

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 989**

51 Int. Cl.:

A61K 45/00 (2006.01) **G01N 33/15** (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) **G01N 33/50** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2016 PCT/JP2016/055927**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16136985**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2016 E 16755729 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3263133**

54 Título: **Compuesto de piridinona y utilización del mismo**

30 Prioridad:

27.02.2015 JP 2015039071

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

12.11.2020

73 Titular/es:

**KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION (100.0%)
 6-10-1, Hakozaki, Higashi-ku
 Fukuoka-shi Fukuoka 812-8581, JP**

72 Inventor/es:

**FUKUI, YOSHINORI;
 URUNO, TAKEHITO;
 KANAI, MOTOMU;
 MATSUNAGA, SHIGEKI;
 SHIRAI, TAKAHIRO;
 YOKOYAMA, SHIGEYUKI;
 HONMA, TERUKI;
 NIINO, MUTSUOKO y
 TAKAYA, DAISUKE**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 792 989 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

Compuesto de piridinona y utilización del mismo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de piridinona y a su utilización.

10 Antecedentes de la técnica

El cáncer es la causa principal de muerte entre los japoneses y se están desarrollando constantemente agentes anticancerosos. En particular, se están desarrollando agentes anticancerosos que son capaces de inhibir la invasión de células cancerosas, la metástasis y otros síntomas.

15 Generalmente, muchos agentes anticancerosos causan efectos secundarios graves y para cumplir las necesidades del mercado, es el momento de desarrollar agentes anticancerosos que causen menos efectos secundarios. Aunque los fármacos con diana molecular, tales como los fármacos de anticuerpo, están concentrando mucha atención, sus costes de fabricación son elevados, por lo que los precios de los fármacos no bajan, imponiendo una gran carga sobre los pacientes en términos de costes.

20 La literatura de patentes (LPT) 1 da a conocer un derivado pirazolidín-diona como inhibidor de DOCK. Es conocido que dicho compuesto presenta un efecto inhibitorio sobre la actividad de conversión de Rac-GDP-a-Rac-GTP (en la presente memoria, dicha actividad en ocasiones se denomina "actividad GEF") de DOCK1 (o DOCK180), DOCK2 y DOCK5, que son miembros de la subfamilia de DOCK-A.

25 A partir de que DOCK2 se expresa específicamente en células inmunitarias, LPT 1 confirma que los derivados de pirazolidín-diona (por ejemplo, CPYPP) inhiben la migración inducida por quimiocinas de las células inmunitarias (linfocitos T, linfocitos B) y da a conocer que dichos derivados pueden utilizarse como principio activo para el tratamiento de las enfermedades inmunitarias. El documento confirma además que los derivados de pirazolidín-diona presentan un efecto inhibitorio de la invasión de células cancerosas y el crecimiento independiente de anclaje de las células cancerosas, y da a conocer que dichos derivados pueden utilizarse como un agente anticanceroso.

30 Ya es conocido que DOCK1 y DOCK5 se expresan ubicuamente en todo el cuerpo. Con respecto a DOCK1, en particular, recientemente se ha informado de un mecanismo en el que Rac activado por la actividad de GEF de DOCK1 regula la metástasis del cáncer de mama mediada por HER2 (literatura no de patente (LNP) nº 1). Dicho documento informa además que el CPYPP mencionado anteriormente inhibe la actividad de Rac y la migración de las células de cáncer.

35 Es conocido que los DOCK participan en la formación de 'arrugas', que sirven como índice de los cambios morfológicos en la migración celular. Se ha clarificado que se encuentran presentes dos tipos de arrugas: arrugas periféricas y arrugas dorsales, en la formación de arrugas. Asimismo se ha clarificado que la primera está regulada tanto por DOCK1 como por DOCK5, mientras que la última está regulada por solo DOCK1 (LPN 2).

40 LPT 2 da a conocer compuestos y métodos para tratar trastornos inflamatorios y fibróticos, incluyendo métodos de modulación de un sistema de proteínas cinasas activadas por estrés (SAPK) con un compuesto activo, en el que el compuesto activo muestra una potencia baja de inhibición de la MAPK p38, y en la que la puesta en contacto se lleva a cabo a una concentración moduladora de SAPK que es una concentración inhibitoria en porcentaje baja para la inhibición de la MAPK p38 por el compuesto.

45 LPT 3 da a conocer compuestos que pueden utilizarse para activar hexocinasas, así como composiciones de materia, kits y artículos fabricados que comprenden dichos componentes.

LPT 4 da a conocer derivados de pirimidina sulfonamida como moduladores de receptores de quimiocina.

55 Listado de referencias

Literatura de patentes

LPT 1: documento nWO 2012/157389.

LPT 2: CA 2726588 A1

LPT 3: Documento WO 2008/079787 A2

LPT 4: Documento WO 2006/024823 A1

Literatura no de patentes

LNP 1: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 110, 7434-7439, 2013.

LNP 2: J. Biol. Chem., vol. 288, 8092-8109, 2012.

LNP 3: Nature, vol. 497, 633-638, 2013.

LNP 4: Nature, vol. 412, 826-831, 2001.

5 Sumario de la invención

Problema técnico

10 Tal como se ha mencionado anteriormente, los derivados de pirazolidín-diona, tales como CPYPP, se ha encontrado que inhiben la actividad GEF de DOCK1 y la activación de DOCK1 participa en el mecanismo de progresión de la metástasis cancerosa, etc. En vista de estos resultados, puede resultar eficaz avanzar en el desarrollo de un principio activo de agentes anticancerosos utilizando derivados pirazolidín-diona.

15 Sin embargo, considerando que CPYPP asimismo inhibe la actividad de GEF de otras moléculas *in vivo*, tales como DOCK2 y DOCK5, que son miembros de la subfamilia de DOCK-A, y que DOCK2 se expresa específicamente en células inmunitarias, la utilización de CPYPP como principio activo de agentes anticancerosos probablemente causaría efectos secundarios en el sistema inmunitario.

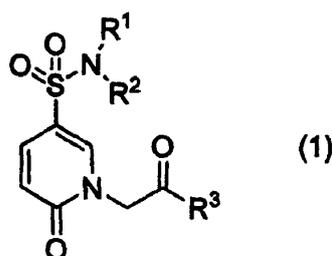
20 De acuerdo con lo anterior, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto capaz de ser utilizado como principio activo de un agente anticanceroso. Para proporcionar un agente anticanceroso con pocos efectos secundarios, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto capaz de inhibir selectivamente la diana, es decir, DOCK1.

25 Solución al problema

En el contexto de la presente invención se ha llevado a cabo un cribado *in silico* basado en modelos de predicción de la estructura tridimensional de un complejo DOCK2-Rac, y además se ha llevado a cabo un cribado utilizando diversas actividades biológicas a modo de índice, tal como la invasión de células cancerosas, el crecimiento independiente de anclaje de células cancerosas y la actividad GEF de DOCK1, encontrando de esta manera que pueden utilizarse compuestos piridinona específicos como un principio activo de un agente anticanceroso. En el contexto de la presente invención se ha descubierto además que dichos compuestos de piridinona inhiben selectivamente la actividad GEF de DOCK1.

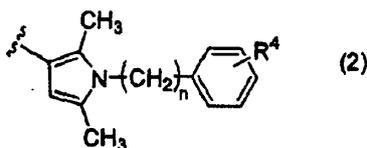
35 La presente invención se ha llevado a cabo basándose en dichos resultados. Más específicamente, la invención comprende las diversas formas de realización siguientes.

Punto 1. Un compuesto de piridinona representado mediante la fórmula (1), a continuación, o una sal del mismo:

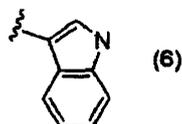
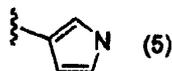
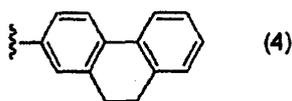


40 en la que R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o alqueno C₂₋₆, o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, pueden formar un anillo monocíclico saturado de 5 a 8 elementos, directamente o mediante uno o más heteroátomos, y

45 R³ es un grupo representado mediante cualquiera de las fórmulas (2) a (6), a continuación:



50



5

en la que 'n' es un grupo representado mediante la fórmula (2) es 0 o 1, y

10

R⁴ en el grupo representado mediante la fórmula (2) es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₆ o hidroxilo, y

R⁵ en un grupo representado mediante la fórmula (3) es hidrógeno, fenilo o naftilo,

15

en el que el fenilo representado mediante R⁵ se sustituye opcionalmente con por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, trihalo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trihalo-alcoxi C₁₋₆, fenilo, bifenilo, aril-alquilo C₁₋₆, naftilo, nitro y ciano, y

20

en el que el anillo de pirrol representado mediante la fórmula (5) y el anillo de indol representado mediante la fórmula (6) se sustituyen opcionalmente con por lo menos un alquilo C₁₋₆.

25

Punto 2. El compuesto de piridinona o una sal del mismo según el punto 1, en el que R¹ y R² en la fórmula (1), junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo pirrolidina, un anillo pirazolidina, un anillo imidazolidina, un anillo (iso)tiazolidina, un anillo (iso)oxazolidina, un anillo piperidina, un anillo piperazina, un anillo morfolina, un anillo tiomorfolina, un anillo azepano, un anillo tioazepano o un anillo oxazepano.

30

Punto 3. El compuesto de piridinona o una sal del mismo según el punto 1 o 2, en el que R¹ y R² en la fórmula (1), junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo monocíclico de 5 elementos saturado mediante uno o más heteroátomos.

35

Punto 4. El compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que R¹ y R² en la fórmula (1), junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo de pirrolidina.

Punto 5. El compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de los puntos 1 a 4, en el que R³ en la fórmula (1) es un grupo representado mediante la fórmula (2).

40

Punto 6. El compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que 'n' en la fórmula (2) es 1.

Punto 7. El compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de los puntos 1 a 6, en el que R⁴ en el grupo representado mediante la fórmula (2) se encuentra situado en la posición para con respecto al enlace de -(CH₂)_{n-2}- al anillo de benceno.

45

Punto 8. El compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de los puntos 1 a 7, en el que R⁴ en el grupo representado mediante la fórmula (2) es un átomo de halógeno.

Punto 9. El compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de los puntos 1 a 4, en el que R³ en la fórmula (1) es un grupo representado mediante la fórmula (3).

50

Punto 10. El compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de los puntos 1 a 4 y 9, en el que R⁵ en el grupo representado mediante la fórmula (3) es fenilo.

55

Punto 11. El compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de los puntos 1 a 4, 9 y 10, en el que el fenilo representado mediante R⁵ se sustituye con por lo menos uno de los átomos de halógeno o grupos de trihalo-alquilo C₁₋₆.

Punto 12. El compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de los puntos 1 a 4 y 9 a 11, en el que el sustituyente o sustituyentes en el fenilo representado mediante R⁵ en las posiciones meta y/o para con

respecto al enlace del grupo carbonilo al anillo de benceno.

Punto 13. El compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de los puntos 1 a 4 y 9 a 12, en el que el compuesto de piridinona representado mediante la fórmula (1) es:

1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona,

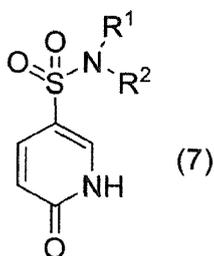
1-(2-oxo-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona,

1-(2-(4-(naftalén-2-il)fenil)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona,

1-(2-oxo-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona, o

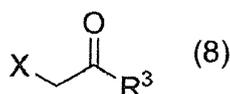
1-(2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona.

Punto 14. Un método para producir el compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de los puntos 1 a 13, comprendiendo el método la reacción de un compuesto representado mediante la fórmula (7) a continuación:



en la que R¹ y R² se definen, cada uno, en el punto 1,

con un compuesto representado mediante la fórmula (8) a continuación:



en la que X es halógeno, y R³ es tal como se define en el punto 1,

en presencia de un agente reductor.

Punto 15. Un inhibidor selectivo de DOCK1 que comprende el compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de los puntos 1 a 13.

Punto 16. El inhibidor según el punto 15, que inhibe selectivamente la actividad GEF de DOCK1.

Punto 17. Una composición farmacéutica que comprende el inhibidor selectivo de DOCK1 según el punto 15 o 16 y una sal farmacéuticamente aceptable.

Punto 18. La composición farmacéutica según el punto 17, para la utilización en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

Punto 19. La composición farmacéutica según el punto 18, en la que el cáncer es un cáncer metastásico.

Punto 20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de piridinona según cualquiera de los puntos 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Punto 21. La composición farmacéutica según el punto 20, para la utilización en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

Punto 22. La composición farmacéutica según el punto 21, en la que el cáncer es un cáncer metastásico.

Punto 23. Un método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, comprendiendo el método la etapa de administrar en un paciente el compuesto de piridinona según cualquiera de los puntos 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Punto 24. El método de tratamiento y/o prevención según el punto 23, en el que el paciente sufre de cáncer y la enfermedad es cáncer.

5 Punto 25. El método de tratamiento y/o prevención según el punto 24, en el que el cáncer es un cáncer metastásico.

10 Punto 26. Utilización del compuesto de piridinona según cualquiera de los puntos 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad.

Punto 27. La utilización según el punto 25, en el que la enfermedad es cáncer.

15 Punto 28. La utilización según el punto 26, en la que el cáncer es un cáncer metastásico.

La presente solicitud da a conocer, además:

20 Punto 29. Un método para el cribado de un inhibidor selectivo de DOCK1 de sustancias de ensayo, comprendiendo el método las etapas 1 y 2 siguientes:

etapa 1 de adición de sustancias de ensayo a células, y

25 etapa 2 de selección de una sustancia que inhibe selectivamente una función de DOCK1 en las células por las sustancias de ensayo añadidas en la etapa 1.

Punto 30. El método según el punto 29, en el que la inhibición selectiva de la función de DOCK1 en la etapa 2 es inhibir selectivamente la actividad GEF de DOCK1 en las células, a las que se han añadido las sustancias de ensayo.

30 Punto 31. El método según el punto 29 o 30, en el que las células a las que se han añadido sustancias de ensayo en la etapa 1 son células invasivas, y la inhibición selectiva de la función de DOCK1 en la etapa 2 es inhibir la invasividad de las células después de la adición de las sustancias de ensayo a las células.

35 Punto 32. El método según cualquiera de los puntos 29 a 31, en el que las células a las que se añaden las sustancias de ensayo en la etapa 1 son células no del sistema inmunitario y la inhibición selectiva de la función de DOCK1 en la etapa 2 es inhibir la formación de arrugas dorsales sin afectar a la formación de arrugas periféricas en las células después de la adición de las sustancias de ensayo a las células.

40 Punto 33. El método según cualquiera de los puntos 29 a 31, en el que las células a las que se han añadido sustancias de ensayo en la etapa 1 son células inmunitarias, y la inhibición selectiva de la función de DOCK1 en la etapa 2 no afecta a la respuesta de migración de las células mediante inhibición de las proteínas pertenecientes a la familia de DOCK, aparte de DOCK1, después de la adición de las sustancias de ensayo a las células.

45 La presente solicitud se da a conocer adicionalmente en las formas de realización siguientes.

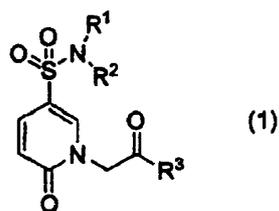
Punto A-1. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor selectivo de DOCK1 como principio activo.

50 Punto A-2. La composición farmacéutica según el punto A-1 en el que el inhibidor selectivo de DOCK1 inhibe selectivamente la actividad GEF de DOCK1.

