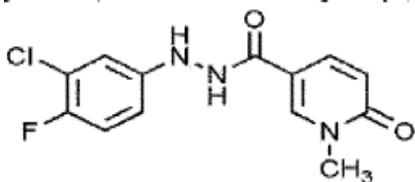
5 Se obtuvo el compuesto del título (16,9 mg, rendimiento 57 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (4-cloro-3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$ -d): δ 8,16 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,62 (t, 1H), 3,62 (s, 3H)

Ejemplo 17: Preparación de N'-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

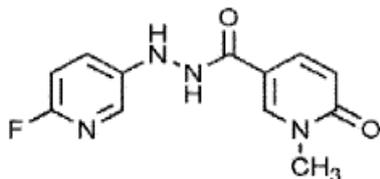
10 Se obtuvo el compuesto del título (15,4 mg, rendimiento 52 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (3-cloro-4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$ -d): δ 8,17 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,61- 6,59 (m, 1H), 3,62 (s, 3H)

Ejemplo 18: Preparación de N'-(6-fluoropiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

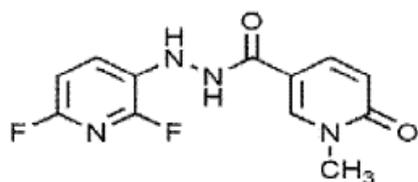
15 Se obtuvo el compuesto del título (16,8 mg, rendimiento 64 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 2-fluoro-5-hidrazinilpiridina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,35 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,60 (s, 3H)

20 Ejemplo 19: Preparación de N'-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

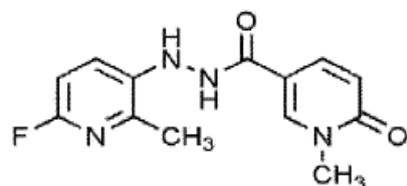
Se obtuvo el compuesto del título (21,0 mg, rendimiento 75 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 2,6-fluoro-5-hidrazinilpiridina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$): δ 8,46 (s, 1H), 8,40-8,30 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,64 (s, 1H)

Ejemplo 20: Preparación de N'-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

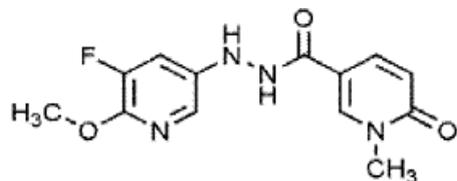
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (21,3 mg, rendimiento 77 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó 6-fluoro-2-metil-5-hidrazinilpiridina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)

Ejemplo 21: Preparación de N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

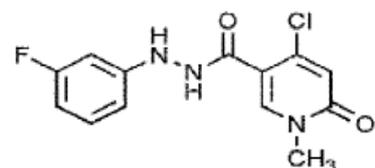
- 10 Se obtuvo el compuesto del título (23,1 mg, rendimiento 79 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó hidrocloreto de 5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il-hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH-d_4): δ 8,35 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (s, 3H)

- 15 Ejemplo 22: Preparación de 4-cloro-N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

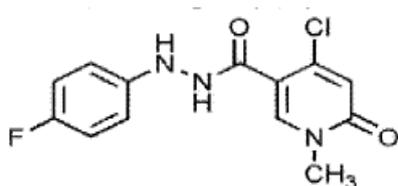
Se obtuvo el compuesto del título (18,3 mg, rendimiento 62 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



- 20 $^1\text{H NMR}$ (MeOH-d_4): δ 8,15 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,71-6,69 (m, 2H), 6,63-6,60 (m, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 3,59 (s, 3H)

Ejemplo 23: Preparación de 4-cloro-N'-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

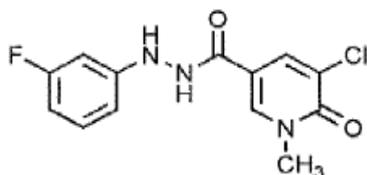
- 25 Se obtuvo el compuesto del título (16,0 mg, rendimiento 54 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,12 (s, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,91-6,88 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,58 (s, 3H)

Ejemplo 24: Preparación de 5-cloro-N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

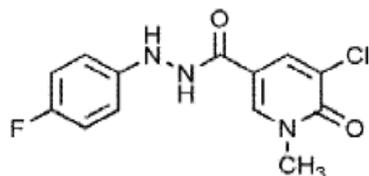
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (18,0 mg, rendimiento 61 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10,19 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,13 (q, 1H), 6,59-6,45 (m, 3H), 3,57 (s, 3H)

- 10 Ejemplo 25: Preparación de 5-cloro-N'-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

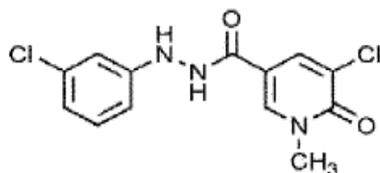
Se obtuvo el compuesto del título (18,6 mg, rendimiento 63 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



- 15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10,18 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,97 (t, 2H), 6,77-6,75 (m, 2H), 3,56 (s, 3H)

Ejemplo 26: Preparación de 5-cloro-N'-(3-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

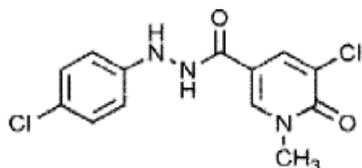
- 20 Se obtuvo el compuesto del título (22,5 mg, rendimiento 72 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, y se usó (3-clorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10,20 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,74-6,70 (m, 3H), 3,57 (s, 3H)

Ejemplo 27: Preparación de 5-cloro-N'-(4-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

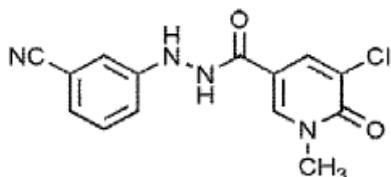
- 25 Se obtuvo el compuesto del título (19,0 mg, rendimiento 61 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, y se usó (4-clorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 3,56 (s, 3H)

Ejemplo 28: Preparación de 5-cloro-N'-(3-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

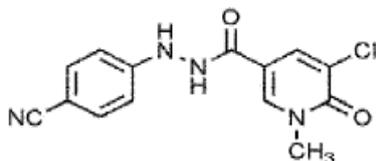
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (23,3 mg, rendimiento 77 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó 3-hidrazinilbenzocianuro en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10,25 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,12-7,07 (m, 3H), 3,57 (s, 3H)

- 10 Ejemplo 29: Preparación de 5-cloro-N'-(4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

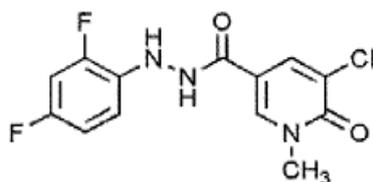
Se obtuvo el compuesto del título (23,9 mg, rendimiento 79 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, y se usó 4-hidrazinilbenzocianuro en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



- 15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 10,31 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 3,56 (s, 3H)

Ejemplo 30: Preparación de 5-cloro-N'-(2,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

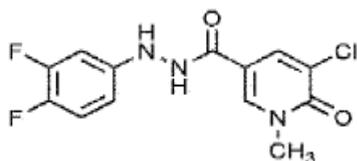
Se obtuvo el compuesto del título (17,9 mg, rendimiento 57 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, y se usó (2,4-difluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



- 20 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 2H), 3,56 (s, 3H)

Ejemplo 31: Preparación de 5-cloro-N'-(3,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

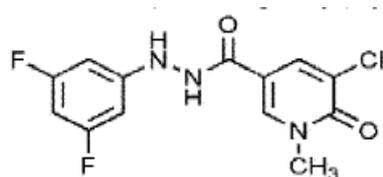
- 25 Se obtuvo el compuesto del título (16,3 mg, rendimiento 52 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (3,4-difluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,20 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,17 (q, 1H), 6,74-6,55 (m, 2H), 3,56 (s, 3H)

Ejemplo 32: Preparación de 5-cloro-N'-(3,5-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

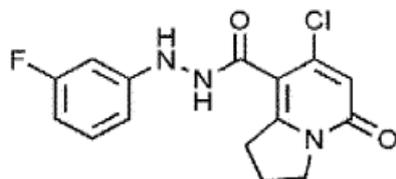
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (20,1 mg, rendimiento 64 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, y se usó (3,5-difluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 6,42-6,38 (m, 3H), 3,56 (s, 3H)

- 10 Ejemplo 33: Preparación de 7-cloro-N'-(3-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-8-carbohidrazida

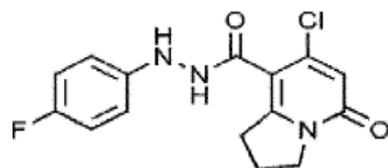
Se obtuvo el compuesto del título (24,1 mg, rendimiento 75 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 7-cloro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-8-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



- 15 ^1H NMR (MeOH- d_4): δ 7,22-7,17 (m, 1H), 6,71-6,69 (m, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 6,55-6,51 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,29 (t, 2H)

Ejemplo 34: Preparación de 7-cloro-N'-(4-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-8-carbohidrazida

- 20 Se obtuvo el compuesto del título (24,8 mg, rendimiento 77 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 7-cloro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-8-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



^1H NMR (MeOH- d_4): δ 6,98-6,95 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,29-3,22 (t, 2H), 2,28 (t, 2H)

Ejemplo 35: Preparación de N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

- 25 (Etapla 1) Preparación de ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

Se añadió hidróxido de sodio 2 N (4 mL) a 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (300 mg, 1,0 equivalentes) disuelto en un disolvente mixto de tetrahidrofurano/metanol (7 mL/7 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se diluyó el resultante con acetato de etilo y agua para separar la capa acuosa. La capa acuosa resultante se acidificó con HCl 2 N para formar cristales. Los cristales resultantes se filtraron para obtener el compuesto del título (rendimiento: 60 %).