Punto A-3. La composición farmacéutica según el punto A-2, para la utilización en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

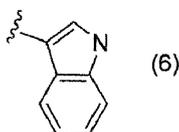
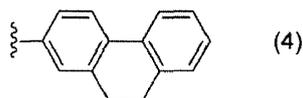
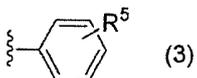
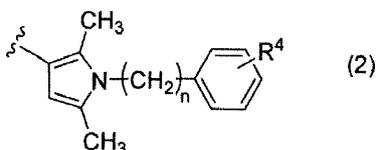
55 Punto A-4. La composición farmacéutica según el punto A-3, en la que el cáncer es un cáncer metastásico.

60 Punto A-5. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-4, en la que el inhibidor selectivo de DOCK1 es un compuesto de piridinona representado mediante la fórmula (1), posteriormente, o una sal del mismo.



en la que R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o alqueno C₂₋₆, o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, pueden formar un anillo monocíclico saturado de 5 a 8 elementos, directamente o mediante uno o más heteroátomos, y

R³ es un grupo representado mediante cualquiera de las fórmulas (2) a (6), a continuación:



en las que 'n' en un grupo representado mediante la fórmula (2) es 0 o 1, y R⁴ en el grupo representado mediante la fórmula (2) es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₆ o hidroxilo, y

R⁵ en un grupo representado mediante la fórmula (3) es hidrógeno, fenilo o naftilo,

en el que el fenilo representado mediante R⁵ se sustituye opcionalmente con por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, trihalo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trihalo-alcoxi C₁₋₆, fenilo, bifenilo, aril-alquilo C₁₋₆, naftilo, nitro y ciano, y

en el que el anillo de pirrol representado mediante la fórmula (5) y el anillo de indol representado mediante la fórmula (6) se sustituyen opcionalmente con por lo menos un alquilo C₁₋₆.

Punto A-6. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-5, en la que R¹ y R² en la fórmula (1), junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo de pirrolidina, un anillo pirazolidina, un anillo imidazolidina, un anillo (iso)tiazolidina, un anillo (iso)oxazolidina, un anillo piperidina, un anillo piperazina, un anillo morfolina, un anillo tiomorfolina, un anillo azepano, un anillo tioazepano o un anillo oxazepano.

Punto A-7. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-6, en la que R¹ y R² en la fórmula (1), junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo monocíclico de 5 elementos saturado mediante uno o más heteroátomos.

Punto A-8. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-7, en el que R¹ y R² en la fórmula (1), junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo de pirrolidina.

Punto A-9. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-8, en la que R³ en la fórmula (1) es un grupo representado mediante la fórmula (2).

Punto A-10. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-9, en el que 'n' en el grupo representado mediante la fórmula (2) es 1.

5 Punto A-11. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-10, en el que R⁴ en el grupo representado mediante la fórmula (2) se encuentra situado en la posición para con respecto al enlace de - (CH₂)_n- con el anillo de benceno.

10 Punto A-12. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-11, en la que R⁴ en el grupo representado mediante la fórmula (2) es halógeno.

Punto A-13. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-12, en la que R³ en la fórmula (1) es un grupo representado mediante la fórmula (3).

15 Punto A-14. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-13, en la que R⁵ en el grupo representado mediante la fórmula (3) es fenilo.

20 Punto A-15. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-8, A-13 y A-14, en la que el fenilo representado mediante R⁵ se sustituye con por lo menos uno de los átomos de halógeno o grupos de trihalo-alquilo C₁₋₆.

25 Punto A-16. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-8 y A-13 a A-15, en el que el sustituyente o sustituyentes en el fenilo representado mediante R⁵ se encuentran en las posiciones meta y/o para con respecto al enlace del grupo carbonilo con el anillo de benceno.

Punto A-17. La composición farmacéutica según cualquiera de los puntos A-1 a A-8 y A-13 a A-16, en la que el compuesto de piridinona representado mediante la fórmula (1) es:

30 1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona,

1-(2-oxo-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona,

1-(2-(4-(naftalén-2-il)fenil)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona,

35 1-(2-oxo-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona, o

1-(2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona.

40 Punto A-18. Un método para el cribado de un inhibidor selectivo de DOCK1 de sustancias de ensayo, en el que el método comprende las etapas 1 y 2 siguientes:

etapa 1 de adición de sustancias de ensayo a células, y

45 etapa 2 de selección de una sustancia que inhibe selectivamente una función de DOCK1 en las células por las sustancias de ensayo añadidas en la etapa 1.

50 Punto A-19. El método según el punto A-18, en el que la inhibición selectiva de la función de DOCK1 en la etapa 2 es inhibir selectivamente la actividad GEF de DOCK1 en las células a las que se han añadido las sustancias de ensayo.

Punto A-20. El método según el punto A-18 o A-19, en el que las células a las que se han añadido sustancias de ensayo en la etapa 1 son células invasivas, y la inhibición selectiva de la función de DOCK1 en la etapa 2 es inhibir la invasividad de las células después de la adición de las sustancias de ensayo a las células.

55 Punto A-21. El método según cualquiera de los puntos A-18 a A-20, en el que las células a las que se añaden las sustancias de ensayo en la etapa 1 son células no del sistema inmunitario y la inhibición selectiva de la función de DOCK1 en la etapa 2 es inhibir la formación de arrugas dorsales sin afectar a la formación de arrugas periféricas en las células después de la adición de las sustancias de ensayo a las células.

60 Punto A-22. El método según cualquiera de los puntos A-18 a A-20, en el que las células a las que se han añadido sustancias de ensayo en la etapa 1 son células inmunitarias, y la inhibición selectiva de la función de DOCK1 en la etapa 2 no afecta a la respuesta de migración de las células mediante inhibición de las proteínas pertenecientes a la familia de DOCK, aparte de DOCK1, después de la adición de las sustancias de ensayo a las células.

65

La presente solicitud da a conocer adicionalmente las formas de realización siguientes.

Punto B. Un método para tratar y/o prevenir una enfermedad, en el que el método comprende la etapa de administrar en el paciente un inhibidor selectivo de DOCK1.

5 Punto C. Utilización de un inhibidor selectivo de DOCK1 en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad.

Como inhibidor selectivo de DOCK1 indicado en los puntos B y C, resultan aplicables los indicados en los puntos A-2 a A-17.

10

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de piridinona de la presente invención presenta una actividad inhibitoria con selectividad para DOCK1.

15

El compuesto de piridinona de la presente invención resulta útil como principio activo de un agente anticanceroso.

Breve descripción de los dibujos

20

La figura 1 representa las estructuras químicas de los compuestos de piridinona de la presente invención.

La figura 2 representa las estructuras químicas de los compuestos de piridinona de la presente invención.

25

La figura 3 representa las estructuras químicas de los compuestos de piridinona de la presente invención.

La figura 4 representa las estructuras químicas de los compuestos de piridinona de la presente invención.

La figura 5 representa las estructuras químicas de los compuestos de piridinona de la presente invención.

30

La figura 6 representa las estructuras químicas de los compuestos de piridinona de la presente invención.

La figura 7 representa las estructuras químicas de los compuestos de piridinona de la presente invención.

35

La figura 8 es un gráfico que muestra los resultados del cribado obtenidos utilizando como índice el efecto inhibitorio de los compuestos de piridinona de la presente invención sobre la invasión de células cancerosas (3LL).

40

(A) muestra los resultados, desde la izquierda, de DMSO, T-070444, NT-01, NT-02, NT-03, NT-04, NT-05, NT-06, NT-07, NT-08, NT-09, NT-10, NT-11, NT-12, NT-13, TS-03, TS-07, TS-08, TS-09 y TS-10.

45

(B) muestra los resultados, desde la izquierda, de DMSO, T-070444, NT-07, NT-09, NT-12, TS-09, TS-11, TS-12, TS-13, TS-14, TS-15, TS-16, TS-17, TS-18, TS-20, TS-21, TS-22, TS-24, TS-25 y TS-26.

(C) muestra los resultados, desde la izquierda, de DMSO, T-070444, TS-27, TS-28, TS-29, TS-30, TS-35, TS-36, TS-37, TS-38, TS-39, TS-40, TS-41, TS-42, TS-43, TS-44, TS-45, TS-46, TS-47 y TS-48.

50

(D) muestra los resultados, desde la izquierda, de DMSO, T-070444, TS-49, TS-50, TS-51, TS-52, TS-53, TS-54, TS-56, TS-57, TS-58, TS-59, TS-60, TS-61, TS-62, TS-63, TS-64, TS-65, TS-66, TS-67 y TS-68. El eje vertical representa el porcentaje de inhibición (%) de la invasión celular. El porcentaje de inhibición se obtiene mediante conversión del número de células invasoras en el momento de la adición de cada compuesto en porcentaje, considerando el número de células invasoras en un grupo de control (DMSO a la misma concentración añadido solo) como 100% y restando el valor resultando respecto de 100%.

55

La figura 9 es un gráfico que representa los resultados del cribado obtenidos utilizando como índice el efecto inhibitorio de los compuestos de piridinona de la presente invención sobre el crecimiento independiente de anclaje de las células cancerosas (3LL).

60

(A) representa los resultados, desde la izquierda, de DMSO, T-070444, NT-01, NT-02, NT-03, NT-04, NT-05, NT-06, NT-07, NT-08, NT-09, NT-10, NT-11, NT-12, NT-13, TS-03, TS-07, TS-08, TS-09 y TS-10.

(B) representa los resultados, desde la izquierda, de DMSO, T-070444, TS-11, TS-12, TS-13, TS-14, TS-15, TS-16, TS-17, TS-18, TS-20, TS-21, TS-22, TS-24, TS-25, TS-26, TS-27, TS-28, TS-29 y TS-30.

65

(C) representa los resultados, desde la izquierda, de DMSO, T-070444, TS-35, TS-36, TS-37, TS-38, TS-39, TS-40, TS-41, TS-42, TS-43, TS-44, TS-45, TS-46, TS-47, TS-48, TS-49, TS-50, TS-51 y TS-52.

(D) representa los resultados, desde la izquierda, de DMSO, T-070444, TS-53, TS-54, TS-56, TS-57, TS-58, TS-59, TS-60, TS-61, TS-62, TS-63, TS-64, TS-65, TS-66, TS-67 y TS-68. El eje vertical representa el porcentaje de inhibición (%) del crecimiento independiente de anclaje. El porcentaje de inhibición se obtiene mediante conversión del número de colonias formadas en el momento de la adición de concentración predeterminada de cada compuesto en porcentaje, considerando el número de colonias en agar blando de un grupo de control (DMSO a la misma concentración añadido solo) como 100% y restando el valor resultando respecto de 100%.

La figura 10 es un gráfico que representa los resultados del cribado obtenidos utilizando como índice el efecto del compuesto de piridinona de la presente invención sobre la inhibición selectiva de DOCK1.

(A) representa los resultados, desde la izquierda, de CPYPP, T-070444, NT-01, NT-02, NT-03, NT-04, NT-05, NT-06, NT-07, NT-08, NT-09, NT-10, NT-11, NT-12, NT-13, TS-03, TS-07, TS-08, TS-09 y TS-10.

(B) representa los resultados, desde la izquierda, de CPYPP, T-070444, TS-11, TS-12, TS-13, TS-14, TS-15, TS-16, TS-17, TS-18, TS-20, TS-21, TS-22, TS-23, TS-24, TS-25, TS-26, TS-27, TS-28, TS-29 y TS-30.

(C) representa los resultados, desde la izquierda, de CPYPP, T-070444, TS-35, TS-36, TS-37, TS-38, TS-40, TS-41, TS-42, TS-44, TS-45, TS-46, TS-48, TS-49, TS-50, TS-51, TS-52, TS-53, TS-54 y TS-56.

(D) representa los resultados, desde la izquierda, de CPYPP, T-070444, TS-57, TS-58, TS-59, TS-60, TS-61, TS-62, TS-63, TS-64, TS-65, TS-66, TS-67 y TS-68. El eje vertical representa (■) la selectividad de DOCK1 de cada compuesto respecto a DOCK2, y (□) la selectividad de DOCK1 respecto a DOCK5, calculada utilizando los valores de IC_{50} para DOCK1, DOCK2 y DOCK5 de cada compuesto en el ensayo *in vitro* de GEF. La selectividad de DOCK1 respecto a DOCK2 es un valor obtenido dividiendo el valor de IC_{50} para DOCK2 por el valor de IC_{50} para DOCK1. La selectividad de DOCK1 respecto a DOCK5 es un valor obtenido dividiendo el valor de IC_{50} para DOCK5 por el valor de IC_{50} para DOCK1.

La figura 11 es un gráfico de los resultados que confirma el efecto de los compuestos de piridinona de la presente invención sobre la inhibición selectiva de DOCK1. En los gráficos mostrados en (A), el eje vertical representa la intensidad de fluorescencia obtenida en el experimento, mientras que el eje horizontal representa el tiempo desde el inicio de la reacción. La intensidad de fluorescencia refleja la cantidad de GTP-Rac producida. Las curvas de reacción en cada panel representan lo siguiente: una solución de reacción que contiene Rac y el dominio DHR-2 de DOCK1, DOCK2 o DOCK5, así como que contiene DMSO a la misma concentración (rojo); una solución de reacción que contiene Rac y el dominio DHR-2 de DOCK1, DOCK2 o DOCK5, así como que contiene una concentración predeterminada de cada compuesto (12.5, 25, 50 y 100 μ M desde la parte superior, que se muestran en naranja, amarillo, verde y azul, respectivamente) y Rac solo. Las unidades del eje vertical son de unidades relativas de fluorescencia (URF). Los gráficos en (B) muestran la actividad GEF calculada basándose en los gráficos en (A). Los valores numéricos en los gráficos son valores de IC_{50} para DOCK1, DOCK2 y DOCK5, en orden desde la parte superior. Específicamente, en referencia al gráfico para CPYPP, el valor de IC_{50} para DOCK1 es 20.0 μ M; el valor de IC_{50} para DOCK2 es 39.0 μ M, y el valor de IC_{50} para DOCK5 es 14.8 μ M. Lo mismo se aplica a los demás gráficos.

La figura 12 es un gráfico que representa los resultados experimentales que confirman el efecto inhibitorio de los compuestos de piridinona de la presente invención sobre la invasión de células cancerosas. Los gráficos mostrados en (A) o (B) muestran el potencial invasivo cuantificado de la estirpe celular de carcinoma pulmonar de ratón (3LL) en presencia de los compuestos de piridinona de la presente invención. Los gráficos mostrados en (C) muestran el potencial invasivo cuantificado de la estirpe celular de fibrosarcoma humano (HT-1080) en presencia de los compuestos de piridinona de la presente invención. El gráfico (D) muestra el potencial invasivo cuantificado de la estirpe celular de cáncer de colon humano (DLD-1) en presencia de los compuestos de piridinona de la presente invención. El eje vertical en (C) y (D) representa el porcentaje de invasión celular (%), considerando el número de células invasoras bajo las condiciones de control (con adición de DMSO) como 100%.

La figura 13 es un gráfico que representa los resultados experimentales que confirman el efecto inhibitorio de los compuestos de piridinona de la presente invención sobre el crecimiento independiente de anclaje de las células cancerosas. El gráfico muestra el potencial cuantificado de formación de colonias de la estirpe celular de carcinoma pulmonar de ratón (3LL) en agar blando en presencia de los compuestos de piridinona de la presente invención.

La figura 14 representa los resultados experimentales sobre la formación de arrugas por los compuestos de piridinona de la presente invención. (A) son imágenes de microscopía de fluorescencia basadas en el análisis de los cambios morfológicos al pretratar fibroblastos embrionarios de ratón (FER) primarios. Las flechas indican arrugas periféricas, mientras que las puntas de flecha señalan arrugas dorsales. (B) es un gráfico que muestra el potencial de formación de arrugas periféricas o dorsales en presencia de los compuestos de piridinona de la

presente invención, basado en las imágenes de microscopía de fluorescencia en (A). El eje vertical representa la proporción entre formación de arrugas periféricas o dorsales bajo cada condición y formación de arrugas periféricas o dorsales bajo condiciones de control (con adición de DMSO) considerada 1.

5 La figura 15 representa los resultados experimentales de inhibición de macropinocitosis por el compuesto de piridinona de la presente invención. (A) son imágenes de microscopía de fluorescencia basadas en el análisis de la actividad de macropinocitosis de la estirpe celular de carcinoma pulmonar de ratón (3LL) utilizando la incorporación de TMR-dextrano (dextrano marcado con TMR, rojo) como índice. Los núcleos celulares se tiñeron con DAPI (azul). (B) es un gráfico que muestra la actividad de macropinocitosis cuantificada en presencia del compuesto de piridinona de la presente invención, basado en las imágenes de microscopía de fluorescencia en (A). (C) son imágenes de microscopía de fluorescencia basadas en el análisis de la actividad de macropinocitosis de la estirpe celular de fibrosarcoma humano (HT-1080) utilizando la incorporación de TMR-dextrano (dextrano marcado con TMR, rojo) como índice. Los núcleos celulares se tiñeron con DAPI (azul). (D) es un gráfico que muestra la actividad de macropinocitosis cuantificada en presencia de los compuestos de piridinona de la presente invención, basado en las imágenes de microscopía de fluorescencia en (C). El eje vertical representa el grado de incorporación de dextrano bajo cada condición, respecto al grado de incorporación de dextrano por las células bajo condiciones de control (con adición de DMSO) considerada 1.

20 La figura 16 son gráficos que representan los resultados experimentales que confirman el efecto sobre la migración y viabilidad de los linfocitos. (A) es un gráfico que muestra los resultados basados en el análisis del efecto sobre la migración de los linfocitos T. El eje vertical representa la proporción entre el número de células migrantes bajo cada condición y el número de linfocitos T de tipo salvaje (con adición de DMSO) (control) migradas hacia CCL21, considerada 1. "WT" y "D2KO" en el lado derecho del gráfico indican la proporción entre el número de linfocitos T de tipo salvaje migrantes y los linfocitos T con inactivación de DOCK2 en presencia (CCL21) o ausencia (-) de CCL21. (B) es un gráfico que muestra los resultados de viabilidad de los linfocitos T.

30 La figura 17 representa los resultados experimentales que confirman el efecto inhibitorio del compuesto de piridinona de la presente invención sobre la metástasis pulmonar de células de melanoma. (A) muestra imágenes de pulmones aislados de ratones en los que se habían trasplantado células de melanoma.

35 La fila superior representa imágenes de un grupo de control en el que se administró un solvente solo (vehículo) y la fila inferior muestra imágenes de un grupo en el que se había administrado TS45 (TS45, 2 mg/ratón). (Para cada grupo, se llevó a cabo la administración intravenosa (iv) 4 veces en total).

(B) es un gráfico que representa los resultados obtenidos contando el número de focos metastásicos de melanoma en cada ratón en el experimento anterior. El eje vertical representa el número de focos metastásicos tumorales en cada pulmón (n=6 en cada grupo).

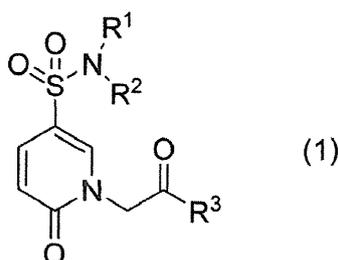
40 (C) es un gráfico que representa las curvas de dosis-respuesta del efecto inhibitorio de TS45 sobre la metástasis de células de melanoma al pulmón. El eje vertical representa el número de focos metastásicos tumorales en cada pulmón (n=4 en cada grupo). (C) muestra los resultados de un grupo de control en el que se ha administrado un solvente solo (vehículo) y un grupo en el que se ha administrado TS45 (TS45, 0.2, 0.6 o 2 mg/ratón). (Para cada grupo, se llevó a cabo la administración intravenosa (iv) cuatro veces en total).

(D) es un gráfico que representa los resultados obtenidos midiendo el cambio del peso de cada ratón (n=4 en cada grupo) en el experimento anterior.

50 Descripción de formas de realización

Compuesto de piridinona o una sal del mismo

55 El compuesto de piridinona de la presente invención se representa mediante la fórmula (1), a continuación:

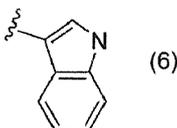
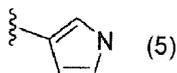
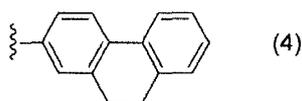
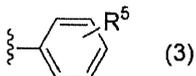
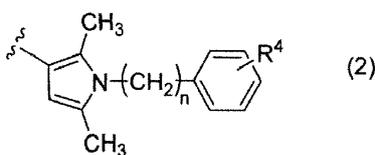


R¹ y R² en la fórmula (1) son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆, o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, pueden formar un anillo monocíclico saturado de 5 a 8 elementos, directamente o mediante un heteroátomo.

5 Además de un grupo de piridinona y dos grupos '=O', un átomo de nitrógeno se encuentra unido al átomo de azufre en la fórmula (1). Dicho átomo de nitrógeno preferentemente constituye n-propilamina, dietilamina o dialilamina.

10 El anillo monocíclico saturado de 5 a 8 elementos no se encuentra particularmente limitado. Entre los ejemplos de dicho anillo monocíclico se incluyen un anillo pirrolidina, un anillo pirazolidina, un anillo imidazolidina, un anillo (iso)tiazolidina, un anillo (iso)oxazolidina, un anillo piperidina, un anillo piperazina, un anillo morfolina, un anillo tiomorfolina, un anillo azepano, un anillo tioazepano, un anillo oxazepano y similares. De ellos, los anillos monocíclicos de 5 elementos resultan preferentes, resultando más preferente un anillo pirrolidina y un anillo azepano.

15 R³ en la fórmula (1) es un grupo representado mediante cualquiera de las fórmulas (2) a (6), a continuación:



De dichos grupos, resulta preferido un grupo representado mediante la fórmula (2) o (3), resultando más preferido un grupo representado mediante la fórmula (3).

30 En el grupo representado mediante la fórmula (2), n es 0 o 1, y es preferentemente 1.

En el grupo representado mediante la fórmula (2), R⁴ es alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₆ o hidroxilo. R⁴ es preferentemente un átomo de halógeno.

35 En el grupo representado mediante la fórmula (2), R⁴ se localiza en cualquiera de las posiciones orto, meta o para, y preferentemente una posición para, con respecto al enlace de -(CH₂)_n- al anillo de benceno.

R⁵ en la fórmula (3) representa hidrógeno, fenilo o naftilo. De ellos, R⁵ es preferentemente fenilo.

40 R⁵ en la fórmula (3) se encuentra presente en cualquier posición de entre las posiciones orto, meta o para, y preferentemente en posición para, con respecto al enlace del grupo carbonilo al anillo de benceno.

45 En el grupo representado mediante la fórmula (3), en el caso de que R⁵ sea fenilo, el fenilo puede sustituirse con por lo menos un, preferentemente 1 a 3, y más preferentemente 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, trihalo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trihalo-alcoxi C₁₋₆, fenilo, bifenilo, aril-alquilo C₁₋₆, naftilo, nitro y ciano. De estos sustituyentes, resultan preferidos halógeno y/o trihalo-alquilo C₁₋₆.

50 Aunque no limitados a la presente invención, el sustituyente o sustituyentes en el fenilo pueden encontrarse situados en cualquiera de las posiciones orto, meta o para, y preferentemente en las posiciones meta y/o para, con respecto al enlace del grupo carbonilo al anillo de benceno.

Un grupo naftilo como sustituyente en el fenilo puede ser un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo.

En el grupo representado mediante la fórmula (3), en particular, en el caso de que R⁵ sea fenilo como sustituyente en la posición para, anteriormente, y en el caso de que el grupo naftilo se encuentre sustituyendo la posición para del fenilo, el grupo naftilo como sustituyente en el fenilo es preferentemente un grupo 1-naftilo.

Entre los ejemplos de grupos bifenilo como sustituyente en el fenilo se incluyen, aunque sin limitación particular, grupo 3-bifenilo, grupo 4-bifenilo y similares.

Los grupos representados mediante las fórmulas (5) y (6) pueden sustituirse con por lo menos un, preferentemente 1 a 3, y más preferentemente 1 a 2 grupos alquilo C₁₋₆. Aunque no limitados a la presente invención, un grupo alquilo C₁₋₆ o grupos alquilo C₁₋₆ pueden sustituir el enlace hidrógeno con el carbono o nitrógeno en el grupo representado mediante la fórmula (5) o (6).

A continuación, se proporcionan ejemplos específicos de los grupos indicados en la presente memoria.

Entre los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ se incluyen los grupos de alquilo C₁₋₆ lineales o ramificados, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Entre los ejemplos de grupos alqueno C₂₋₆ se incluyen grupos alqueno C₂₋₆ lineales o ramificados, tales como vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metilalilo, 2-pentenilo y 2-hexenilo.

Entre los ejemplos de átomos de halógeno se incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Entre los ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆ se incluyen grupos alcoxi C₁₋₆ lineales o ramificados, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi y n-hexiloxi.

Entre los ejemplos de grupos trihalo-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos alquilo C₁₋₆ lineales o ramificados sustituidos con 3 átomos de halógeno, tales como trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo y 4,4,4-triclorobutilo.

Entre los ejemplos de grupos trihalo-alcoxi C₁₋₆ se incluyen grupos alcoxi C₁₋₆ lineales o ramificados sustituidos con 3 átomos de halógeno, tales como trifluorometoxi, triclorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi y 4,4,4-triclorobutoxi.

Entre los ejemplos de grupos aril-alquilo C₁₋₆ se incluyen grupos alquilo cuyo dominio alquilo es una cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, presentando el alquilo uno o dos grupos arilo, tales como fenilo y naftilo. Entre los ejemplos específicos se incluyen bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 2-metil-3-fenilpropilo, difenilmetilo, 2,2-difeniletilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo y similares.

De los compuestos de piridinona representados mediante la fórmula (1) según la presente invención, anteriormente, entre las formas de realización preferidas se incluyen 1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona [T-070444], 1-(2-oxo-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona [TS-16], 1-(2-(4-(naftalén-2-il)fenil)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona [TS-28], 1-(2-oxo-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona [TS-45], 1-(2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona [TS-51] y similares.

Las sales de los compuestos de piridinona no se encuentran particularmente limitadas y pueden adoptar la forma siguiente de sales.

De los compuestos de piridinona indicados anteriormente, por ejemplo, los que presentan un grupo ácido pueden formar fácilmente una sal con un compuesto básico. Entre los ejemplos de compuestos básicos se incluyen hidróxidos de metal, tales como carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de litio; carbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato de sodio, alcoholatos de metal alcalino, tales como metilato de sodio y etilato de potasio, y similares.

Además, de los compuestos de piridinona anteriormente indicados, los que presentan un grupo básico pueden formar fácilmente una sal. Entre los ejemplos del ácido se incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido succínico y ácido benzoico.

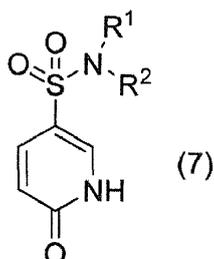
Dichas sales pueden utilizarse de la misma manera que el compuesto de piridinona en forma libre.

Los compuestos de piridinona anteriormente indicados comprenden isómeros, tales como estereoisómeros y

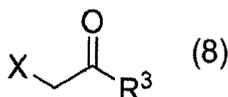
enantiómeros, y estos isómeros asimismo se encuentran comprendidos en los compuestos de piridinona de la presente invención.

Método de producción

El método para producir un compuesto de piridinona representado mediante la fórmula (1), anteriormente, o una sal del mismo, no se encuentra particularmente limitado. A continuación, se proporciona un ejemplo del método de producción de compuestos de piridinona. Por ejemplo, se produce un compuesto de piridinona de la presente invención haciendo reaccionar un compuesto representado mediante la fórmula (7) a continuación:



en la que R¹ y R² son tal como se ha definido anteriormente, con un compuesto representado mediante la fórmula (8) a continuación:



en la que X y R³ son tal como se ha definido anteriormente, en presencia de un agente reductor.

Las condiciones para la reacción anterior pueden determinarse arbitrariamente y las condiciones de reacción utilizadas en, por ejemplo, el ejemplo de producción 58 en los ejemplos, a continuación, pueden resultar aplicables.

Los compuestos representados mediante las fórmulas (7) y (8), que son compuestos conocidos, pueden producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos y disponibles.

De los compuestos de piridinona de la presente invención, un compuesto de piridinona en el que R³ en la fórmula (1) es un grupo representado mediante cualquiera de las fórmulas (3) a (6) se produce mediante el método descrito en el ejemplo de producción 1 en los ejemplos, a continuación, sin modificación, o mediante la modificación arbitraria de dicho método.

El compuesto de piridinona de la presente invención producido mediante el método descrito anteriormente se aísla y/o se purifica a partir de la mezcla de reacción mediante la utilización de un medio conocido de aislamiento y/o purificación. Entre los ejemplos de los medios de separación y purificación se incluyen destilación, recristalización, extracción con solvente, cromatografía de columna, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía en gel, cromatografía de afinidad, cromatografía de capa fina preparativa y similares.

Inhibidor selectivo de DOCK1

El inhibidor selectivo de DOCK1 según la presente invención comprende el compuesto de piridinona según la presente invención o una sal del mismo.

La inhibición de DOCK1 se refiere a la inhibición de la actividad de DOCK1. La actividad no se encuentra particularmente limitada. Entre los ejemplos de la actividad que debe inhibirse se incluye la actividad de conversión de Rac-GDP-a-Rac-GTP (actividad GEF). La actividad GEF se confirma fácilmente mediante la utilización del método mostrado en los ejemplos, a continuación, o un método conocido de acuerdo con dicho método.

El término "selectivo" tal como se utiliza en la presente memoria no limita la inhibición a únicamente la inhibición de DOCK1, y puede incluir además la inhibición de las actividades anteriormente indicadas de DOCK5 y/o DOCK2, tal como en DOCK1, con la condición de que la actividad de DOCK1 resulte más significativamente inhibida que las actividades de DOCK2 o DOCK5, que son elementos de la subfamilia de DOCK-A.

Como inhibidor selectivo de DOCK1 según la presente invención, el compuesto de piridinona de la presente invención o una sal del mismo puede utilizarse sin modificación. Asimismo resulta posible incorporar otros componentes, tales como aditivos que se utilizan habitualmente en el presente campo. Los aditivos específicos y

la cantidad de los aditivos incorporados en el inhibidor selectivo de DOCK1 no se encuentran particularmente limitados, y pueden seleccionarse arbitrariamente en referencia a, por ejemplo, los aditivos y la cantidad mencionada en la sección de composición farmacéutica, a continuación.

- 5 El inhibidor selectivo de DOCK-1 según la presente invención se obtiene mediante el método de la presente solicitud para el cribado del inhibidor selectivo de DOCK1 del ensayo mencionado posteriormente.

Composición farmacéutica

- 10 La composición farmacéutica según la presente invención comprende el compuesto de piridinona según la presente invención mencionada anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La sal farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse arbitrariamente a partir de la sección de compuesto de piridinona o una sal del mismo

- 15 La composición farmacéutica de la presente invención puede consistir únicamente en el compuesto de piridinona de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Alternativamente, el compuesto de piridinona de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede combinarse con un portador o aditivos arbitrarios utilizando métodos conocidos para preparar una composición farmacéutica en la forma adecuada para una aplicación deseada, tal como vía de administración y modo de administración.