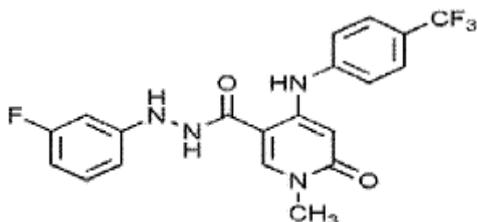
30

(Etapa 2) Preparación de ácido 1-metil-6-oxo-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

El ácido 4-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (50 mg, 1,0 equivalentes) preparado en la etapa 1 se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) y se añadió 4-(trifluorometil)anilina (66 μ L, 2,0 equivalentes). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (500 μ L, 3,0 equivalentes). La temperatura de la mezcla resultante se aumentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, el resultante se terminó con una solución acuosa de HCl 1 N, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se recogió, se secó con sulfato de magnesio y se filtró, se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna (disolvente de desarrollo, acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (rendimiento; 93 %).

(Etapa 3) Preparación de N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

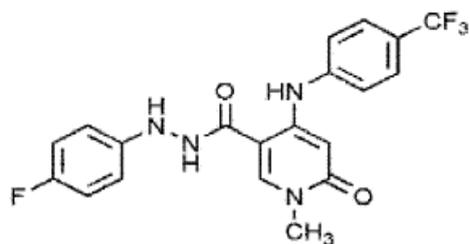
El ácido 1-metil-6-oxo-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (31,2 mg, 0,1 mmol) preparado en la etapa 2 se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), se enfrió a 0 °C, y después se añadieron secuencialmente 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (17,1 mg, 0,11 mmol), hidroxibenzotriazol (14,9 mg, 0,11 mmol), y trietilamina (27,9 μ L, 0,2 mmol). Se agitó el resultante a 0 °C durante 30 minutos, se añadieron (3-fluorofenil)hidrazina (12,6 mg, 0,1 mmol) y dimetilaminopiridina (2,4 mg, 0,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente de la misma, y se diluyó el resultante con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. Se recogió la capa orgánica resultante, se secó con sulfato de magnesio y se filtró, se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna (disolvente de desarrollo, acetato de etilo:hexano = 1:2) para obtener el compuesto del título (32,2 mg, rendimiento 79 %).



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,31 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 6,53 -6,51 (m, 1H), 6,51-6,49 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,55 (s, 3H)

Ejemplo 36: Preparación de N'-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-4-((4-(trifluorometil)fenil)amino)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

Se obtuvo el compuesto del título (26,1 mg, rendimiento 62 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (3-fluorofenil)hidrazina en la etapa 3 del ejemplo 35.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,29 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 3,55 (s, 3H)

Ejemplo 37: Preparación de N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

(Etapa 1) Preparación de 5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

Se disolvieron 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (3,0 g, 1,0 equivalentes) y carbonato de potasio (3,6 g, 2,0 equivalentes) en N,N-dimetilformamida y se añadió gota a gota yodometano (1,5 equivalentes) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se diluyó el resultante con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se filtró, y se concentró

a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano y se cristalizó con hexano para obtener el compuesto del título (2,5 g, rendimiento 79 %).

(Etapa 2) Preparación de 5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

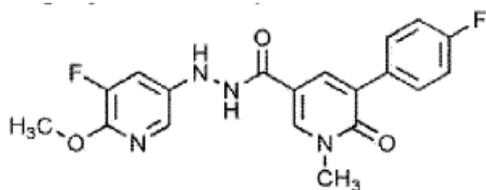
5 El 5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 1,0 equivalentes) preparado en la etapa 1 se disolvió en N,N-dimetilformamida, se añadieron secuencialmente ácido (4-fluorofenil)borónico (939 mg, 1,1 equivalentes), tetrakisaladio (705 mg, 0,1 equivalentes), y carbonato de sodio 2 N (4,1 mL, 4,0 equivalentes), y se dejó reaccionar en un sintetizador de microondas mantenido a 120 °C durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, el resultante se terminó añadiendo agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto resultante se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por
10 cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,3 g, rendimiento 82 %).

(Etapa 3) Preparación de ácido 5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

15 El 5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 1,0 equivalentes) preparado en la etapa 2 se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano/metanol (1:1, 0,1 M), se añadió hidróxido de sodio 2 N (18 mL, 6 equivalentes) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, el resultante se acidificó con una solución acuosa de HCl 1 N y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua, se secó y se filtró con sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,4 g, rendimiento 99 %).

(Etapa 4) Preparación de N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

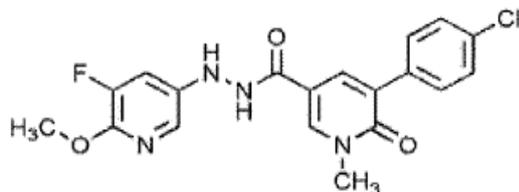
20 El ácido 5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (24,7 mg, 0,1 mmol) preparado en la etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), se enfrió a 0 °C, y se añadieron secuencialmente 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (17,1 mg, 0,11 mmol), hidroxibenzotriazol (14,9 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (27,9 µL, 0,2 mmol). Se agitó el resultante a 0 °C durante 30 minutos, se añadieron hidrocloreuro de 5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il-hidrazina (12,6 mg, 0,1 mmol) y dimetilaminopiridina (2,4 mg, 0,02 mmol) y se agitó a temperatura
25 ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente de la misma, y se diluyó el resultante con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. Se recogió la capa orgánica resultante, se secó con sulfato de magnesio y se filtró, se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna (disolvente de desarrollo, acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (20,9 mg, rendimiento 54 %).



30 ¹H NMR (MeOH-d₄): δ 8,38 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,12-7,17 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (s, 3H)

Ejemplo 38: Preparación de 5-(4-clorofenil)-N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

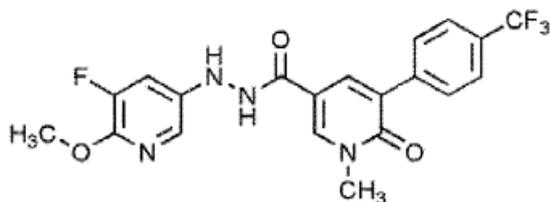
35 Se obtuvo el compuesto del título (24,6 mg, rendimiento 61 %) de la misma manera que en el ejemplo 37, excepto que se usó ácido (4-clorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 2.



40 ¹H NMR (MeOH-d₄): δ 8,40 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,13 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,70 (s, 3H)

Ejemplo 39: Preparación de N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

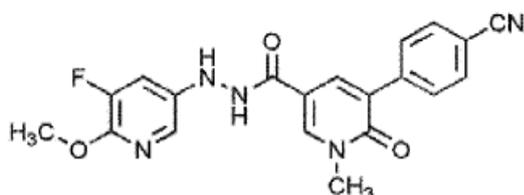
Se obtuvo el compuesto del título (27,5 mg, rendimiento 63 %) de la misma manera que en el ejemplo 37, excepto que se usó ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 2.



5 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,45 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (s, 3H)

Ejemplo 40: Preparación de 5-(4-cianofenil)-N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

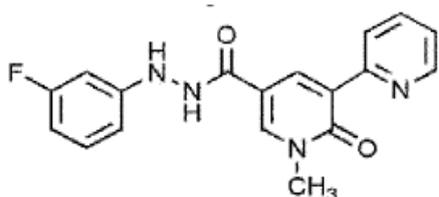
Se obtuvo el compuesto del título (28,3 mg, rendimiento 72 %) de la misma manera que en el ejemplo 37, excepto que se usó ácido (4-cianofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 2.



10 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,46 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 3H)

Ejemplo 41: Preparación de N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-il)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

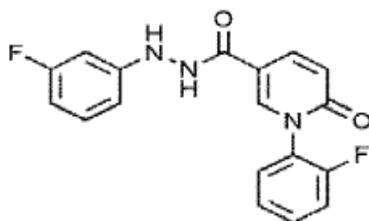
15 Se obtuvo el compuesto del título (20,6 mg, rendimiento 61 %) de la misma manera que en el ejemplo 37, excepto que se usó ácido (2-piridinil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de hidrocloreuro de 5-fluoro-6-metoxi-piridin-3il-hidrazina en la etapa 4.