Entre las formas específicas de formas de administración se incluyen comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (por ejemplo, soluciones y suspensiones), y similares.

- 25 La cantidad del compuesto de piridinona de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incorporada en la composición farmacéutica de la presente invención no se encuentra particularmente limitada y se selecciona arbitrariamente de un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0.001% en peso a 99% en peso, preferentemente de entre aproximadamente 0.01% en peso y 50% en peso, y más preferentemente de entre aproximadamente 0.05% en peso y 10% en peso, respecto a 100% en peso de la composición farmacéutica.

- 30 La enfermedad que debe tratarse con la composición farmacéutica de la presente invención no se encuentra particularmente limitada. Entre los ejemplos de la enfermedad se incluye el cáncer. Según los ejemplos, mostrados a continuación, los compuestos de piridinona de la presente invención ejercen un efecto inhibitorio sobre la invasión de las células de cáncer; de esta manera, el cáncer es preferentemente un cáncer metastásico.

- 40 Los ejemplos mostrados a continuación asimismo demuestran que los compuestos de piridinona de la presente invención ejercen un efecto inhibitorio sobre la macropinocitosis en las células de cáncer. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención se utiliza preferentemente en particular para cáncer de tipos que experimentan el fenómeno de la macropinocitosis.

El sujeto para la administración de la composición farmacéutica de la presente invención puede ser un paciente que sufre de la enfermedad anteriormente indicada o un ser humano capaz de sufrir la enfermedad.

- 45 La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención, convertida en compuesto de piridinona de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es habitualmente de aproximadamente 5 mg a 500 mg, preferentemente de aproximadamente 5 mg a 250 mg, más preferentemente de aproximadamente 5 mg a 100 mg, y todavía más preferentemente de aproximadamente 5 mg a 50 mg al día.

- 50 Resulta posible que la composición farmacéutica de la presente invención contenga el inhibidor selectivo de DOCK1 indicado anteriormente. En relación a dicha composición farmacéutica, la cantidad del inhibidor selectivo de DOCK1, la enfermedad que debe tratarse, la forma de administración, la diana de administración, la dosis y similares, pueden ser tal como se ha indicado anteriormente.

55 Método de cribado

- 60 El método de cribado de la presente solicitud es un método para el cribado de un inhibidor selectivo de DOCK1 a partir de sustancias de ensayo. El método comprende las etapas 1 y 2 siguientes: etapa 1, de adición de sustancias de ensayo a células, y etapa 2, de selección de una sustancia que inhibe selectivamente una función de DOCK1 en las células de entre las sustancias de ensayo añadidas en la etapa 1.

Las sustancias de ensayo no se encuentran particularmente limitadas. Entre los ejemplos se incluyen bibliotecas químicas, bibliotecas de anticuerpos producidos por hibridomas, diversos extractos naturales y composiciones que comprenden combinaciones de los mismos.

- 65 Las células en la etapa 1 no se encuentran particularmente limitadas. Por ejemplo, las células pueden ser células

invasivas. En dicho caso, la inhibición selectiva de la función de DOCK1 en la etapa 2 se considera que es una inhibición de la invasividad de las células a las que se han añadido las sustancias de ensayo. Entre los ejemplos de las células invasivas se incluyen estirpes de células cancerosas y similares.

5 Las células en la etapa 1 asimismo pueden ser, por ejemplo, células no inmunitarias. En dicho caso, la inhibición selectiva de la función de DOCK1 en la etapa 2 se considera que es una inhibición de la formación de arrugas dorsales, mientras que no afecta a la formación de arrugas periféricas en las células tras la adición de las sustancias de ensayo a las células. Entre los ejemplos de las células no inmunitarias se incluyen células epiteliales y similares.

10 Evidentemente, la expresión "no afecta a la formación de arrugas periféricas" no se interpreta como que significa que el grado de formación de arrugas en las células es el mismo antes y después de la adición de las sustancias de ensayo.

15 Alternativamente, las células en la etapa 1 asimismo pueden ser, por ejemplo, células inmunitarias. En este caso, la inhibición selectiva de la función de DOCK1 en la etapa 2 se considera que no afecta a la respuesta de migración de las proteínas pertenecientes a las familias de DOCK, aparte de DOCK1, en las células después de la adición de las sustancias de ensayo a las células. Entre los ejemplos de células inmunitarias se incluyen los linfocitos y similares.

20 Entre los ejemplos de proteína pertenecientes a las familias de DOCK, aparte de DOCK1, se incluyen, aunque sin limitarse particularmente a ellas, proteínas pertenecientes a la subfamilia de DOCK-A, proteínas pertenecientes a la subfamilia de DOCK-B, proteínas pertenecientes a la subfamilia de DOCK-C, proteínas pertenecientes a la subfamilia de DOCK-D, y similares.

25 De ellas, DOCK2 y/o DOCK5, que son proteínas pertenecientes a la subfamilia de DOCK-A, resultan preferidas, resultando más preferida DOCK2.

30 Con independencia del tipo de células utilizadas en la etapa 1, la inhibición selectiva de la función de DOCK1 en la etapa 2 puede considerarse una inhibición selectiva de la actividad GEF de DOCK1 en las células a las que se han añadido las sustancias de ensayo.

35 Estos métodos de cribado pueden llevarse a cabo fácilmente mediante la utilización del método mostrado en los ejemplos, a continuación, o métodos conocidos de acuerdo con dichos métodos.

Ejemplos

40 La presente invención se describe a continuación con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos de producción de los compuestos de piridinona de la presente invención y los ejemplos de ensayo para los compuestos de piridinona de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se encuentra limitada a los mismos.

45 En primer lugar, se produjeron los compuestos de piridinona representados mediante las fórmulas químicas mostradas en las figuras 1 a 7. A continuación, se proporcionan los nombres de los compuestos de piridinona representados mediante estas fórmulas químicas.

T070444 1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona

50 NT-01 1-(2-(1-bencil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona

NT-02 1-(2-(2,5-dimetil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona

NT-03 1-(2-(1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona

55 NT-04 1-(2-(1-(4-bromobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona

NT-05 1-(2-(1-(4-metoxibencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona

60 NT-06 1-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-feniletanona

NT-07 1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)piridín-2(1H)-ona

NT-08 1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona

65 NT-09 5-(azepán-1-ilsulfonil)-1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)piridín-2(1H)-ona

- NT-10 1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(tiomorfolinosulfonil)piridín-2(1H)-ona
- NT-11 1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(morfolinosulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 5 NT-12 N,N-dietil-1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida
- NT-13 1-(2-(1-(4-hidroxybencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 10 NT-15 1-(2-oxo-2-feniletíl)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-01 1-(2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 15 TS-02 1-(2-(1,2-dimetil-1H-indol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-03 1-(2-oxo-2-(1,2,5-trimetil-1H-pirrol-3-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-07 1-(2-(1-(4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 20 TS-08 1-(2-(1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-09 1-(2-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 25 TS-10 N,N-dialil-1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida
- TS-11 1-(2-(2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 30 TS-12 1-(2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-13 1-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-14 1-(2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 35 TS-15 1-(2-(2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-16 1-(2-oxo-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 40 TS-17 1-(2-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-18 1-(2-oxo-2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 45 TS-19 1-(2-(4'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-20 4'-(2-(2-oxo-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-1(2H)-il)acetil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrile
- TS-21 1-(2-(9,10-dihidrophenanthren-2-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 50 TS-22 1-(2-([1,1':4',1''-terfenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-23 1-(2-(4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-24 1-(2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 55 TS-25 1-(2-(4'-(tert-butyl)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-26 1-(2-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 60 TS-27 1-(2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-28 1-(2-(4-(naftalén-2-il)fenil)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-29 1-(2-(4-(naftalén-1-il)fenil)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 65 TS-30 1-(2-([1,1':4',1''-terfenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona

- TS-31 1-(2-([1,1':4',1":4",1"-cuaterfenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-32 1-(2-([1,1':4',1":4",1"-cuaterfenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 5 TS-34 1-(2-([1,1':3',1"-terfenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-35 1-(2-([1,1':3',1"-terfenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 10 TS-36 1-(2-oxo-2-(5'-fenil-[1,1':3',1"-terfenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-37 1-(2-oxo-2-(5'-fenil-[1,1':3',1"-terfenil]-3-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-38 1-(2-(4-(naftalén-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 15 TS-39 1-(2-(4'-(naftalén-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-40 1-(2-(4'-bencil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 20 TS-41 1-(2-(4'-(naftalén-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-42 1-(2-(4'-(naftalén-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-43 1-(2-(4'-bencil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 25 TS-44 1-(2-oxo-2-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-45 1-(2-oxo-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 30 TS-46 1-(2-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-47 1-(2-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-48 1-(2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 35 TS-49 1-(2-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-50 1-(2-(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 40 TS-51 1-(2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-52 1-(2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 45 TS-53 1-(2-(4'-cloro-2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-54 1-(2-(4'-cloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-55 1-(2-(4-(4-clorofenil)piperazín-1-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 50 TS-56 1-(2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-6-oxo-N-propyl-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida
- TS-57 1-(2-(3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 55 TS-58 1-(2-(4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-59 1-(2-(4'-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- 60 TS-60 1-(2-(2'-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona
- TS-61 5-(azepán-1-ilsulfonil)-1-(2-oxo-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)piridín-2(1H)-ona
- 65 TS-62 5-(azepán-1-ilsulfonil)-1-(2-oxo-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)piridín-2(1H)-ona
- TS-63 5-(azepán-1-ilsulfonil)-1-(2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)piridín-2(1H)-ona
- TS-64 5-(azepán-1-ilsulfonil)-1-(2-(4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)piridín-2(1H)-ona

TS-65 N,N-dietil-6-oxo-1-(2-oxo-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida

TS-66 N,N-dietil-6-oxo-1-(2-oxo-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida

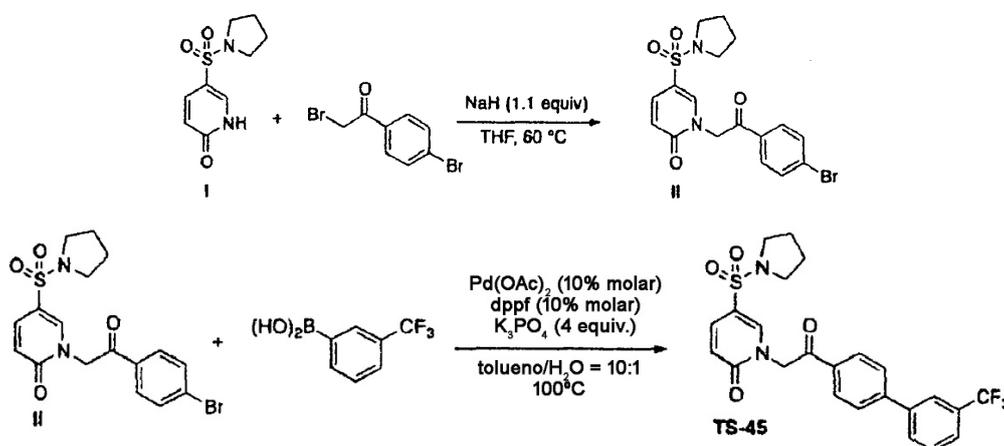
5 TS-67 1-(2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-N,N-dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida

TS-68 1-(2-(4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-N,N-dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida

10 A continuación, se proporcionan unos ejemplos de producción para los compuestos de piridinona mencionados anteriormente. El resto de los compuestos se produjeron de acuerdo con los ejemplos de producción 2 a 74.

Ejemplo de producción nº 1

15 Producción de 1-(2-oxo-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-45)



20

(1) Síntesis de 1-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto II)

25 Se disolvió 5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto I: 2.28 g, 10 mmoles) en 100 ml de tetrahidrofurano (THF), al que se añadió hidruro sódico (pureza: 60%, 11 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 60°C durante 60 minutos. Se añadió una solución de 2,4'-dibromoacetofenona en THF (50 ml, 12 mmoles) a la mezcla resultante, seguido de agitación a 60°C durante 90 minutos. Tras enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió cuidadosamente agua para detener la reacción; el producto de reacción obtenido se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica recogida se lavó secuencialmente con agua y solución hipersalina. A continuación, se deshidrató la fase orgánica con MgSO₄ y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/acetato de etilo=1:1) y se obtuvo el compuesto del título II en forma de un sólido amarillo pálido (4.13 g, rendimiento: 97%). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto II obtenido.

35 RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.80-7.82 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.22-3.27 (m, 4H), 1.82-1.87 (m, 4H);
RMN ¹³C (125 MHz, acetona-d₆) δ 197.4, 166.9, 149.0, 143.1, 139.9, 138.1, 135.8, 134.3, 125.6, 121.4, 60.7, 53.9, 31.0.

40 (2) Producción de 1-(2-oxo-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-45)

45 El compuesto II (1.00 g, 2.35 mmoles) producido en (1), acetato de paladio (52.8 mg, 0.235 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno) (dppf, 130 mg, 0.235 mmoles) se disolvió en tolueno (23.5 ml). Tras agitar la mezcla a 100°C durante 5 minutos, se añadió a la mezcla K₃PO₄ (2.00 mg, 9.40 mmoles) disuelto en agua destilada desgasificada (2.35 ml). Tras agitar la mezcla de reacción a 100°C durante 5 minutos, se añadió ácido [3-(trifluorometil)fenil]borónico (892 mg, 4.70 mmoles), seguido de agitación a 100°C durante 8 horas. Después, se extrajo dos veces el producto de reacción con CH₂Cl₂. La fase orgánica recogida se lavó con agua y solución hipersalina y se deshidrató con MgSO₄. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/acetato de etilo=1:1) y se obtuvo el compuesto del título TS-45 en forma de un sólido amarillo ceroso (953 mg, rendimiento: 83%). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-45 obtenido.

50

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.14 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.29-3.34 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 4H);

5 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.1, 161.6, 145.5, 142.2, 140.4, 137.0, 133.7, 131.6 (q, J = 32.4 Hz), 130.7, 129.7, 129.0, 127.8, 125.3 (q, J = 3.6 Hz) 124.2 (q, J = 3.6 Hz), 124.1 (q, J = 272.3 Hz), 120.7, 116.4, 54.4, 48.2, 25.5; HRMS (ESI-MS) calc. para C₂₄H₂₁F₃N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 513.1072. Observado: 513.1078.

Ejemplo de producción nº 2

10 Producción de 1-(2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-51)

15 Se produjo el compuesto TS-51 en forma de un aceite marrón pálido con un rendimiento de 71% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (3-clorofenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-51 obtenido.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 6.66 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.25 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 4H);

25 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 91.0, 161.6, 145.9, 142.1, 141.4, 137.1, 135.2, 133.6, 130.5, 129.0, 128.8, 127.9, 127.6, 125.6, 120.8, 116.6, 54.3, 48.3, 25.6;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₃H₂₁ClN₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 479.0808. Observado: 479.0814.

Ejemplo de producción nº 3

Producción de 1-(2-(4-(naftalén-2-il)fenil)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-28)

30 Se produjo el compuesto TS-28 en forma de una cera amarilla con un rendimiento de 69% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (naftalén-2-il)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-28 obtenido.

35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.84-8.00 (m, 6H), 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.6, 1.9 Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.26-3.36 (m, 4H), 1.86-1.96 (m, 4H);

40 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, CDCl₃) δ 191.3, 161.8, 147.5, 142.4, 137.3, 137.1, 133.9, 133.6, 133.3, 129.3, 129.2, 128.8, 128.3, 128.1, 127.1, 127.1, 127.0, 125.4, 121.0, 116.8, 54.6, 48.5, 25.8;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₇H₂₄N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 495.1354. Observado: 495.1339.