20 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,67 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,17-14 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 6,52-6,49 (m, 1H), 3,72 (s, 3H)

Ejemplo 42: Preparación de 1-(2-fluorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

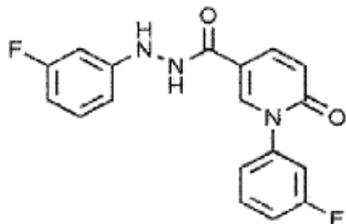
Se obtuvo el compuesto del título (27,0 mg, rendimiento 79 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 1-(2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



25 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,32 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,65-7,63 (m, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,05 -7,01 (m, 2H), 6,56-6,48 (m, 2H)

Ejemplo 43: Preparación de N',1-bis(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

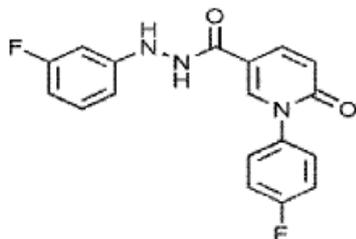
Se obtuvo el compuesto del título (21,8 mg, rendimiento 64 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 1-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



5 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,32 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,18 -7,13 (m, 2H), 6,97-9,64 (m, 1H), 6,56-6,48 (m, 2H)

Ejemplo 44: Preparación de N'-(3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

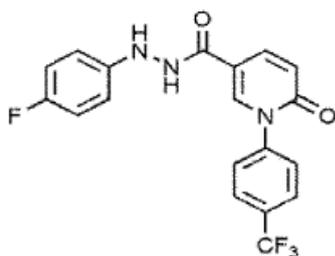
10 Se obtuvo el compuesto del título (25,6 mg, rendimiento 75 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 1-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,32 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,69 -6,63 (m, 2H), 6,56-6,48 (m, 2H)

15 Ejemplo 45: Preparación de N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

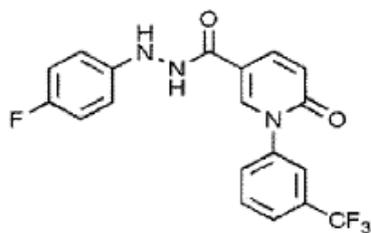
Se obtuvo el compuesto del título (30,1 mg, rendimiento 77 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 6-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico. en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$ - d): δ 8,16 (d, 1H), 7,80-7,74 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 6,96 (t, 2H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,21 (s, 1H)

Ejemplo 46: Preparación de N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

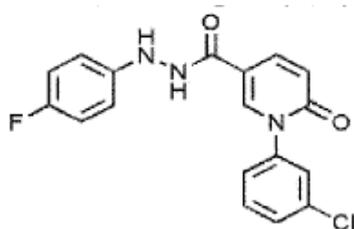
25 Se obtuvo el compuesto del título (30,9 mg, rendimiento 79 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 6-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$): δ 8,16 (s, 1H), 7,76-7,60 (m, 6H), 6,98-6,85 (m, 4H), 6,70 (d, 1H), 6,20 (s, 1H)

Ejemplo 47: Preparación de 1-(3-clorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

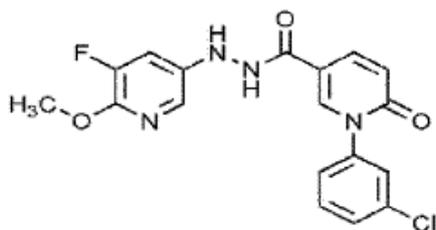
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (22,9 mg, rendimiento 64 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 1-(3-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$): δ 8,12 (d, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,96 (t, 2H), 6,88-6,85 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,20 (s, 1H)

- 10 Ejemplo 48: Preparación de 1-(3-clorofenil)-N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

- 15 Se obtuvo el compuesto del título (29,2 mg, rendimiento 75 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 1-(3-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó hidrocloreto de 5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il-hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH-d_4): δ 8,32 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,55-7,60 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,91 (s, 3H)

Ejemplo 49: Preparación de N'-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

- 20 (Etapa 1) Preparación de 6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

- 25 Se disolvió ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (500 mg, 1,0 equivalentes) en metanol (12 mL), se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota cloruro de tionilo (338 μL , 1,2 equivalentes). La temperatura del resultante se aumentó a 70 °C y se agitó a reflujo durante 6 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente, y se diluyó el resultante con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio y se filtró, se concentró a presión reducida. El residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación.

(Etapa 2) Preparación de 6-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

- 30 El 6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 1,0 equivalentes) preparado en la etapa 1 se disolvió en N,N-dimetilformamida (1 mL), se añadió carbonato de potasio (217 mg, 2,4 equivalentes) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió al resultante gota a gota 2-(bromometil)tiazol y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente de la misma, y se diluyó el

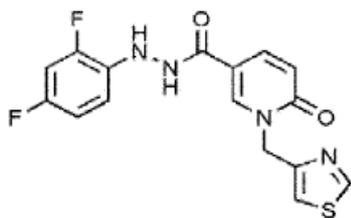
resultante con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio y se filtró, se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna (disolvente de desarrollo, acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (rendimiento; 52 %).

5 (Etapa 3) Preparación de ácido 6-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

El 6-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (88 mg, 1,0 equivalentes) preparado en la etapa 2 se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano/metanol (1,7 mL/1,7 mL), se añadió hidróxido de sodio 2 N (1 mL) y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se diluyó el resultante con acetato de etilo y agua, y se separó la capa acuosa resultante. La capa acuosa obtenida de este modo se acidificó con una solución acuosa de HCl 2 N para formar cristales, y los cristales obtenidos de este modo se filtraron para obtener el compuesto del título (rendimiento: 35 %).

(Etapa 4) Preparación de N'-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

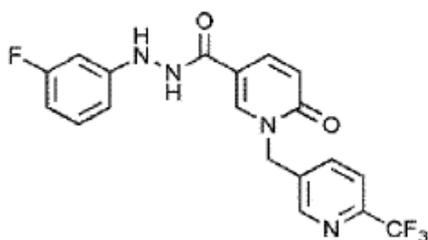
El ácido 6-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (23,6 mg, 0,1 mmol) preparado en la etapa 3 se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), se enfrió a 0 °C, y se añadieron secuencialmente 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (17,1 mg, 0,11 mmol), hidroxibenzotriazol (14,9 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (27,9 µL, 0,2 mmol). El resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se añadieron (2,4-difluorofenil)hidrazina (12,6 mg, 0,1 mmol) y dimetilaminopiridina (2,4 mg, 0,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente de la misma, y se diluyó el resultante con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica resultante se recogió, se secó con sulfato de magnesio y se filtró, se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna (disolvente de desarrollo, acetato de etilo:hexano = 1:2) para obtener el compuesto del título (27,9 mg, rendimiento 77 %).



¹H NMR (MeOH-d₄): δ 8,96 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,35 (s, 2H)

25 Ejemplo 50: Preparación de N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

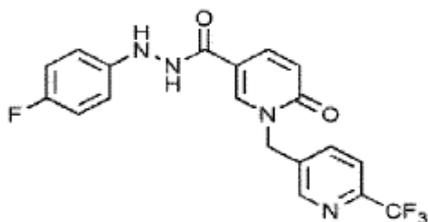
Se obtuvo el compuesto del título (32,1 mg, rendimiento 79 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



30 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10,21 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,16 (q, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,54-6,47 (m, 3H), 5,32 (s, 2H)

Ejemplo 51: Preparación de N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

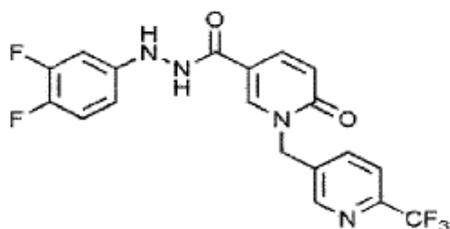
35 Se obtuvo el compuesto del título (21,1 mg, rendimiento 52 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,19 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94-7,87 (m, 3H), 6,99 (t, 2H), 6,80-6,78 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 5,31 (s, 2H)

5 Ejemplo 52: Preparación de N'-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

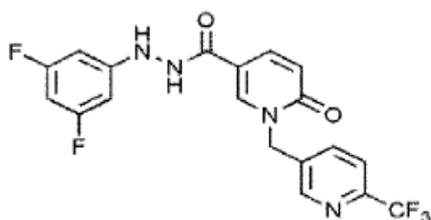
Se obtuvo el compuesto del título (27,2 mg, rendimiento 64 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3,4-difluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



10 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,22 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,20 (q, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,59-6,49 (m, 2H), 5,31 (s, 2H)

Ejemplo 53: Preparación de N'-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

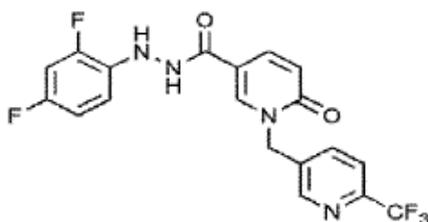
15 Se obtuvo el compuesto del título (31,8 mg, rendimiento 75 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3,5-difluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,25 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 5,31 (s, 2H)

20 Ejemplo 54: Preparación de N'-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

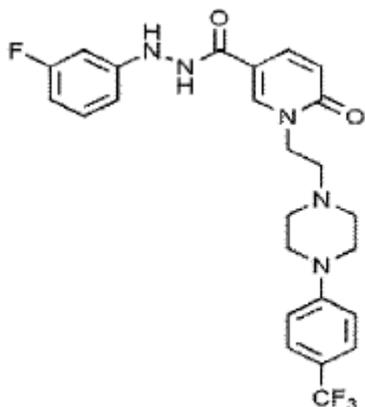
Se obtuvo el compuesto del título (32,7 mg, rendimiento 77 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2.