Ejemplo de producción nº 4

45 Producción de 1-(2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-27)

50 Se produjo el compuesto TS-27 en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 71% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-clorofenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-27 obtenido.

55 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92 (1H, d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.25-3.36 (m, 4H), 1.85-1.96 (m, 4H);

60 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.6, 146.1, 142.1, 138.0, 137.0, 135.1, 133.3, 129.4, 129.0, 128.7, 127.7, 120.8, 116.6, 54.3, 48.3, 25.6;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₃H₂₁ClN₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 479.0808. Observado: 479.0911.

Ejemplo de producción nº 5

60 Producción de 1-(2-oxo-2-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-44)

65 Se produjo el compuesto TS-44 en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 99% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido [2-(trifluorometil)fenil]borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-44 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.08 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.27-3.34 (m, 4H), 1.86-1.95 (m, 4H);

5 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.2, 161.6, 164.3, 142.1, 139.8 (q, J = 1.8 Hz), 137.1, 133.6, 131.7, 131.6, 130.0 (q, J = 1.6 Hz), 128.5 (q, J = 30.4 Hz), 128.4, 127.9, 126.5 (q, J = 5.2 Hz), 124.1 (q, J = 273.7 Hz), 120.8, 116.6, 54.4, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₁F₃N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 513.1072. Observado: 513.1049.

10

Ejemplo de producción nº 6

Producción de 1-(2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-12)

15

Se produjo el compuesto TS-12 en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de 32% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (2-metilfenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-12 obtenido.

20 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.19-8.20(m, 2H), 7.79 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.59-7.60 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 4H), 6.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.20-3.30 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.80-1.89 (m, 4H);

25 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191.1, 161.6, 148.7, 142.2, 140.5, 137.0, 135.3, 132.8, 130.8, 130.1, 129.6, 128.3, 128.2, 126.2, 120.8, 116.5, 54.3, 48.3, 25.6, 20.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₄N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺] 459.1354. Observado: 459.1367.

30

Ejemplo de producción nº 7

Producción de 1-(2-(2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-11)

35

Se produjo el compuesto TS-11 en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 32% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (2,6-dimetilfenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-11 obtenido.

40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.94(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.26-3.37 (4H, m), 2.02 (6H, s), 1.86-1.96 (4H, m);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ191.2, 161.6, 148.2, 142.2, 140.4, 137.0, 135.6, 132.9, 130.1, 128.6, 127.9, 127.7, 120.8, 116.5, 54.4, 48.2, 25.5, 20.9;

45 HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₅H₂₆N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺] 473.1511. Observado: 473.1501.

Ejemplo de producción nº 8

Producción de 1-(2-([1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-13)

50

El método utilizado en el ejemplo de producción 1(1) se mejoró para sintetizar un regioisómero de Br de compuesto II utilizando el compuesto I y 2,3'-dibromoacetofenona. Además, se hizo reaccionar el regioisómero de Br del compuesto II con ácido fenilborónico para producir el compuesto TS-13 en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 14% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-13 obtenido.

55

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 7.8, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 7.8, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.28-3.33 (m, 4H), 1.89-1.94 (m, 4H);

60

RMN ¹³C (125 MHz, , CDCl₃) δ191.8, 161.9, 142.8, 142.4, 140.1, 137.3, 135.2, 133.6, 130.0, 129.5, 128.5, 127.6, 127.3, 127.3, 121.1, 116.8, 54.7, 48.5, 25.8;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₃H₂₂N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 445.1198. Observado: 445.1196.

65

Ejemplo de producción nº 9

Producción de 1-(2-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-14)

El método utilizado en el ejemplo de producción 1(1) se mejoró para sintetizar un regioisómero de Br del compuesto II utilizando el compuesto I y 2,3'-dibromoacetofenona. Además, se hizo reaccionar el regioisómero de Br del compuesto II con ácido (2-metilfenil)borónico para producir el compuesto TS-14 en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 13% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-14 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98-8.02 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.24-3.34 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.88-1.91 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.4, 161.6, 143.2, 142.1, 140.5, 137.0, 135.4, 134.4, 130.7, 129.8, 129.1, 129.0, 128.2, 126.7, 126.2, 120.8, 116.5, 54.4, 48.3, 25.5, 20.6;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₄N₂NaO₄S⁺[M+Na⁺]: 459.1354. Observado: 459.1363.

Ejemplo de producción nº 10

Producción de 1-(2-(2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-15)

El método utilizado en el ejemplo de producción 1(1) se mejoró para sintetizar un regioisómero de Br del compuesto II utilizando el compuesto I y 2,3'-dibromoacetofenona. Además, se hizo reaccionar el regioisómero de Br del compuesto II con ácido (2,6-dimetilfenil)borónico para producir el compuesto TS-15 en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 23% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-15 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.28-3.34 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 1.87-1.91 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.3, 161.6, 142.4, 142.1, 140.3, 137.0, 136.0, 135.5, 134.7, 129.5, 128.9, 127.9, 127.7, 126.8, 120.8, 116.5, 54.4, 48.3, 25.5, 21.0;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₅H₂₆N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 473.1511. Observado: 473.1501.

Ejemplo de producción nº 11

Producción de 1-(2-oxo-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-16)

Se produjo el compuesto TS-16 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 71% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-16 obtenido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 6H), 7.66 (ddd, J = 9.6, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.24-3.35 (m, 4H), 1.85-1.94 (m, 4H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191.1, 161.6, 145.6, 143.1, 142.2, 137.0, 133.8, 130.7(q, J = 33.2 Hz), 129.0, 128.0, 127.8, 126.1 (q, J = 3.6 Hz), 124.2 (q, J = 276.2 Hz), 120.7, 116.5, 54.4, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₁F₃N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 513.1072. Observado: 513.1071.

Ejemplo de producción nº 12

Producción de 1-(2-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-17)

Se produjo el compuesto TS-17 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 63% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-metoxifenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-17 obtenido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02-8.08 (m, 2H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.69-7.73 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 2H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 4H), 1.82-1.95 (m, 4H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 190.9, 161.6, 160.4, 146.9, 142.2, 137.0, 132.4, 131.9, 128.9, 128.6, 127.1, 120.8, 116.4, 114.7, 55.6, 54.2, 48.3, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₉N₂NaO₅S⁺ [M+Na⁺]: 475.1304. Observado: 475.1288.

Ejemplo de producción nº 13

Producción de 1-(2-oxo-2-(4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-18)

Se produjo el compuesto TS-18 en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 35% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-18 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.75 (m, 5H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.23-3.37 (m, 4H), 1.84-1.96 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.3, 161.8, 150.0 (q, J = 1.8 Hz), 146.0, 142.5, 138.5, 137.2, 133.7, 129.3, 129.2, 128.0, 121.8, 121.0, 120.8 (q, J = 257.7 Hz), 116.7, 54.6, 48.5, 25.8;

HRMS(ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₁F₃N₂NaO₅S⁺ [M+Na⁺]: 529.1021. Observado: 529.1014.

Ejemplo de producción nº 14

Producción de 1-(2-(4'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-19)

Se produjo el compuesto TS-19 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 31% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-nitrofenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-19 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 4H), 7.69 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.24-3.40 (m, 4H), 1.87-2.00 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.6, 148.1, 145.9, 144.7, 142.0, 137.1, 134.4, 129.2, 128.4, 128.2, 124.5, 120.9, 116.8, 54.4, 48.3, 25.6;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₃H₂₁N₃NaO₆S⁺ [M+Na⁺]: 490.1049. Observado: 490.1035.

Ejemplo de producción nº 15

Producción de 1-(2-oxo-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-il)acetil-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (compuesto TS-20)

Se produjo el compuesto TS-20 en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 60% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-cianofenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-20 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.16 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73-7.82 (m, 6H), 7.69 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.26-3.37 (m, 4H), 1.87-1.97 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.2, 161.8, 145.4, 144.2, 142.3, 137.3, 134.4, 133.3, 129.4, 128.4, 128.3, 121.1, 118.9, 117.0, 112.7, 54.6, 48.5, 25.8;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₁N₃NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 470.1150. Observado: 470.1145.

Ejemplo de producción nº 16

Producción de 1-(2-(9,10-dihidrofenantren-2-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-21)

Se produjo el compuesto TS-21 en forma de una cera incolora con un rendimiento de 34% de una manera similar

a la indicada en el ejemplo de producción 1(1), utilizando el compuesto II y 2-bromo-1-(9,10-dihidrofenantrén-2-il)etanol. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-21 obtenido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.97 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.26-7.39 (m, 3H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.26-3.35 (m, 4H), 2.89-2.99 (m, 4H), 1.87-1.94 (m, 4H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.6, 142.3, 140.8, 138.3, 138.2, 137.0, 133.2, 132.9, 129.2, 128.6, 128.1, 127.4, 127.2, 124.7, 124.3, 120.7, 116.4, 54.2, 48.2, 29.0, 28.8, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₅H₂₄N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 471.1354. Observado: 471.1335.

Ejemplo de producción nº 17

Producción de 1-(2-([1,1':4',11''-terfenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-22)

Se produjo el compuesto TS-22 en forma de una cera incolora con un rendimiento de 36% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido [1,1'-bifenil]-4-il-borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-22 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (s, 4H), 7.60-7.70 (m, 3H), 7.48 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.22-3.37 (m, 4H), 1.83-1.95 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.6, 146.7, 142.2, 141.6, 140.4, 138.3, 137.0, 137.0, 133.1, 129.1, 129.0, 127.9, 128.2, 127.6, 127.2, 120.7, 116.4, 54.3, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₉H₂₆N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 521.1511. Observado: 521.1502.

Ejemplo de producción nº 18

Producción de 1-(2-(4-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-23)

Se produjo el compuesto TS-23 en forma de un sólido amarillo-amarillento-verde con un rendimiento de 73% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-(dimetilamino)fenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-23 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.25-3.34 (m, 4H), 3.04 (s, 6H), 1.87-1.92 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.9, 151.2, 147.5, 142.6, 137.2, 131.9, 129.2, 128.4, 127.0, 126.5, 120.9, 116.5, 112.9, 54.4, 48.5, 40.7, 25.8;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₅H₂₇N₃NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 488.1620. Observado: 488.1633.

Ejemplo de producción nº 19

Producción de 1-(2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-24)

Se produjo el compuesto TS-24 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 70% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-fluorofenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-24 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.25-3.35 (m, 4H), 1.86-1.96 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.2, 163.6 (d, J = 249.0 Hz), 161.9, 146.6, 142.4, 137.3, 136.0 (d, J = 3.0 Hz), 133.3, 129.4 (d, J = 8.4 Hz), 129.2, 127.9, 121.0, 116.8, 116.5 (d, J = 21.5 Hz), 54.5, 48.5, 25.8;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₃H₂₁N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 463.1104. Observado: 463.1093.

Ejemplo de producción nº 20

Producción de 1-(2-(4'-(butil terciario)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-25)

Se produjo el compuesto TS-25 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 84% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-(butil terciario)fenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-25 obtenido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.09 (m, 2H), 7.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 2H), 6.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.26-3.36 (m, 4H), 1.86-1.91 (m, 4H), 1.38 (s, 9H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.6, 152.1, 147.2, 142.2, 137.0, 136.6, 132.8, 128.9, 127.5, 127.1, 126.2, 120.8, 116.4, 54.3, 48.2, 34.8, 31.4, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₇H₃₀N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 501.1824. Observado: 501.1829.

Ejemplo de producción nº 21

Producción de 1-(2-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-26)

Se produjo el compuesto TS-26 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 88% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-metilfenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-26 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.25-3.40 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.6, 147.3, 142.2, 138.9, 137.0, 136.6, 132.8, 129.9, 128.9, 127.5, 127.3, 120.8, 116.4, 54.3, 48.2, 25.5, 21.4;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₄N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 459.1354. Observado: 459.1346.

Ejemplo de producción nº 22

Producción de 1-(2-(4-(naftalén-1-il)fenil)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-29)

Se produjo el compuesto TS-29 en forma de una cera amarilla con un rendimiento de 69% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido naftalén-1-il-borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-29 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 9.8, 9.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51-7.65 (m, 4H), 6.58 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.26-3.34 (m, 4H), 1.86-1.94 (4H, m);

RMN ¹³C (125 MHz, acetona-d₆) δ 192.8, 162.0, 147.4, 144.2, 139.8, 138.2, 135.0, 134.9, 132.1, 131.5, 129.5, 129.5, 129.2, 128.0, 127.6, 127.1, 126.5, 126.2, 120.6, 116.4, 55.9, 49.0, 26.0;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₇H₂₄N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 495.1354. Observado: 495.1339.

Ejemplo de producción nº 23

Producción de 1-(2-([1,1':4',1"-terfenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-30)

El método utilizado en el ejemplo de producción 1(1) se mejoró para sintetizar un regioisómero de Br del compuesto II utilizando el compuesto I y 2,3'-dibromoacetofenona. Además, se hizo reaccionar el regioisómero de Br del compuesto II con ácido [1,1'-bifenil]-4-il-borónico para producir el compuesto TS-30 en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 80% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-30 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 4H), 7.60-7.69

(m, 4H), 7.48 (dd, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.26-3.34 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.6, 161.6, 142.2, 141.9, 141.1, 140.5, 138.6, 137.0, 135.0, 133.0, 129.7, 129.0, 127.9, 127.7, 127.7, 127.2, 127.1, 126.8, 120.7, 116.4, 54.5, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₉H₂₆N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 521.1511. Observado: 521.1537.

Ejemplo de producción nº 24

Producción de 1-(2-([1,1':4',1'':4'',1''':cuaterfenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-31)

El método utilizado en el ejemplo de producción 1(1) se mejoró para sintetizar un regioisómero de Br del compuesto II utilizando el compuesto I y 2,3'-dibromoacetofenona. Además, se hizo reaccionar el regioisómero de Br del compuesto II con ácido [1,1':4',1''-terfenil]-4-il-borónico para producir el compuesto TS-31 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 80% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-31 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H), 7.63 - 7.79 (m, 12H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 6.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.28-3.36 (m, 4H), 1.88 -1.96 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.3, 161.4, 141.9, 141.7, 140.5, 140.4, 139.1, 138.5, 136.8, 134.8, 132.9, 129.5, 128.8, 127.5, 127.4, 127.3, 127.3, 127.0, 127.0, 126.8, 126.6, 120.6, 116.3, 54.2, 48.0, 25.3;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₃₅H₃₀N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 597.1824. Observado: 597.1846.

Ejemplo de producción nº 25

Producción de 1-(2-([1,1:4',1':4'',1''':cuaterfenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-32)

Se produjo el compuesto TS-32 en forma de una cera incolora con un rendimiento de 33% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido [1,1':4',1''-terfenil]-4-il-borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-32 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.64-7.80 (m, 11H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.30-3.37 (m, 4H), 1.88-1.98 (4H, m); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.6, 146.8, 142.2, 141.2, 140.8, 140.7, 139.3, 138.4, 137.0, 133.1, 129.0, 129.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2, 120.8, 116.5, 54.3, 48.3, 25.6.

Ejemplo de producción nº 26

Producción de 1-(2-([1,1':3',1''-terfenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-34)

Se produjo el compuesto TS-34 en forma de una cera incolora con un rendimiento de 95% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido [1,1'-bifenil]-3-il-borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-34 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60-7.70 (m, 5H), 7.56 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 6.65 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.28-3.34 (m, 4H), 1.86-1.94 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.1, 161.6, 147.2, 142.3, 142.2, 140.9, 140.1, 137.0, 133.2, 129.6, 129.0, 128.9, 127.9, 127.8, 127.6, 127.4, 126.4, 126.3, 120.7, 116.4, 54.3, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para C₂₉H₂₆N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 521.1511. Observado: 521.1499.