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10,25 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 6,52-6,40 (m, 4H), 5,31 (s, 2H)

Ejemplo 55: Preparación de N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

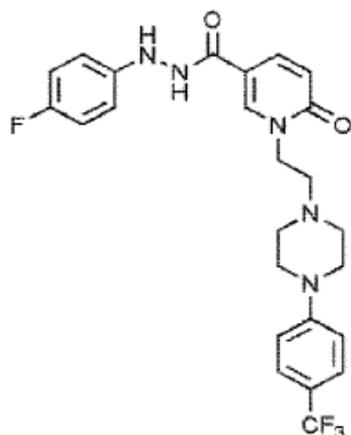
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (39,8 mg, rendimiento 79 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 1-(2-cloroetil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



- 10 ^1H NMR (CDCl $_3$ -d): δ 8,37 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,63-6,58 (m, 2H), 6,54-6,51 (m, 1H), 6,46-6,43 (m, 1H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,37-4,35 (m, 2H), 3,56-3,54 (m, 4H), 3,23-3,16 (m, 4H)

Ejemplo 56: Preparación de N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

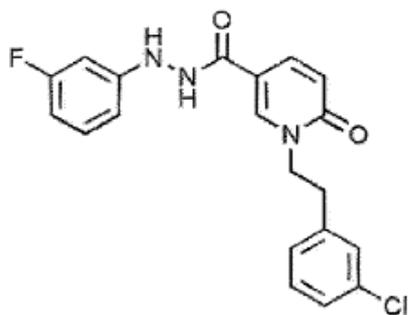
- 15 Se obtuvo el compuesto del título (37,8 mg, rendimiento 75 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 1-(2-cloroetil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



^1H NMR (CDCl $_3$ -d): δ 8,15 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,93 (t, 2H), 6,85-6,81 (m, 4H), 6,61 (d, 1H), 4,44 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,59-3,54 (m, 4H), 3,20-3,13 (m, 4H)

Ejemplo 57: Preparación de 1-(3-clorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

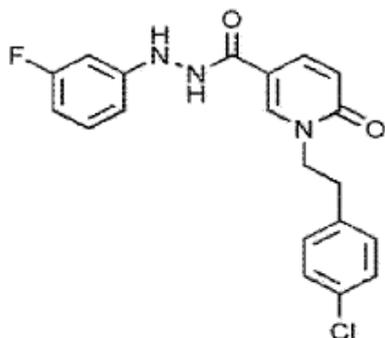
- 20 Se obtuvo el compuesto del título (29,7 mg, rendimiento 77 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,03 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,28-7,21 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,58 (d, 2H), 6,51- 6,47 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,07 (t, 2H)

Ejemplo 58: Preparación de 1-(4-clorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

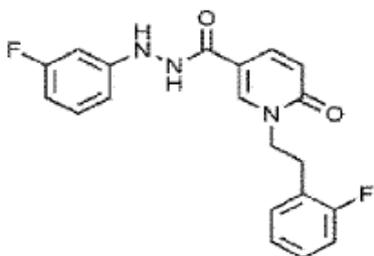
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (30,5 mg, rendimiento 79 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 1-(2-bromoetil)-4-clorobenceno en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó 3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



- 10 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,07 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,02 (t, 2H), 6,80-6,68 (m, 2H), 6,52 -6,49 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,08 (t, 2H)

Ejemplo 59: Preparación de 1-(2-fluorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

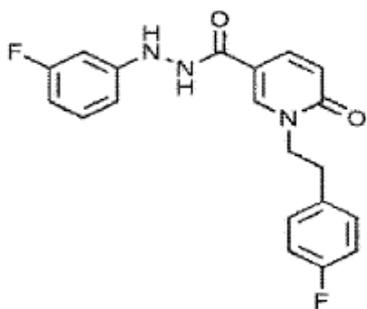
Se obtuvo el compuesto del título (21,1 mg, rendimiento 57 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



- 15 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,07 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,52-6,49 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,08 (t, 2H)

Ejemplo 60: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

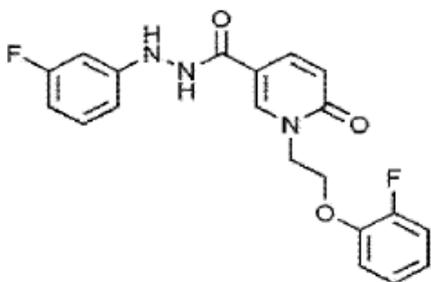
- 20 Se obtuvo el compuesto del título (22,9 mg, rendimiento 62 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,07 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,02 (t, 2H), 6,60-6,58 (m, 2H), 6,52 -6,49 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,08 (t, 2H)

Ejemplo 61: Preparación de 1-(2-(2-fluorofenoxi)etil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

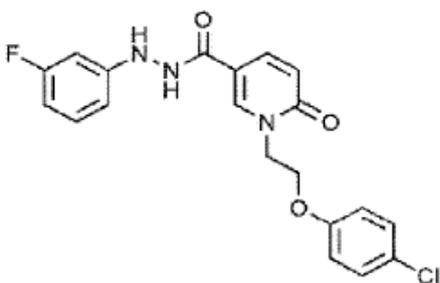
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (20,8 mg, rendimiento 54 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 1-(2-bromometoxi)-2-fluorobenceno en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



- 10 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,46 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,16 (q, 1H), 7,07-7,04 (m, 3H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,65 -6,63 (m, 1H), 6,59-6,53 (m, 2H), 6,51-6,49 (m, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,38 (t, 2H)

Ejemplo 62: Preparación de 1-(2-(4-clorofenoxi)etil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

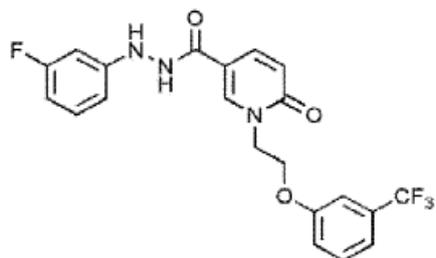
Se obtuvo el compuesto del título (24,5 mg, rendimiento 61 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 1-(2-bromometoxi)-4-clorobenceno en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



- 15 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,46 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 6,59-6,53 (m, 2H), 6,51-6,49 (m, 1H), 4,47 (t, 2H), 4,38 (t, 2H)

Ejemplo 63: Preparación de N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

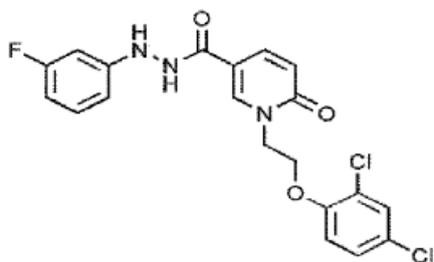
- 20 Se obtuvo el compuesto del título (27,4 mg, rendimiento 63 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 1-(2-bromometoxi)-3-(trifluorometil)benceno en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2 y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,43 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,16-7,12 (m, 3H), 6,61 (dd, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,55-6,46 (m, 2H), 4,46 (t, 2H), 4,36 (t, 2H)

Ejemplo 64: Preparación de 1-(2-(2,4-diclorofenoxy)etil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

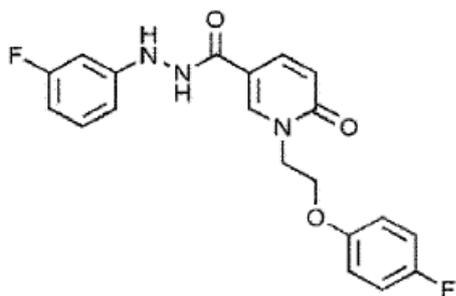
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (31,4 mg, rendimiento 72 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 1-(2-bromometoxi)-2,4-diclorobenceno en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



- 10 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,43 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,55-6,46 (m, 2H), 4,46 (t, 2H), 4,36 (t, 2H)

Ejemplo 65: Preparación de 1-(2-(4-fluorofenoxy)etil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

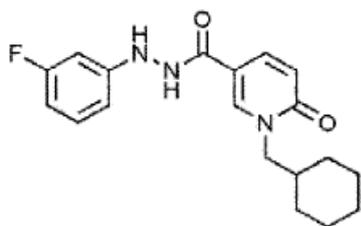
Se obtuvo el compuesto del título (23,5 mg, rendimiento 61 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 1-(2-bromometoxi)-4-fluorobenceno en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



- 15 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,43 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,55-6,46 (m, 2H), 4,46 (t, 2H), 4,36 (t, 2H)

Ejemplo 66: Preparación de 1-(ciclohexilmetil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

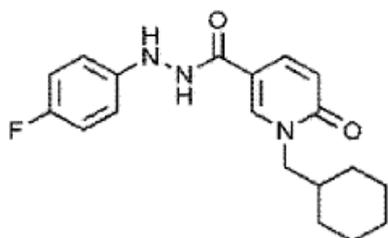
- 20 Se obtuvo el compuesto del título (21,3 mg, rendimiento 62 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó (bromometil)ciclohexano en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



$^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,30 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,60-6,49 (m, 3H), 3,90 (d, 2H), 1,90-1,86 (d, 1H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 3H), 1,30-1,21 (m, 3H), 1,10-1,04 (m, 2H)

Ejemplo 67: Preparación de 1-(ciclohexilmetil)-N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

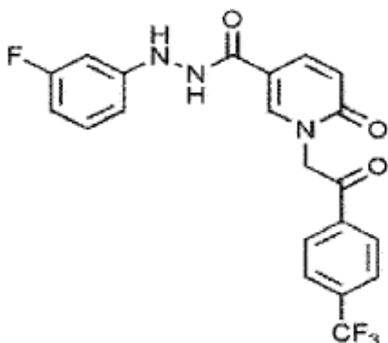
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (18,5 mg, rendimiento 54 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó (bromometil)ciclohexano en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



- 10 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,27 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 1,89-1,84 (m, 1H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 3H), 1,29-1,20 (m, 3H), 1,09-1,02 (m, 2H)

Ejemplo 68: Preparación de N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

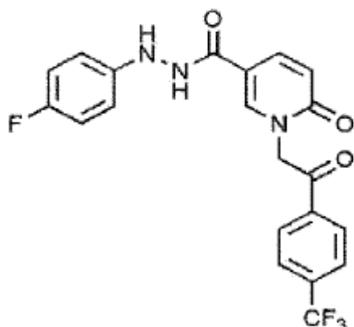
- 15 Se obtuvo el compuesto del título (26,4 mg, rendimiento 61 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 2-bromo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



- 20 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,34 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,65-6,61 (m, 2H), 6,56-6,53 (m, 1H), 6,50-6,46 (m, 1H), 5,46 (s, 2H)

Ejemplo 69: Preparación de N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

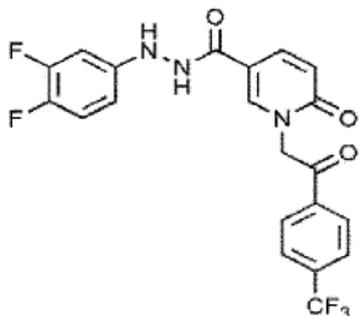
Se obtuvo el compuesto del título (26,9 mg, rendimiento 62 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 2-bromo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



^1H NMR (MeOH- d_4): δ 8,34 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 6,50-6,46 (m, 1H), 5,46 (s, 2H)

5 Ejemplo 70: Preparación de N'-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

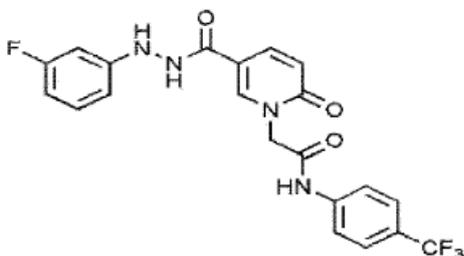
Se obtuvo el compuesto del título (24,4 mg, rendimiento 54 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 2-bromo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2 y se usó (3,4-difluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



10 ^1H NMR (MeOH- d_4): δ 8,34 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,42-7,40 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,50-6,46 (m, 2H), 5,46 (s, 2H)

Ejemplo 71: Preparación de 2-(5-(2-(3-fluorofenil)hidrazinacarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida

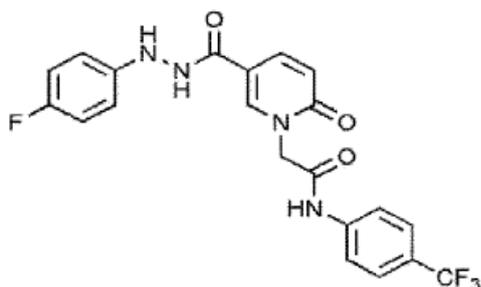
15 Se obtuvo el compuesto del título (27,4 mg, rendimiento 61 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 2-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



^1H NMR (MeOH- d_4): δ 8,40 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,16-7,15 (m, 1H), 6,66-6,48 (m, 4H), 4,92 (s, 2H)

20 Ejemplo 72: Preparación de 2-(5-(2-(4-fluorofenil)hidrazinacarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida

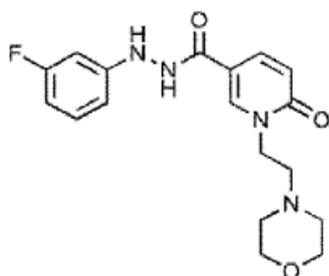
Se obtuvo el compuesto del título (28,2 mg, rendimiento 63 %) de la misma manera que en el ejemplo 49, excepto que se usó 2-bromo-N-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida en lugar de 2-(bromometil)tiazol en la etapa 2, y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2,4-difluorofenil)hidrazina en la etapa 4.



^1H NMR (MeOH- d_4): δ 8,37 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 4,92 (d, 2H)

Ejemplo 73: Preparación de N'-(3-fluorofenil)-1-(2-morfolinoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

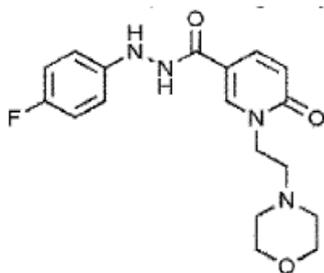
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (25,9 mg, rendimiento 72 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 1-(2-morfolinoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



- 10 ^1H NMR (MeOH- d_4): δ 8,36 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,58-6,49 (m, 3H), 4,18 (t, 2H), 3,66 (m, 4H), 2,71 (t, 2H), 2,53 (m, 4H)

Ejemplo 74: Preparación de N'-(4-fluorofenil)-1-(2-morfolinoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

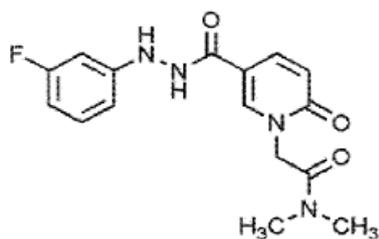
Se obtuvo el compuesto del título (22,0 mg, rendimiento 61 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 1-(2-morfolinoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



- 15 ^1H NMR (MeOH- d_4): δ 8,33 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 6,94-6,84 (m, 2H), 6,84-6,82 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 2,69 (t, 2H), 2,51 (m, 4H)

Ejemplo 75: Preparación de 2-(5-(2-(3-fluorofenil)hidrazina-1-carbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida

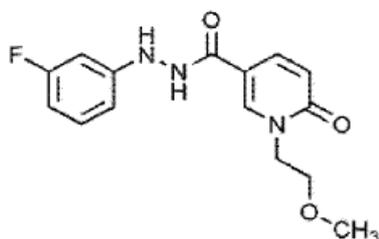
- 20 Se obtuvo el compuesto del título (22,9 mg, rendimiento 69 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



^1H NMR (MeOH- d_4): δ 8,28 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,66-6,48 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,99 (s, 3H)

Ejemplo 76: Preparación de N'-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

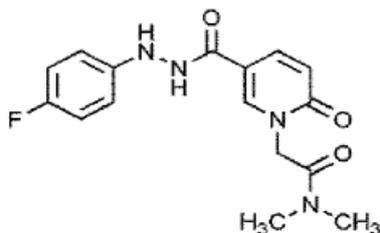
- 5 Se obtuvo el compuesto del título (17,4 mg, rendimiento 57 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (3-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



10 ^1H NMR (MeOH- d_4): δ 8,29 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,62-6,60 (m, 1H), 6,55-6,45 (m, 3H), 4,20 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,30 (s, 3H)

Ejemplo 77: Preparación de 2-(5-(2-(4-fluorofenil)hidrazinacarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida

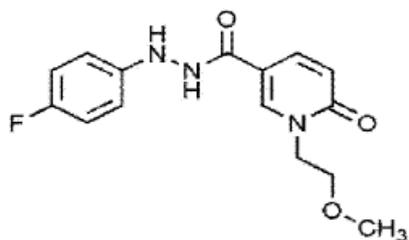
Se obtuvo el compuesto del título (17,3 mg, rendimiento 52 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico, y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



15 ^1H NMR (MeOH- d_4): δ 8,28 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,56-6,48 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,99 (s, 3H)

Ejemplo 78: Preparación de N'-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

- 20 Se obtuvo el compuesto del título (19,8 mg, rendimiento 65 %) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó ácido 1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico y se usó (4-fluorofenil)hidrazina en lugar de (2-fluorofenil)hidrazina.