Ejemplo de producción nº 27

Producción de 1-(2-([1,1':3',1''-terfenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-35)

El método utilizado en el ejemplo de producción 1(1) se mejoró para sintetizar un regioisómero de Br del compuesto II utilizando el compuesto I y 2,3'-dibromoacetofenona. Además, se hizo reaccionar el regioisómero de Br del compuesto II con ácido [1,1'-bifenil]-3-il-borónico para producir el compuesto TS-35 en forma de un aceite amarillo

pálido con un rendimiento de 97% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-35 obtenido.

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.52-7.74 (m, 7H), 7.48 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.22-3.36 (m, 4H), 1.84-1.95 (m, 4H);

10 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.5, 161.6, 142.4, 142.3, 142.2, 140.9, 140.4, 137.0, 135.0, 133.3, 129.7, 129.6, 129.0, 127.8, 127.4, 127.2, 127.1, 127.0, 126.3, 126.3, 120.8, 116.4, 54.5, 48.2, 25.5;

HRMS(ESI-MS) calc. para C₂₉H₂₆N₂N₂O₄S⁺[M+Na⁺]: 521.1511. Observado: 521.1507.

Ejemplo de producción nº 28

15 Producción de 1-(2-oxo-2-(5'-fenil-[1,1':3',1''-terfenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-36)

20 Se produjo el compuesto TS-36 en forma de una cera amarillo pálido con un rendimiento de 80% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido [1,1':3',1''-terfenil]-5'-ilborónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-36 obtenido.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84-7.90 (m, 3H), 7.82 (s, 2H), 7.65-7.74 (m, 5H), 7.50 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 4H), 7.42 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.26-3.37 (m, 4H), 1.86-1.96 (m, 4H);

30 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.1, 161.6, 147.3, 142.9, 142.2, 140.9, 140.7, 137.0, 133.3, 129.1, 129.0, 128.0, 128.0, 127.5, 126.6, 125.3, 120.8, 116.5, 54.3, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₃₅H₃₀N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 597.1824. Observado: 597.1846.

Ejemplo de producción nº 29

35 Producción de 1-(2-oxo-2-(5'-fenil-[1,1':3',1''-terfenil]-3-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-37)

40 El método utilizado en el ejemplo de producción 1(1) se mejoró para sintetizar un regioisómero de Br del compuesto II utilizando el compuesto I y 2,3'-dibromoacetofenona. Además, se hizo reaccionar el regioisómero de Br del compuesto II con ácido [1,1':3',1''-terfenil]-5-ilborónico para producir el compuesto TS-37 en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 95% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-37 obtenido.

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 4H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 4H), 7.41 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.24-3.36 (m, 4H), 1.85-1.96 (m, 4H);

50 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.5, 161.6, 142.8, 142.4, 142.2, 141.0, 140.9, 137.0, 135.0, 133.4, 129.7, 129.1, 127.9, 127.5, 127.3, 127.1, 126.1, 125.2, 120.8, 116.5, 54.5, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₃₅H₃₀N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 597.1824. Observado: 597.1846.

Ejemplo de producción nº 30

55 Producción de 1-(2-(4'-(naftalén-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-38)

60 Se produjo el compuesto TS-38 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 83% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-(naftalén-2-il)fenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-38 obtenido.

65 RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, 2H), 7.90-8.06 (m, 10H), 7.79 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 6.57 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.22-3.30 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, acetona-d₆) δ 192.6, 162.1, 146.7, 144.2, 141.9, 139.4, 138.5, 138.1, 134.9, 134.8, 134.0, 129.8, 129.7, 129.3, 128.8, 128.8, 128.6, 128.2, 127.5, 127.2, 126.6, 126.1, 120.7, 116.5, 55.8, 49.0, 26.1;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₃₃H₂₈N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 571.1667. Observado: 571.1645.

Ejemplo de producción nº 31

5 Producción de 1-(2-(4'-(naftalén-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-39)

Se produjo el compuesto TS-39 en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 84% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-(naftalén-1-il)fenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-39 obtenido.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.16 (m, 2H), 7.84-7.98 (m, 6H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.44-7.58 (m, 4H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.25-3.35 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 4H);

15 MN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.3, 191.3, 161.9, 147.2, 142.5, 142.4, 141.6, 139.8, 138.7, 137.3, 134.3, 133.4, 131.9, 131.2, 129.3, 128.8, 128.4, 128.0, 127.6, 127.4, 126.6, 126.3, 126.2, 125.8, 121.0, 116.8, 54.6, 48.5, 25.8;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₃₃H₂₈N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 571.1667. Observado: 571.1645.

Ejemplo de producción nº 32

20 Producción de 1-(2-(4'-bencil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-40)

25 Se produjo el compuesto TS-40 en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 61% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-bencilfenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-40 obtenido.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.08 (m, 2H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.18 -7.25 (m, 3H), 6.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.25-3.35 (m, 4H), 1.85-1.91 (m, 4H);

35 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.6, 147.1, 142.2, 142.1, 140.8, 137.4, 137.0, 132.9, 129.8, 129.1, 128.9, 128.7, 127.6, 127.5, 126.4, 120.8, 116.5, 54.3, 48.2, 41.8, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₃₀H₂₈N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 535.1667. Observado: 535.1656.

Ejemplo de producción nº 33

40 Producción de 1-(2-(4'-(naftalén-1-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-41)

45 El método utilizado en el ejemplo de producción 1(1) se mejoró para sintetizar un regioisómero de Br del compuesto II utilizando el compuesto I y 2,3'-dibromoacetofenona. Además, se hizo reaccionar el regioisómero de Br del compuesto II con ácido (4-(naftalén-1-il)borónico para producir el compuesto TS-41 en forma de una cera incolora con un rendimiento de 95% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-41 obtenido.

50 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.33 (s, 1H), 7.88-8.02 (m, 6H), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.62-7.71 (m, 4H), 7.45-7.58 (m, 4H), 6.67 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.30-3.36 (m, 4H), 1.88-1.96 (m, 4H);

55 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.3, 161.4, 141.9, 141.9, 140.6, 139.4, 138.5, 136.8, 134.8, 133.8, 133.0, 131.4, 130.7, 129.5, 128.3, 127.8, 127.0, 127.0, 126.9, 126.7, 126.1, 125.8, 125.8, 125.3, 120.6, 116.4, 54.2, 48.0, 25.3;

HRMS(ESI-MS) calc. para C₃₀H₂₈N₂NaO₄S⁺[M+Na⁺] 535.1667. Observado: 535.1645.

Ejemplo de producción nº 34

60 Producción de 1-(2-(4'-(naftalén-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-42)

65 El método utilizado en el ejemplo de producción 1(1) se mejoró para sintetizar un regioisómero de Br del compuesto II utilizando el compuesto I y 2,3'-dibromoacetofenona. Además, se hizo reaccionar el regioisómero de Br del compuesto II con ácido (4-(naftalén-2-il)fenil)borónico para producir el compuesto TS-42 en forma de una cera marrón pálido con un rendimiento de 86% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-42 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dd, J = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82-7.98 (m, 7H), 7.80 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 6.66 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.27-3.36 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.6, 161.6, 142.2, 142.0, 141.0, 138.7, 137.8, 137.0, 135.0, 133.8, 133.1, 132.9, 129.8, 128.7, 128.4, 128.1, 127.8, 127.8, 127.1, 126.8, 126.6, 126.3, 126.0, 125.5, 120.8, 116.6, 54.5, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para C₃₃H₂₈N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 571.1667. Observado: 571.1645.

Ejemplo de producción nº 35

Producción de 1-(2-(4'-bencil-[1,1'-bifenil]-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-43)

El método utilizado en el ejemplo de producción 1(1) se mejoró para sintetizar un regioisómero de Br del compuesto II utilizando el compuesto I y 2,3'-dibromoacetofenona. Además, se hizo reaccionar el regioisómero de Br del compuesto II con ácido (4-bencilfenil)borónico para producir el compuesto TS-43 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 37% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-43 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J = 7.3, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 8.6, 1.7, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 9.7, 2.9, 1H), 7.64-7.69 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 4H), 7.18-7.23 (m, 1H), 6.56 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.22-3.28 (m, 4H), 1.81-1.88 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.6, 161.6, 142.3, 142.2, 141.4, 140.9, 137.6, 137.0, 134.9, 133.1, 129.8, 129.6, 129.1, 128.7, 127.4, 126.8, 126.8, 126.4, 120.8, 116.5, 54.4, 48.2, 41.7, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₃₀H₂₈N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 535.1667. Observado: 535.1668.

Ejemplo de producción nº 36

Producción de 1-(2-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-46)

Se produjo el compuesto TS-46 en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 94% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (2-metoxifenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-46 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60-7.75 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 4H), 1.85-1.93 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.2, 161.6, 156.6, 145.3, 142.2, 137.0, 132.7, 130.8, 130.3, 130.0, 129.2, 128.0, 121.2, 120.7, 116.4, 111.6, 55.7, 54.3, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₄N₂NaO₅S⁺ [M+Na⁺]: 475.1304. Observado: 475.1281.

Ejemplo de producción nº 37

Producción de 1-(2-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-47)

Se produjo el compuesto TS-47 en forma de una cera incolora con un rendimiento de 79% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (3-metoxifenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-47 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.08 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73-7.90 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J = 7.9, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.1 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 7.9, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.26-3.34 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.1, 161.4, 160.0, 147.0, 141.9, 140.8, 136.7, 132.9, 130.0, 128.6, 127.6, 120.5, 119.7, 116.2, 113.8, 113.0, 55.3, 54.1, 48.0, 25.3;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₉H₂₄N₂NaO₅S⁺ [M+Na⁺]: 475.1304. Observado: 475.1282.

Ejemplo de producción nº 38

5 Producción de 1-(2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-48)

Se produjo el compuesto TS-48 en forma de una cera incolora con un rendimiento de 27% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (2-fluorofenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-48 obtenido.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06-8.11 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.25 -7.28 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 6.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.25-3.35 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 4H);

15 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.4, 161.9, 160.2 (d, J = 248.9 Hz), 142.5 (d, J = 1.1 Hz), 142.4, 137.3, 133.6, 131.0 (d, J = 3.0 Hz), 130.7 (d, J = 8.3 Hz), 130.0 (d, J = 3.5 Hz), 128.7, 127.9 (d, J = 13.2 Hz), 125.1 (d, J = 3.6 Hz), 121.0, 116.8 (d, J = 22.1 Hz), 116.7, 54.6, 48.5, 25.8.

Ejemplo de producción nº 39

20 Producción de 1-(2-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-49)

25 Se produjo el compuesto TS-49 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 97% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (3-fluorofenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-49 obtenido.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.25-3.35 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 4H);

35 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191.3, 164.6 (d, J = 246.5 Hz), 161.9, 146.2, 142.4, 142.1 (d, J = 7.8 Hz), 137.3, 133.8, 131.0 (d, J = 8.4 Hz), 129.3, 128.1, 123.4 (d, J = 3.0 Hz), 121.0, 116.8, 115.9 (d, J = 21.0 Hz), 114.7 (d, J = 22.1 Hz), 54.6, 48.5, 25.8;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₃H₂₁FN₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 463.1104. Observado: 475.1096.

Ejemplo de producción nº 40

40 Producción de 1-(2-(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-50)

45 Se produjo el compuesto TS-50 en forma de una cera marrón pálido con un rendimiento de 75% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (2-clorofenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-50 obtenido.

50 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.10 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 6.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.29-3.34 (m, 4H), 1.86-1.94 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.2, 161.6, 145.7, 142.1, 139.2, 137.0, 133.4, 132.4, 131.2, 130.4, 130.4, 129.6, 128.2, 127.2, 1280.8, 116.6, 54.4, 48.3, 25.5;

55 HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₃H₂₁ClN₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 479.0808. Observado: 479.0788.

Ejemplo de producción nº 41

60 Producción de 1-(2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida (compuesto TS-52)

65 Se produjo el compuesto TS-52 en forma de una cera amarillo pálido con un rendimiento de 12% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1, mediante la utilización de N,N-bis(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida en (1) en lugar de compuesto I y utilizando ácido (4-clorofenil)borónico en (2) en lugar de ácido [3-(trifluorometil)fenil]borónico a fin de obtener producto protegido con 4-metoxibencilo de TS-52, seguido del post-tratamiento con ácido trifluoroacético. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-52 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79-7.81 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H);

RMN ¹³C (125 MHz, acetona-d₆) δ 192.5, 161.9, 145.7, 141.9, 139.2, 137.5, 135.0, 134.9, 130.0, 129.8, 129.7, 128.2, 123.1, 120.7, 55.9;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₁₉H₁₅ClN₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 425.0339. Observado: 425.0321.

Ejemplo de producción nº 42

Producción de 1-(2-(4'-cloro-2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-53)

Se produjo el compuesto TS-53 en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 81% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-53 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.26-3.31 (m, 4H), 1.82-1.94 (m, 4H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191.1, 161.6, 144.9, 142.1, 138.3 (q, J = 2.0 Hz), 137.1, 134.7, 133.9, 133.0, 131.8, 130.0 (q, J = 31.0 Hz), 129.9 (q, J = 1.6 Hz), 128.0, 126.8 (q, J = 5.5 Hz), 123.2 (q, J = 274.4 Hz), 120.8, 116.6, 54.4, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para C₂₄H₂₀ClF₃N₂NaO₄S⁺[M+Na⁺]: 547.0682. Observado: 547.0661.

Ejemplo de producción nº 43

Producción de 1-(2-(4'-cloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-54)

Se produjo el compuesto TS-54 en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 88% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-54 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92-7.95 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 3H), 7.67 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.24-3.32 (m, 4H), 1.81-1.91 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.6, 144.5, 142.1, 138.5, 137.0, 133.9, 132.8 (q, J = 1.6 Hz), 132.4, 131.5, 129.3 (q, J = 31.6 Hz), 129.2, 127.8, 126.5 (q, J = 5.4 Hz), 122.8 (q, J = 273.1 Hz), 120.8, 116.6, 54.4, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para C₂₄H₂₀ClF₃N₂NaO₄S⁺[M+Na⁺]: 547.0682. Observado: 547.0673.

Ejemplo de producción nº 44

Producción de 1-(2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-6-oxo-N-propyl-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida (compuesto TS-56)

Se produjo el compuesto TS-56 en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 12% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1, utilizando 6-oxo-N-propyl-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida en lugar de compuesto 1. Las siguientes son propiedades fisicoquímicas del compuesto obtenido TS-56.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.44 (brs, 1H), 3.03 (dt, J = 6.9, 6.7 Hz, 2H), 1.55-1.61 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 190.9, 161.6, 146.0, 142.0, 138.0, 136.6, 135.0, 133.3, 129.4, 129.0, 128.7, 127.6, 121.1, 119.0, 54.6, 45.1, 23.1, 11.3;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₂H₂₁ClN₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 467.0808. Observado: 467.0810.

Ejemplo de producción nº 45

Producción de 1-(2-(3',5'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-57)

Se produjo el compuesto TS-57 en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 94% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (3,5-bis(trifluorometil)fenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-57 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.20-3.33 (m, 4H), 1.82-1.93 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.6, 143.9, 142.2, 141.8, 137.0, 134.4, 132.7 (q, J = 33.4 Hz), 129.3, 128.0, 127.5, 123.3 (q, J = 272.7 Hz), 122.2, 120.7, 116.6, 54.5, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para C₂₅H₂₀F₆N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 581.0946. Observado: 581.0942.

Ejemplo de producción nº 46

Producción de 1-(2-(4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-58)

Se produjo el compuesto TS-58 en forma de un sólido marrón con un rendimiento de 76% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-58 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.25-3.35 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.80-1.95 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.1, 161.6, 147.3, 142.2, 138.9, 137.2, 137.0, 134.0, 133.1, 130.8, 130.6, 130.0, 128.3, 126.3, 120.7, 116.5, 54.4, 48.2, 25.5, 20.4;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₃ClN₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 493.0965. Observado: 493.0945.