^1H NMR (MeOH- d_4): δ 8,29 (s, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 2H), 6,55-6,45 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,30 (s, 3H)

Ejemplo 79: Preparación de (1⁵E,10E)-5⁵-fluoro-1¹,1²-dihidro-7-oxa-3,4-diaza-1(5,1)-piridina-5(1,2)-benzenaciclododecafan-10-eno-1²,2,6-triona

(Etapa 1): Preparación de 1-alil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo

5 Se disolvió 6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,652 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) y se añadió carbonato de potasio (216 mg, 2,4 equivalentes). El resultante se agitó durante aproximadamente 20 minutos, se añadieron bromuro de alilo (0,067 mL, 1,2 equivalentes) y yoduro de sodio (48,8 mg, 0,5 equivalentes) y se agitó durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se añadió al resultante acetato de etilo y agua, y luego se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado resultante se concentró y se purificó por columna (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (120 mg, rendimiento 95 %).

(Etapa 2): Preparación del ácido 1-alil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico

15 El 1-alil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (800 mg, 4,14 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en metanol (50 mL) y se añadió hidróxido de sodio 1 N (12,4 mL, 3,0 equivalentes), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente de reacción, y se diluyó el resultante con agua y se ajustó a pH 6 añadiendo una solución acuosa de HCl 3 N. El precipitado resultante se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (654 mg, rendimiento 88 %).

(Etapa 3) Preparación de 2-nitrobenzoato de but-3-en-1-ilo

20 Se disolvieron ácido 2-nitrobenzoico (1 g, 5,98 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,71 g, 1,5 equivalentes) y dimetilaminopiridina (365 mg, 0,5 equivalentes) en diclorometano (30 mL). El resultante se agitó durante aproximadamente 20 minutos, se añadió butenol (0,617 mL, 1,2 equivalentes) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se lavó la mezcla de reacción con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, y la capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado resultante se concentró y se purificó por columna (hexano:acetato de etilo = 20:1 → 9:1) para obtener el compuesto del título (800 mg, rendimiento 60 %).

25 (Etapa 4) Preparación de 2-aminobenzoato de but-3-en-1-ilo

30 El 2-nitrobenzoato de but-3-en-1-ilo (500 mg, 2,26 mmol) preparado en la etapa 3 se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (1,53 g, 3 equivalentes) y se agitó a 50 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la temperatura del resultante se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo añadiendo una solución de bicarbonato de sodio al 10 % y acetato de etilo. La capa acuosa resultante se extrajo adicionalmente dos veces. La capa orgánica resultante se secó y se filtró. El filtrado resultante se concentró y se purificó por columna (hexano:acetato de etilo = 20:1 → 9:1) para obtener el compuesto del título (300 mg, rendimiento 69 %).

(Etapa 5) Preparación de hidrocloreuro de 2-hidrazinilbenzoato de but-3-en-1-ilo

35 El 2-aminobenzoato de but-3-en-1-ilo (220 mg, 1,15 mmol) preparado en la etapa 4 se dispersó en HCl conc. (2 mL) y se añadió lentamente nitrato de sodio (83 mg, 1,05 equivalentes) disuelto en 1 mL de agua a 0 °C. El resultante se agitó durante aproximadamente 1 hora, se añadió lentamente cloruro de estaño (II) dihidrato (520 mg, 2,0 equivalentes) disuelto en HCl conc. (1 mL) a 0 °C, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se filtró, se lavó con hexano/éter dimetílico, etc., y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (210 mg, rendimiento 75 %).

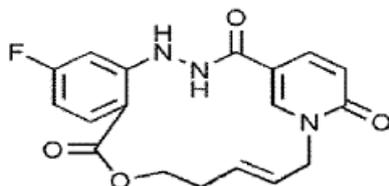
(Etapa 6) Preparación de 2-(2-(1-alil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonil)hidrazinil)benzoato de but-3-en-1-ilo

40 Se disolvieron el ácido 1-alil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (200 mg, 0,558 mmol) preparado en la etapa 5, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (320 mg, 1,5 equivalentes), hidroxibenzotriazol (225 mg, 1,5 equivalentes), dimetilaminopiridina (68 mg, 0,5 equivalentes) y diisopropiletilamina (0,62 mL, 3,0 equivalentes) en tetrahidrofurano/N,N-dimetilformamida (5 mL, 5 mL). Se agitó el resultante durante 2 horas, se añadió hidrocloreuro de 2-hidrazinilbenzoato de but-3-en-1-ilo (406 mg, 1,5 equivalentes) preparado en la etapa 2 y se dejó reaccionar durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadió al resultante acetato de etilo y agua, y se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado resultante se purificó por columna (hexano:acetato de etilo = 1:1 → 1:2) para obtener el compuesto del título (290 mg, rendimiento 70 %).

50 (Etapa 7): Preparación de (1⁵E,10E)-5⁵-fluoro-1¹,1²-dihidro-7-oxa-3,4-diaza-1(5,1)-piridina-5(1,2)-benzenaciclododecafan-10-eno-1²,2,6-triona

El 2-(2-(1-alil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonil)hidrazinil)benzoato de but-3-en-1-ilo (280 mg, 0,762 mmol) preparado en la etapa 6 se disolvió en diclorometano (20 mL), se añadió catalizador de Grubbs (65 mg, 0,1 equivalentes) y se dejó reaccionar a 50 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el

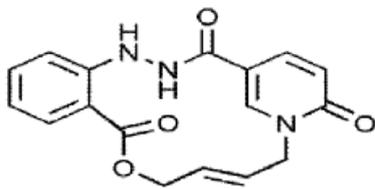
disolvente de la mezcla de reacción y el resultante se purificó por columna (diclorometano:metanol = 30:1 → 20:1) para obtener el compuesto del título (27 mg, rendimiento 10 %).



5 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 8,18 (d, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 6,69-6,67 (m, 1H), 6,45-6,40 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,83-5,71 (m, 2H), 4,69-4,53 (m, 2H), 4,50-4,45 (m, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H)

Ejemplo 80: Preparación de (1⁵E,9E)-1',1²-dihidro-7-oxa-3,4-diaza-1(5,1)-piridina-5(1,2)-benzenacicloundecafan-9-eno-1²,2,6-triona

Se obtuvo el compuesto del título (15 mg, rendimiento 11 %) de la misma manera que en el ejemplo 79, excepto que se usó ácido 4-fluoro-2-nitrobenzoico en lugar de ácido 2-nitrobenzoico.



10 $^1\text{H NMR}$ (MeOH- d_4): δ 7,97 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,38 (q, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,64 (m, 1H), 4,48 (m, 4H), 2,52 (m, 2H)

Ejemplo 81: Preparación de (1⁵E,9E)-1',1²-dihidro-6-oxa-3,4-diaza-1(5,1)-piridina-5(1,2)-benzenacicloundecafan-9-eno-1²,2-diona

15 (Etapa 1) Preparación de 1-(but-3-en-1-iloxi)-2-nitrobenzoceno

Se disolvió 2-nitrofenol (600 mg, 4,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) y se añadió Cs_2CO_3 (7,03 g, 5 equivalentes). Se agitó el resultante durante aproximadamente 20 minutos, se añadió bromobuteno (0,87 mL, 2,0 equivalentes) y después se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron al resultante acetato de etilo y agua, y se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado resultante se concentró y se purificó por columna (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener el compuesto del título (810 mg, rendimiento 97 %).

(Etapa 2) Preparación de 2-(but-3-en-1-iloxi)anilina

25 El 1-(but-3-en-1-iloxi)-2-nitrobenzoceno (400 mg, 2,07 mmol) preparado en la etapa 1 se disolvió en una mezcla de etanol/agua (8 mL/2 mL) y se añadió Fe (1,15 g, 10 equivalentes) y cloruro de amonio (55 mg, 0,5 equivalentes), y se agitó a 80 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la temperatura del resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción y se purificó por columna (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener el compuesto del título (328 mg, rendimiento 97 %).

(Etapa 3) Preparación de hidrocloreto de (2-(but-3-en-1-iloxi)fenil)hidrazina

30 La 2-(but-3-en-1-iloxi)anilina (330 mg, 2,02 mmol) preparada en la etapa 2 se disolvió en una solución acuosa de HCl 6 M (6 mL) a 0 °C, y se añadió lentamente nitrito de sodio (NaNO_2) (223 mg, 1,6 equivalentes) disuelto en 3 mL de agua. Se agitó el resultante a 0 °C durante aproximadamente 60 minutos, se añadió lentamente cloruro de estaño (II) dihidrato (1,36 g, 3,0 equivalentes) disuelto en una solución acuosa de HCl 6 M (9 mL), y se agitó durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se alcalinizó la mezcla de reacción añadiendo una solución al 50 % de hidróxido de sodio (NaOH) y se extrajo con éter dimetílico. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El producto resultante se solidificó añadiendo una solución acuosa de HCl 2 M/éter dimetílico para formar hidrocloreto. El resultante se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (127 mg, rendimiento 27 %).

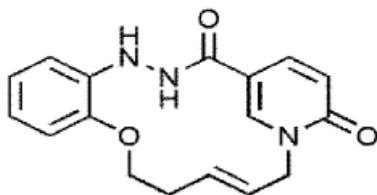
(Etapa 4) Preparación de 1-alil-N'-(2-(but-3-en-1-iloxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida

40 Se disolvieron el ácido 1-alil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (100 mg, 0,558 mmol) preparado en la etapa 5 del ejemplo 79, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (160 mg, 1,5 equivalentes), hidroxibenzotriazol (113 mg, 1,5 equivalentes), dimetilaminopiridina (34 mg, 0,5 equivalentes) y diisopropiletilamina (0,31 mL, 3,0 equivalentes) en

5 tetrahidrofurano/N,N-dimetilformamida (3 mL/3 mL). Se agitó el resultante durante 2 horas, se añadió hidrocloreto de (2-(but-3-en-1-iloxi)fenil)hidrazina (127 mg, 0,558 mmol) preparado en la etapa 3 y se dejó reaccionar durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se añadió al resultante acetato de etilo y agua, y se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado resultante se concentró y se purificó por columna (hexano:acetato de etilo = 1:1 → 1:2) para obtener el compuesto del título (28 mg, rendimiento 15 %).

(Etapa 5) Preparación de (1⁵E,9E)-1',1²-dihidro-6-oxa-3,4-diaza-1(5,1)-piridina-5(1,2)-benzenacicloundecafan-9 -eno-1²,2-diona

10 Se disolvió 1-*alil*-N'-(2-(but-3-en-1-iloxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida (28 mg, 0,0825 mmol) preparada en la etapa 4 en diclorometano (40 mL), se añadió catalizador de Grubbs (11,2 mg, 0,16 equivalentes), y se dejó reaccionar a 50 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción y se purificó por columna (diclorometano:metanol = 30:1) para obtener el compuesto del título (14 mg, rendimiento 55 %).



15 ¹H NMR (CDCl₃-d): δ 9,40 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 6,97-6,85 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,40 (d, 2H), 2,62 (m, 2H)

Ejemplo de formulación 1: Comprimidos

20 Se granularon 50 mg de los compuestos preparados en el ejemplo 1 y 20 mg de estearato de magnesio en 35 mg de almidón soluble y se secaron, y después se mezclaron con 65 mg de lactosa y 30 mg de almidón de maíz utilizando un agitador mecánico y un mezclador durante 30 minutos. La mezcla resultante se comprimió y se formuló en comprimidos.

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de actividad antifúngica *in vitro* (MIC)

25 Las actividades antifúngicas de los compuestos de la presente invención se evaluaron utilizando *Candida albicans* como hongo de levadura y *Aspergillus fumigatus* como hongo filamentoso. Los hongos anteriores utilizados fueron adquiridos de la American Type Culture Collection (ATCC).

30 Las cepas utilizadas en el experimento se inocularon en un medio de agar dextrosa Sabouraud, y después se cultivaron a 35 °C durante un período de tiempo suficiente, por ejemplo, 24 horas para *Candida albicans* y aproximadamente 7 días para *Aspergillus fumigatus*. En cuanto a *Candida albicans*, se tomaron aproximadamente 5 a 7 colonias individuales del medio de cultivo, se suspendieron suficientemente en 1 mL de solución salina al 0,85 % estéril y se ajustaron para tener una densidad óptica de 0,095 a 0,107 a 530 nm. Una preparación de un diluyente de la cepa se diluyó en medio 1640 de Roswell Park Memorial Institute (RPMI) en una proporción de 1:10, y se diluyó el resultante de nuevo en una proporción de 1:100 para obtener una preparación de inoculación para *Candida albicans* con una concentración de 1,0 x 10³ a 5,0 x 10³ CFU/mL. En cuanto a *Aspergillus fumigatus*, se añadió al agar dextrosa Sabouraud cultivado 1 mL de Tween 20 al 0,2 % diluido con una solución salina al 0,85 % estéril y después se agitó la placa para separar el conidio de la placa. La solución recogida de la superficie de la placa se transfirió a un tubo estéril y se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 minutos para depositar las sustancias pesadas. El sobrenadante resultante se transfirió al tubo estéril, se suspendió suficientemente durante aproximadamente 15 segundos, y se preparó un diluyente de la cepa con una concentración de 0,4 x 10⁶ a 5,0 x 10⁶ UFC/mL utilizando un hemocitómetro. El diluyente de la cepa así preparado se diluyó en medio RPMI 1640 en una proporción de 1:100 para obtener una preparación de inoculación para *Aspergillus fumigatus*. La *Candida albicans* se cultivó a 35 °C durante 24 horas y el *Aspergillus fumigatus* se cultivó a 35 °C durante 48 horas, y se determinaron las concentraciones, a las que se inhibe el crecimiento en un 80 % o 50 % en comparación con un grupo de control negativo, utilizando un reactivo de desarrollo de color azul alamar. Todos los experimentos se repitieron dos veces para cada concentración, y los resultados de las actividades antifúngicas (MIC₈₀ MIC₅₀ µg/mL) se muestran en las Tablas 1 a 2.

Tabla 1

Resultado de la actividad antifúngica (µg/mL)					
Ejemplo N°	<i>Candida albicans</i> MIC ₈₀	<i>Aspergillus fumigatus</i> MIC ₅₀	Ejemplo N°	<i>Candida albicans</i> MIC ₈₀	<i>Aspergillus fumigatus</i> MIC ₅₀
1	0,05	0,1	21	0,03	0,5
2	0,02	-	22	0,23	-
3	0,10	-	23	0,46	-
4	0,11	-	24	0,06	1,8
5	0,05	-	25	0,23	-
6	0,10	-	26	0,06	1,0
7	0,84	-	27	0,49	-
8	0,24	-	28	0,12	-
9	1,95	-	29	0,47	-
10	0,04	0,1	30	0,31	-
11	0,03	0,05	31	0,06	-
12	0,22	-	32	0,03	-
13	0,03	0,44	33	0,13	0,5
14	0,06	-	34	0,25	1,0
15	0,03	1,95	35	0,16	-
16	-	-	36	1,31	-
17	0,12	-	37	0,04	0,3
18	0,03	0,4	38	0,02	0,3
19	0,88	-	39	0,04	0,7
20	0,22	-	40	0,04	-
caspofungina	0,25	0,3	fluconazol	0,25	> 32
'-' indica que no hay experimento					

Tabla 2

Resultado de la actividad antifúngica (µg/mL)					
Ejemplo N°	<i>Candida albicans</i> MIC ₈₀	<i>Aspergillus fumigatus</i> MIC ₅₀	Ejemplo N°	<i>Candida albicans</i> MIC ₈₀	<i>Aspergillus fumigatus</i> MIC ₅₀
41	0,07	-	61	0,08	-
42	0,07	-	62	0,16	-
43	0,13	-	63	0,09	-
44	0,13	-	64	0,09	-
45	0,61	-	65	0,08	-
46	0,31	-	66	0,27	-
47	0,56	-	67	0,27	-
48	0,04	0,6	68	0,34	-
49	0,28	0,3	69	0,68	-
50	0,08	-	70	0,09	-
51	0,16	-	71	0,04	-
52	0,08	-	72	0,09	-
53	0,04	0,7	73	0,56	-
54	0,08	0,7	74	0,56	-
55	0,20	-	75	0,26	-
56	0,79	-	76	0,12	-
57	0,08	-	77	1,04	-
58	0,08	-	78	0,24	-
59	0,14	-	79	8,93	-
60	0,14	-	80	-	-
			81	1,95	-
casposfungina	0,25	0,3	fluconazol	0,25	> 32
'-' indica que no hay experimento					

5 Como se muestra en las tablas 1 y 2 anteriores, los compuestos de la presente invención han mostrado un efecto antifúngico significativamente excelente por encima de los agentes antifúngicos tradicionales tales como casposfungina y fluconazol.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de actividad fungicida *in vitro* (MFC, concentración fungicida mínima)

10 Como muestras de agentes fungicidas, las soluciones stock 10 mM se diluyeron 10 veces añadiendo medio RPMI 1640, seguido de una dilución de 5 veces en serie, y se usaron como la concentración más alta para evaluación de la actividad antifúngica (MIC). Las muestras con la concentración más alta de los agentes fungicidas se trataron con una dilución de 2 veces en serie en 11 concentraciones diferentes, y las concentraciones finales se determinaron mezclando con las cepas en una proporción de 1:1. En particular, la concentración de dimetilsulfóxido utilizada como excipiente se realizó hasta un final del 1 % (V/V). Las evaluaciones de la actividad fungicida de *Candida albicans* se realizaron utilizando una placa de ensayo ya completada de actividad antifúngica, desde la concentración más alta

de una muestra dada hasta la concentración justo al lado de la concentración determinada como MIC. Las soluciones de ensayo en cada concentración se pipetearon aproximadamente 5 veces, se recogieron todas (aproximadamente un total de 225 μ L) y se añadieron a una placa de agar dextrosa Sabouraud de 12 pocillos. La placa de ensayo se cultivó a 35 °C durante 48 horas, y la concentración mínima sin crecimiento de hongos se observó a simple vista. El resultado de la actividad fungicida (MFC μ g/mL) se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