Ejemplo de producción nº 47

Producción de 1-(2-(4'-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-59)

Se produjo el compuesto TS-59 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 90% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (4-metoxi-2-metilfenil)borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-59 obtenido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78-6.82 (m, 2H), 6.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.23-3.34 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.83-1.96 (m, 4H);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191.1, 161.6, 159.6, 148.4, 142.2, 137.0, 136.8, 133.1, 132.5, 130.8, 130.2, 128.2, 120.7, 116.4, 116.2, 111.6, 55.4, 54.3, 48.2, 25.5, 20.9;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₅H₂₆N₂NaO₅S⁺ [M+Na⁺]: 489.1460. Observado: 489.1450.

Ejemplo de producción nº 48

Producción de 1-(2-(2'-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-60)

Se produjo el compuesto TS-60 en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 93% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(2), utilizando el compuesto II y ácido (2-cloro-4-metoxifenil)borónico. Las propiedades fisicoquímicas de la parte de combinación obtenida TS-60 son las siguientes.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.22-3.37 (m, 4H), 1.85-1.87 (m, 4H);

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 191.2, 161.6, 160.2, 145.5, 142.2, 136.9, 133.0, 133.0, 131.8, 131.5, 130.4, 128.1, 120.7, 116.4, 115.6, 113.5, 55.8, 54.4, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{NaO}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 509.0914. Observado: 509.0894.

5

Ejemplo de producción nº 49

Producción de 5-(azepán-1-ilsulfonil)-1-(2-oxo-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-61)

10

Se produjo el compuesto TS-61 en forma de una cera naranja con un rendimiento de 74% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1, utilizando 5-(azepán-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona en lugar de compuesto I. Las siguientes son propiedades fisicoquímicas del compuesto obtenido TS-61.

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57-7.96 (m, 8H), 6.64 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.36 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.76 (brs, 4H), 1.63 (brs, 4H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 191.0, 161.6, 145.6, 141.6, 140.4, 136.6, 133.7, 131.7 (q, J = 32.5 Hz), 130.7, 129.7, 129.1, 127.9, 125.3 (q, J = 3.8 Hz), 124.2 (q, J = 3.7 Hz), 124.1 (q, J = 272.5 Hz), 121.0, 118.8, 54.5, 48.3, 29.3, 27.0;

20 HRMS(ESI-MS) calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$: 541.1385. Observado: 541.1397.

Ejemplo de producción nº 50

25 Producción de 5-(azepán-1-ilsulfonil)-1-(2-oxo-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-62)

30 Se produjo el compuesto TS-62 en forma de una cera amarillo pálido con un rendimiento de 79% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1, utilizando 5-(azepán-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona en (1) en lugar de compuesto I y utilizando ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico en (2) en lugar de ácido [3-(trifluorometil)fenil]borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-62 obtenido.

35 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74-7.78 (m, 6H), 7.61 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.34 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 1.76 (brs, 4H), 1.61-1.67 (m, 4H);

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 191.2, 161.8, 145.9, 143.4 (q, J = 3.8 Hz), 141.8, 136.9, 134.2, 131.0 (q, J = 32.7 Hz), 129.3, 128.3, 128.1, 126.4 (q, J = 3.8 Hz), 124.5 (q, J = 271.5 Hz), 121.2, 119.1, 54.8, 48.6, 30.0, 27.3;

40 HRMS(ESI-MS) calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$: 541.1385. Observado: 541.1397.

40

Ejemplo de producción nº 51

Producción de 5-(azepán-1-ilsulfonil)-1-(2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-63)

45 Se produjo el compuesto TS-63 en forma de una cera amarillo pálido con un rendimiento de 86% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1, utilizando 5-(azepán-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona en (1) en lugar de compuesto I y utilizando ácido (4-clorofenil)borónico en (2) en lugar de ácido [3-(trifluorometil)fenil]borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-63 obtenido.

50

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.34 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 1.76 (brs, 4H), 1.60-1.67 (m, 4H).

55 RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 190.9, 161.6, 146.0, 141.5, 138.0, 136.6, 135.0, 133.4, 129.4, 129.0, 128.7, 127.6, 121.0, 118.8, 54.4, 48.4, 29.3, 27.1.

HRMS (ESI-MS) calc. para: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{NaO}_4\text{S}^+[\text{M}+\text{Na}^+]$: 484.9950. Observado: 507.1141.

60 Ejemplo de producción nº 52

Producción de 5-(azepán-1-ilsulfonil)-1-(2-(4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-64)

65 Se produjo el compuesto TS-64 en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 52% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1, utilizando 5-(azepán-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona en (1) en lugar de

compuesto I y utilizando ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico en (2) en lugar de ácido [3-(trifluorometil)fenil]borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-64 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04-8.08 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.35 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.77 (brs, 4H), 1.60-1.67 (m, 4H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.6, 147.3, 141.5, 138.9, 137.2, 136.6, 134.1, 133.2, 130.8, 130.6, 130.0, 128.3, 126.3, 121.0, 118.9, 54.5, 48.4, 29.3, 27.1, 20.4;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₆H₂₇ClN₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 521.1278. Observado: 521.1262.

Ejemplo de producción nº 53

Producción de N,N-dietil-6-oxo-1-(2-oxo-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida (compuesto TS-65)

Se produjo el compuesto TS-65 en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 79% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1, utilizando N,N-dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida en lugar de compuesto I. Las siguientes son propiedades fisicoquímicas del compuesto obtenido TS-65.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 6.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.30 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 6H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.2, 161.8, 145.9, 141.9, 140.7, 136.9, 134.0, 132.0 (q, J = 32.6 Hz), 131.0 (q, J = 1.0 Hz), 130.0, 129.3, 128.2, 125.6 (q, J = 3.8 Hz), 124.5 (q, J = 3.8 Hz), 124.4 (q, J = 272.3 Hz), 121.2, 119.7, 54.8, 42.4, 14.6;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₃F₃N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 515.1228. Observado: 515.1240.

Ejemplo de producción nº 54

Producción de N,N-dietil-6-oxo-1-(2-oxo-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida (compuesto TS-66)

Se produjo el compuesto TS-66 en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 90% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1, utilizando N,N-dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida en (1) en lugar de compuesto I y utilizando ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico en (2) en lugar de ácido [3-(trifluorometil)fenil]borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-66 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 6H), 7.60 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 6H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 191.0, 161.5, 145.6, 143.1, 141.7, 136.6, 133.9, 130.7 (q, J = 32.8 Hz), 129.0, 128.0, 127.8, 126.1 (q, J = 3.8 Hz), 124.2 (q, J = 272.5 Hz), 120.9, 119.5, 54.5, 42.1, 14.3;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₃F₃N₂NaO₄S⁺ [M+Na⁺] 515.1228. Observado: 515.1240.

Ejemplo de producción nº 55

Producción de 1-(2-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-N,N-dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida (compuesto TS-67)

Se produjo el compuesto TS-67 en forma de una cera amarillo pálido con un rendimiento de 97% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1, utilizando N,N-dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida en (1) en lugar de compuesto I y utilizando ácido (4-clorofenil)borónico en (2) en lugar de ácido [3-(trifluorometil)fenil]borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-67 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 9.8, 2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.30 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 6H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 190.9, 161.5, 146.0, 141.7, 138.0, 136.6, 135.0, 133.4, 129.4, 129.0, 128.7, 127.6, 121.0, 119.4, 54.4, 42.1, 14.3;

HRMS (ESI-MS) calc. para: $C_{23}H_{23}ClN_2NaO_4S^+$ $[M+Na^+]$: 481.0965. Observado: 481.0986.

Ejemplo de producción nº 56

5 Producción de 1-(2-(4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-N,N-dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida (compuesto TS-68)

10 Se produjo el compuesto TS-68 en forma de una cera amarillo pálido con un rendimiento de 97% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1, utilizando N,N-dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida en (1) en lugar de compuesto I y utilizando ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico en (2) en lugar de ácido [3-(trifluorometil)fenil]borónico. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-68 obtenido.

15 RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.30 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 6H);

20 RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 191.0, 161.6, 147.3, 141.7, 138.9, 137.2, 136.6, 134.0, 133.2, 130.8, 130.6, 130.0, 128.3, 126.3, 121.0, 119.4, 54.5, 42.1, 20.4, 14.3;

HRMS (ESI-MS) calc. para: $C_{24}H_{25}ClN_2NaO_4S^+$ $[M+Na^+]$: 495.1121. Observado: 495.1145.

Ejemplo de producción nº 57

25 Producción de 1-(2-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-09)

30 Se produjo el compuesto TS-09 en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 81% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 1(1), utilizando el compuesto I y 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-bromoetanona. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-09 obtenido.

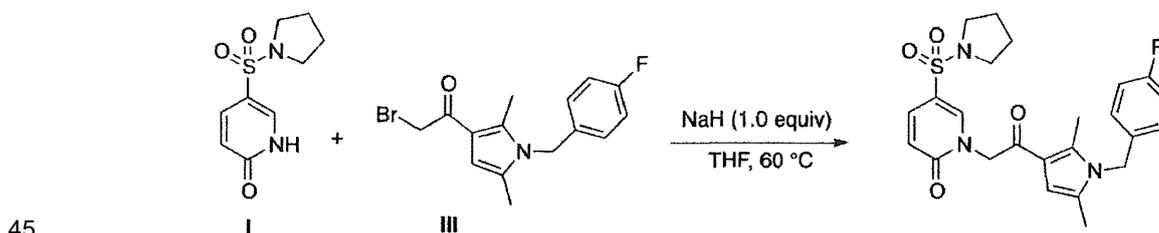
35 RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 7.74), 7.62-7.68 (m, 3H), 7.49 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.22-3.35 (m, 4H), 1.82-1.95 (m, 4H);

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 191.1, 161.6, 147.2, 142.3, 139.6, 137.0, 136.9, 133.1, 129.2, 128.9, 127.7, 127.4, 120.7, 116.4, 54.3, 48.2, 25.5;

HRMS (ESI-MS) calc. para: $C_{23}H_{22}N_2NaO_4S^+$ $[M+Na^+]$: 445.1189. Observado: 445.1189.

Ejemplo de producción nº 58

40 Producción de 1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto T-070444)



50 Se disolvió 5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto I; 228 g, 1.0 mmoles) en THF (7.5 ml) y se añadió hidruro sódico (pureza: 60%, 11 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 60°C durante 60 minutos. A continuación, se añadió a la mezcla una solución de 2-bromo-1-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)etanona (compuesto III) en THF (5 ml, 1.0 mmol), seguido de agitación a 60°C durante 60 minutos. Tras enfriar la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, se añadió cuidadosamente agua para detener la reacción. El producto de reacción obtenido se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica agrupada se lavó secuencialmente con agua y solución hipersalina. Se deshidrató la fase orgánica con $MgSO_4$ y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) a fin de obtener el compuesto del título (T-070444) en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento: 49%).

55 A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto obtenido TS-070444.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 6.98-7.07 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.62 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.27-3.34 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (s, 3H),

1.85-1.91 (m, 4H).

Ejemplo de producción nº 59

5 Producción de 1-(2-(1-(4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-07)

10 Se produjo el compuesto TS-07 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 64% de una manera similar a la indicada en el ejemplo 58, utilizando el compuesto I y 2-bromo-1-(1-(4-fluorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)etanona. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-07 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.11-7.25 (m, 4H), 6.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.22-3.40 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.82-1.95 (m, 4H);

15 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 186.8, 162.7 (d, J = 249.5 Hz), 161.8, 142.6, 137.9, 136.7, 133.1, 133.0, 130.0, 129.9 (d, J = 8.4 Hz), 120.6, 116.8 (d, J = 22.8 Hz), 115.9, 106.7, 55.2, 48.2, 25.5, 13.1, 12.8;

HRMS(ESI-MS) calc. para C₂₃H₂₄FN₃NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 480.1369. Observado: 480.1385.

20 Ejemplo de producción nº 60

Producción de 1-(2-(1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-08)

25 Se produjo el compuesto TS-08 en forma de un aceite amarillo pálido con un rendimiento de 64% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando el compuesto I y 2-bromo-1-(1-(4-metoxifenil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)etanona. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-08 obtenido.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 2H), 6.62 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.23-3.35 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.82-1.93 (m, 4H);

35 RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 187.0, 162.0, 160.2, 142.9, 138.5, 137.0, 130.6, 130.0, 129.3, 120.9, 117.4, 116.1, 115.1, 106.6, 56.0, 55.4, 48.5, 25.7, 13.4, 13.1;

HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₄H₂₇N₃NaO₅S⁺ [M+Na⁺]: 492.1569. Observado: 492.1555.

40 Ejemplo de producción nº 61

Producción de 1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)piridín-2(1H)-ona (compuesto NT-07)

45 Se produjo el compuesto NT-07 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 52% de una manera similar a la indicada en el ejemplo 58, utilizando piridín-2(1H)-ona and 2-bromo-1-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)etanona (compuesto III). Las propiedades fisicoquímicas del compuesto obtenido NT-07 eran las siguientes.

50 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (ddd, J = 9.1, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.19 (ddd, J = 7.0, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.14 (s, 3H);

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 188.1, 162.7, 162.3 (d, J = 246.5 Hz), 139.9, 138.8, 136.9, 132.2 (d, J = 3.0 Hz), 128.7, 127.3 (d, J = 8.4 Hz), 120.9, 117.5, 116.1 (d, J = 21.6 Hz), 107.3, 105.7, 54.9, 46.2, 12.3, 11.9;

55 HRMS (ESI-MS) calc. para: C₂₀H₁₉FN₂NaO₂⁺ [M+Na⁺]: 361.1328. Observado: 361.1330.

Ejemplo de producción nº 62

60 Producción de N,N-dialil-1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida (compuesto TS-10)

65 Se produjo el compuesto TS-10 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 46% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando N,N-dialil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida y 2-bromo-1-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)etanona (compuesto III). A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-10 obtenido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.66-5.83 (m, 2H), 5.12-5.29 (m, 6H), 5.03 (s, 2H), 3.84 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (s, 3H);

5 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 186.5, 162.3 (d, J = 246.6 Hz), 161.7, 142.5, 137.1, 136.3, 132.6, 132.1 (d, J = 3.3 Hz), 129.1, 127.3 (d, J = 8.0 Hz), 120.8, 120.0, 118.6, 117.1, 116.1 (d, J = 21.9 Hz), 107.1, 55.2, 49.5, 46.2, 12.4, 12.0;

HRMS (ESI-MS) calc. para C₂₆H₂₈F₇N₃NaO₄S⁺ [M+Na⁺]: 520.1682. Observado: 520.1703.

10

Ejemplo de producción nº 63

Producción de 1-(2-(1-bencil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto NT-01)

15

Se produjo el compuesto NT-01 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 84% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando el compuesto I y 2-bromo-1-(1-(4-bencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)etanona. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto NT-01 obtenido.

20

El valor de R_f (solvente de revelado: acetato de etilo 100%) de la CCF (gel de sílice) era de 0.62.

Ejemplo de producción nº 64

25 Producción de 1-(2-(2,5-dimetil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto NT-02)

30

Se produjo el compuesto NT-02 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 63% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando el compuesto I y 2-bromo-1-(2,5-dimetil-1-(4-metilbencil)-1H-pirrol-3-il)etanona. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto NT-02 obtenido.

35

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.74-6.81 (m, 2H), 6.61 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.26-3.32 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.85-1.92 (m, 4H).