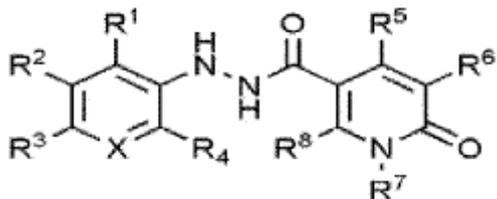
Resultado de la actividad fungicida (MFC μ g/mL)	
Ejemplo N°	<i>Candida albicans</i>
	MFC
2	0,1
13	0,1
21	0,1
37	0,1
38	0,1
39	0,2
40	0,2
casposfungina	4
fluconazol	> 32

Como se muestra en la Tabla 3 anterior, los compuestos de la presente invención han mostrado un efecto fungicida significativamente excelente por encima de los fungicidas tradicionales tales como casposfungina y fluconazol.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula química 1 que sigue, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula química 1



5

en donde,

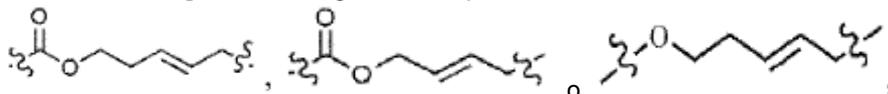
R¹ es hidrógeno; o halógeno,

R² es hidrógeno; halógeno; ciano o haloalquilo C₁₋₄,

R³ es hidrógeno; halógeno; ciano; alcoxi C₁₋₄; haloalquilo C₁₋₄ o haloalquilsulfonilo C₁₋₄,

10 X es carbono; o nitrógeno, en donde cuando X es carbono, entonces dicho X es no sustituido o sustituido con halógeno,

R⁴ es hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₄; o está conectado a R⁷ para formar



R⁵ es hidrógeno; halógeno; o haloalquilfenilamino C₁₋₄,

15 R⁶ es hidrógeno; halógeno; piridinilo; o fenilo no sustituido o sustituido con halógeno, ciano, y haloalquilo C₁₋₄,

R⁷ es fenoxietilo sustituido con uno a tres átomos de halógeno iguales o diferentes; fenoxietilo sustituido con haloalquilo C₁₋₄; etilo sustituido con halofenilo; alcoxi etilo C₁₋₄; morfolino etilo; haloalquilfenilpiperaziniletilo C₁₋₄; halofenilo; haloalquilfenilo C₁₋₄; ciclohexilmetilo; tiazolilmetilo; haloalquilpiridinilmetilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; dimetilaminocarbonilmetilo; haloalquilfenilacetamido C₁₋₄; u oxotrifluorometilfeniletilo,

20 R⁸ es hidrógeno; o está conectado a R⁷ para formar alquileno C₁₋₃.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R¹ es hidrógeno; cloro; o fluoro.

3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R² es hidrógeno; cloro; fluoro; ciano; o trifluorometilo.

25 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R³ es hidrógeno; cloro; fluoro; ciano; metoxi; trifluorometilo; o trifluorometilsulfonilo.

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R⁴ es hidrógeno; fluoro; o metilo.

30 6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R⁵ es hidrógeno; cloro; o trifluorometilfenilamino.

7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R⁶ es hidrógeno; cloro; piridinilo; clorofenilo; fluorofenilo; cianofenilo; o trifluorometilfenilo.

35 8. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R⁷ es fenoxietilo sustituido con dicloro, cloro, o fluoro; trifluorometilfenoxietilo; clorofenilo; fluorofenilo; metoxietilo; morfolino etilo; trifluorometilfenilpiperaziniletilo; clorofenilo; fluorofenilo; trifluorometilfenilo; ciclohexilmetilo; tiazolilmetilo; trifluorometilpiridinilmetilo; metilo; dimetilaminocarbonilmetilo; fluorometilfenilacetamido; u oxotrifluorometilfeniletilo.

9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde X es carbono, estando dicho X sustituido con fluoro.

10. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de la reivindicación 1, en donde X es nitrógeno,
 R¹ es hidrógeno,
 R² es hidrógeno o fluoro,
 R³ es fluoro o metoxi,
- 5 R⁴ es hidrógeno; fluoro; o metilo,
 R⁵ es hidrógeno,
 R⁶ es hidrógeno; clorofenilo; fluorofenilo; cianofenilo; o trifluorometilfenilo, y
 R⁷ es clorofenilo; o metilo.
- 10 11. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R⁸ es hidrógeno; o está conectado a R⁷ para formar propileno.
12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 1) N'-(2-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 2) N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 15 3) N'-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 4) N'-(3-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 5) N'-(4-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 6) N'-(3-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 7) N'-(4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 20 8) 1-metil-6-oxo-N'-(3-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 9) 1-metil-6-oxo-N'-(4-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 10) 1-metil-6-oxo-N'-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 11) N'-(2,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 12) N'-(3,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 25 13) N'-(3,5-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 14) N'-(3,4-diclorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 15) N'-(2,4-diclorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 16) N'-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 17) N'-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 30 18) N'-(6-fluoropiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 19) N'-(2,6-difluoropiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 20) N'-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 21) N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 22) 4-cloro-N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 35 23) 4-cloro-N'-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 24) 5-cloro-N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 - 25) 5-cloro-N'-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

- 26) 5-cloro-N'-(3-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 27) 5-cloro-N'-(4-clorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 28) 5-cloro-N'-(3-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 29) 5-cloro-N'-(4-cianofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 5 30) 5-cloro-N'-(2,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 31) 5-cloro-N'-(3,4-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 32) 5-cloro-N'-(3,5-difluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 33) 7-cloro-N'-(3-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-8-carbohidrazida,
 34) 7-cloro-N'-(4-fluorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-8-carbohidrazida,
 10 35) N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 36) N'-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenilamino)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 37) N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 38) 5-(4-clorofenil)-N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 39) N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 15 40) 5-(4-cianofenil)-N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 41) N'-(3-fluorofenil)-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-il)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 42) 1-(2-fluorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 43) N',1-bis(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 44) N'-(3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 20 45) N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 46) N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 47) 1-(3-clorofenil)-N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 48) 1-(3-clorofenil)-N'-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 49) N'-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-1-(tiazol-4-ilmetil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 25 50) N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 51) N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 52) N'-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 53) N'-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 54) N'-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-1-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 30 55) N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 56) N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 57) 1-(3-clorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 58) 1-(4-clorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 59) 1-(2-fluorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 35 60) 1-(4-fluorofenil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 61) 1-(2-(2-fluorofenil)etil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,

- 62) 1-(2-(4-clorofenoxi)etil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 63) N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-(3-(trifluorometil)fenoxi)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 64) 1-(2-(2,4-diclorofenoxi)etil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 65) 1-(2-(4-fluorofenoxi)etil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 5 66) 1-(ciclohexilmetil)-N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 67) 1-(ciclohexilmetil)-N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 68) N'-(3-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 69) N'-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 70) N'-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-1-(2-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 10 71) 2-(5-(2-(3-fluorofenil)hidrazinacarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida,
 72) 2-(5-(2-(4-fluorofenil)hidrazinacarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(4-(trifluorometil)fenil)acetamida,
 73) N'-(3-fluorofenil)-1-(2-morfolinoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 74) N'-(4-fluorofenil)-1-(2-morfolinoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 75) 2-(5-(2-(3-fluorofenil)hidrazina-1-carbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida,
 15 76) N'-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 77) 2-(5-(2-(4-fluorofenil)hidrazinacarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N,N-dimetilacetamida,
 78) N'-(4-fluorofenil)-1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbohidrazida,
 79) (1^{5E},10E)-5⁵-fluoro-1¹,1²-dihidro-7-oxa-3,4-diaza-1(5,1)-piridina-5(1,2)-benzenaciclododecafan-10-eno-1²,2,6-triona,
 20 80) (1^{5E},9E)-1¹,1²-dihidro-7-oxa-3,4-diaza-1(5,1)-piridina-5(1,2)-benzenacicloudodecafan-9-eno-1²,2,6-triona, y
 81) (1^{5E},9E)-1¹,1²-dihidro-6-oxa-3,4-diaza-1(5,1)-piridina-5(1,2)-benzenacicloudodecafan-9-eno-1²,2-diona.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, como ingrediente activo.
- 25 14. Una composición farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades fúngicas infecciosas, que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, como ingrediente activo.
15. Una composición farmacéutica para uso de la reivindicación 14, en donde las enfermedades fúngicas infecciosas están causadas por al menos uno seleccionado del grupo que consiste en *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* y *Trichophyton spp.*
- 30 16. Una composición antifúngica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, como ingrediente activo.