Ejemplo de producción nº 65

40 Producción de 1-(2-(1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto NT-03)

45

Se produjo el compuesto NT-03 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 14% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando el compuesto I y 2-bromo-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)etanona. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto NT-03 obtenido.

El valor de R_f (solvente de revelado: hexano 33%, acetato de etilo 67%) de la CCF (gel de sílice) era de 0.18.

Ejemplo de producción nº 66

50

Producción de 1-(2-(1-(4-bromobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto NT-04)

55

Se produjo el compuesto NT-04 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 50% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando el compuesto I y 2-bromo-1-(4-bromobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)etanona. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto NT-04 obtenido.

60

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 6.73-6.79 (m, 2H), 6.62 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.26-3.33 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.85-1.92 (m, 4H).

Ejemplo de producción nº 67

65 Producción de 1-(2-(1-(4-metoxibencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto NT-05)

Se produjo el compuesto NT-05 en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 41% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando el compuesto I y 2-bromo-1-((4-metoxibencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)etanona. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto NT-05 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 6.80-6.90 (m, 4H), 6.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26-3.35 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 4H).

Ejemplo de producción nº 68

Producción de 1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto NT-08)

Se produjo el compuesto NT-08 en forma de un sólido naranja pálido con un rendimiento de 30% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando 5-(piperidin-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona y compuesto III. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto NT-08 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 6.84-6.90 (m, 2H), 6.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.07-3.15 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.63-1.70 (m, 4H), 1.46-1.54 (m, 2H).

Ejemplo de producción nº 69

Producción de 5-(azepán-1-ilsulfonil)-1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)piridín-2(1H)-ona (compuesto NT-09)

Se produjo el compuesto NT-09 en forma de un sólido amarillo pálido con un rendimiento de 47% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando 5-(azepán-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona y compuesto III. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto NT-09 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 6.84-6.90 (m, 2H), 6.61 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.31-3.36 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.70-1.79 (m, 4H), 1.59-1.64 (m, 4H).

Ejemplo de producción nº 70

Producción de 1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(tiomorfolinosulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto NT-10)

Se produjo el compuesto NT-10 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 16% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando 5-(tiomorfolinosulfonil)piridín-2(1H)-ona y compuesto III. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto NT-10 obtenido.

El valor de R_f (solvente de revelado: hexano 50%, acetato de etilo 50%) de la CCF (gel de sílice) era de 0.1.

Ejemplo de producción nº 71

Producción de 1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(morfolinosulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto NT-11)

Se produjo el compuesto NT-11 en forma de un sólido incoloro con un rendimiento de 45% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando 5-(morfolinosulfonil)piridín-2(1H)-ona y compuesto III. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto NT-11 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 6.84-6.90 (m, 2H), 6.63 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.11-3.18 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Ejemplo de producción nº 72

Producción de N,N-dietil-1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida (compuesto NT-12)

Se produjo el compuesto NT-12 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 32% de una manera

similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando N,N-dietil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-sulfonamida y compuesto III. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto obtenido NT-12.

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 6.61 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.28 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

Ejemplo de producción nº 73

10 Producción de 1-(2-(1-(4-hidroxibencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto NT-13)

15 Se produjo el compuesto NT-13 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 12% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando el compuesto I y 2-bromo-1-((4-hidroxibencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)etanona. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto NT-13 obtenido.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 6.74-6.82 (m, 4H), 6.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.37 (brs, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.27-3.33 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.86-1.91 (m, 4H).

Ejemplo de producción nº 74

25 Producción de 1-(2-(1,2-dimetil-1H-indol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona (compuesto TS-02)

30 Se produjo el compuesto TS-02 en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento de 65% de una manera similar a la indicada en el ejemplo de producción 58, utilizando el compuesto I y 2-bromo-1-(1,2-dimetil-1H-indol-3-il)etanona. A continuación, se proporcionan las propiedades fisicoquímicas del compuesto TS-02 obtenido.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 6.98-7.07 (m, 2H), 6.62 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.25-3.32 (m, 4H), 1.85-1.92 (m, 4H).

35 Los compuestos de piridinona obtenidos mediante los métodos anteriores se sometieron a diversos ensayos farmacológicos tal como se muestra en los métodos a continuación.

Ensayo farmacológico nº 1 (ensayo GEF *in vitro*)

40 DOCK1, DOCK2 y DOCK5, que son elementos de la subfamilia de DOCK-A, catalizan la reacción de intercambio de GTP-GDP para Rac mediante el dominio DHR-2 para activar Rac.

45 El ensayo GEF *in vitro* al que se hace referencia en la presente memoria utilizaba un GTP marcado (Bodipy-FL-GTP, Invitrogen), cuya intensidad de fluorescencia se incrementa en caso de encontrarse unido a Rac.

Los fragmentos polipeptídicos que corresponden al dominio DHR-2 de DOCK1, DOCK2 o DOCK5 se expresaron en células de *E. coli* Arctic Express (DE3) como proteínas recombinantes fusionadas con etiqueta de histidina-SUMO N-terminal y se purificaron mediante cromatografía de columna de afinidad en columnas de níquel-NTA.

50 Se expresó Rac en células de *E. coli* BL21 (DE3) en forma de una proteína recombinante fusionada con etiqueta GST N-terminal y se purificaron mediante cromatografía de columna de afinidad en columnas de glutatión-sefarosa.

55 Después, se incubó una solución de reacción A que contenía 20 mM de MES-NaOH, 150 mM de NaCl, 10 mM de MgCl₂ y 20 μM de GDP y con un pH ajustado de 7.0 a temperatura ambiente durante 30 minutos, protegiéndola de la luz en presencia de cada uno de los fragmentos polipeptídicos (dominios DHR-2) preparados anteriormente y cada compuesto de piridinona o CPYPP se disolvió a una concentración predeterminada en DMSO o en DMSO solo (control), preparando de esta manera productos pretratados mediante GEF. En la totalidad de las muestras, se ajustó la concentración final de DMSO a 3%.

60 Después, se añadieron 15 μM de Rac preparado anteriormente a la solución de reacción A y se dejó directamente en reposo sobre hielo durante 30 minutos para formar un complejo GDP-Rac.

65 Se añadió Bodipy-FL-GTP a 100 μl de la solución de reacción A que contenía el complejo GDP-Rac preparado de esta manera a una concentración de 3.6 μM, seguido del equilibrado a 30°C durante 2 minutos. Tras el equilibrado, se añadieron 50 μl de GEF pretratado para la reacción a 30°C.

Se monitorizaron los cambios de intensidad de fluorescencia de Bodipy-FL-GTP durante la reacción utilizando un XS-N (Molecular Devices) o un espectrofluorímetro Enspire (Perkin Elmer) (longitud de onda de excitación: 488 nm, longitud de onda de emisión: 514 nm). Los valores medidos se corrigieron de manera que la intensidad de fluorescencia en el tiempo en que se iniciaba la reacción (0 segundos) era 0.

A continuación, se obtuvo una curva aproximada (hipérbola) mediante la representación gráfica de los valores de corrección calculados en el eje y en el tiempo (t) en el eje x utilizando GraphPad Prism5 (software GraphPad) y se consideró la pendiente en t=0 a 10 segundos como la velocidad inicial de la reacción de intercambio del nucleótido guanina. Se calculó el valor de IC₅₀ considerando que la velocidad de reacción inicial del control, al que sólo se había añadido un solvente (DMSO), como 100%

Ensayo farmacológico nº 2 (ensayo de inhibición de la invasión celular)

Se introdujeron trescientos microlitros de una suspensión de una estirpe celular de carcinoma pulmonar de ratón (3LL), una estirpe celular de fibrosarcoma humana (HT-1080) o una estirpe celular de cáncer de colon humano (DLD-1) en DMEM (sin suero) en la cámara superior con Matrigel (BD Biosciences) equilibrada con DMEM (sin suero) durante 120 minutos, mientras que se añadieron 500 µl (con FCS al 10%) en la cámara inferior. Cada compuesto de piridinona o CPYPP disuelto a una concentración predeterminada en DMSO se añadió al medio de cultivo tanto en la cámara superior como en la cámara inferior. Como control, se añadió DMSO solo al medio. En la totalidad de los experimentos, se ajustó la concentración final de DMSO a 0.2%.

Tras cultivar los productos resultantes a 37°C bajo 5% de CO₂ durante 22 horas, se sacaron las cámaras y se eliminó el medio de cultivo. Después, las células que no invadían y permanecían en la cámara superior se recolectaron utilizando un hisopo de algodón y las células que permanecían en la cámara inferior (células que invadían el Matrigel) se tiñeron con Diff-quick (Sysmex). Tras la tinción, los insertos se recortaron con una cuchilla para preparar los portaobjetos y se contaron las células bajo un microscopio óptico.

Se evaluaron los resultados basándose en el porcentaje de invasión celular (%: invasión) y porcentaje de inhibición (%: inhibición). El porcentaje de invasión celular se obtuvo mediante conversión del número de células invasoras bajo cada condición en porcentaje, considerando que el número de células invasoras en el control, al que se había añadido DMSO solo, era el 100%, y el porcentaje de inhibición se obtuvo restando de 100 el porcentaje de invasión celular.

Ensayo farmacológico nº 3 (inhibición del crecimiento celular independiente de anclaje)

Se llevó a cabo un ensayo en agar blando a fin de evaluar el efecto inhibitorio de los compuestos del crecimiento independiente de anclaje de las células cancerosas. Se suspendieron 1x10⁵ células 3LL en un DMEM que contenía 0.3% de agarosa (con FCS al 10%) al que se añadió DMSO en el que se había disuelto cada compuesto de piridinona o CPYPP a una concentración predeterminada, y los productos resultantes se estratificaron sobre la base agar formada en una placa de 6 pocillos utilizando DMEM (con FCS al 10%) que contenía 0.7% de agar.

Tras cultivar el producto resultante a 37°C en un medio con 5% de CO₂ durante 7 días, se tiñeron las células con cristal violeta al 0.005% durante una reacción de 1 hora a temperatura ambiente y se contó el número de colonias formadas.

Se evaluaron los resultados basándose en el porcentaje de formación de colonias (%: formación de colonias) y porcentaje de inhibición (%: inhibición). Se obtuvo el porcentaje de formación de colonias mediante la conversión del número de colonias formado bajo cada condición en porcentaje, considerando que el número de colonias formado bajo las condiciones de control (DMSO añadido solo) es 100%, y el porcentaje de inhibición (%: inhibición) se obtuvo restando de 100 el porcentaje de formación de colonias.

Ensayo farmacológico nº 4 (experimento de inhibición de la formación de arrugas en fibroblastos embrionarios primarios de ratón)

Tal como se da a conocer en la LNP 2, la estimulación de los fibroblastos embrionarios de ratón (FER) primarios con un factor de crecimiento, tal como PDGF, induce el remodelado citoesquelético de la actina, conduciendo a la formación de dos tipos de estructuras membranas celulares características, arrugas periféricas y arrugas dorsales.

La formación de arrugas periféricas y arrugas dorsales depende de la activación de Rac y requiere las funciones de DOCK1 y DOCK5. Notablemente, es conocido que la formación de arrugas periféricas requiere las funciones de tanto DOCK1 como DOCK5, mientras que la formación de arrugas dorsales requiere la función de DOCK1.

Por lo tanto, la utilización de diversos compuestos de piridinona en el presente sistema de ensayo permite la verificación a nivel celular de la selectividad de DOCK1.

Los FER de tipo salvaje o los FER procedentes de ratones deficientes en DOCK1 (D1KO) (obtenidos mediante el

método dado a conocer en LPN 2) se suspendieron en DMEM (con FBS al 10%) a una concentración de 2×10^4 células/ml y se sembraron 150 μ l del producto resultante sobre la parte de vidrio de las placas de cultivo de fondo de vidrio recubiertas con fibronectina.

5 Tras el cultivo durante 36 horas a 37°C, se cambió el medio a DMEM (sin suero) que contenía BSA al 0.1% y se llevó a cabo un cultivo de 12 horas para permitir que las células agotaran el suero. Después, se cambió el medio a 100 μ l de DMEM (sin suero) que contenía DMSO en el que se disolvió cada compuesto de piridinona o CPYPP a una concentración predeterminada, seguido del pretratamiento durante 1 hora. Se preparó un control utilizando un medio de cultivo al que se añadió solo DMSO. En la totalidad de los experimentos, se ajustó la concentración
10 final de DMSO a 0.2%.

Después, se añadieron 100 μ l de DMEM calentados previamente a 37°C (sin suero, que contenía 60 ng/ml de PDGF) a las células pretratadas anteriores a fin de estimular las células, seguido de la incubación a 37°C durante 37 minutos e incubación adicional a temperatura ambiente durante 10 minutos en 150 μ l de solución de paraformaldehído al 4% para fijar las células. A continuación, se añadió PBS (que contenía Triton X-100 al 0.2%) a las células fijadas y se llevó a cabo una incubación de 5 min a temperatura ambiente para permeabilizar las membranas celulares. Después, las células se bloquearon con BSA y se tiñó el citoesqueleto de actina con faloidina marcada con Alexa Fluor 546. Utilizando un microscopio de escaneo láser confocal Zeiss LSM510 Meta, se observó y se contó el número de células en las que se formaban arrugas periféricas y arrugas dorsales.
20

Los resultados se evaluaron relativamente basándose en la proporción de formación de arrugas periféricas o arrugas dorsales en las células bajo cada condición, respecto al porcentaje de cualquiera de las formaciones de estructura en FER procedentes de ratones de tipo salvaje a las que se había añadido DMSO solo (células de control) (proporción de células que mostraba cualquiera de las estructuras de arruga respecto al número total de células) considerado 1.
25

Ensayo farmacológico nº 5 (experimento de inhibición de la macropinocitosis de células cancerosas)

30 La macropinocitosis es un fenómeno en el que las células asimilan diversas sustancias junto con líquido extracelular, a la vez que extienden las membranas celulares. Es conocido que el remodelado del citoesqueleto de actina mediante la actividad de Rac es importante. Recientemente se ha encontrado que Ras oncogénico estimula la asimilación de proteínas extracelulares de peso molecular elevado mediante macropinocitosis para su utilización como fuente de suministro de glutamina, que desempeña funciones esenciales para la supervivencia y el crecimiento de las células cancerosas en un medio pobre en nutrientes; de esta manera, la macropinocitosis ha recibido una atención significativa como nueva diana de tratamiento del cáncer (LPN 3).
35

Se han sembrado ciento cincuenta microlitros de 4×10^4 células 3LL o HT-1080 sobre la parte de vidrio de placas de cultivo de fondo de vidrio recubiertas con fibronectina. Tras el cultivo durante 16 horas a 37°C, se cambió el medio a DMEM (sin suero) y se cultivó durante 24 horas para permitir que las células agotaran el suero. Después, se cambió el medio a 2 ml de medio sin suero que contenía DMSO solo o DMSO en el que se había disuelto cada compuesto de piridinona, seguido del pretratamiento durante 1 hora. Se ajustó la concentración final de DMSO a 0.2%.
40

Las células se añadieron a 180 μ l de medio con DMEM que contenía TMR-dextrano (concentración final: 500 μ g/ml) (con FBS al 10%) que contenía DMSO solo o DMSO en el que se había disuelto una concentración predeterminada de cada compuesto de piridinona, tal como en el caso anterior, seguido de la incubación a 37°C durante 1 hora. Después, las células se fijaron mediante incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente en una solución de paraformaldehído al 4%. Tras el lavado con PBS 3 veces, los núcleos se tiñeron con DAPI (dilución 1/3000) mediante incubación durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguido del lavado con PBS 4 veces. Después, se llevó a cabo una observación con un microscopio de escaneo láser confocal Zeiss LSM510 Meta. El TMR-dextrano asimilado por las células se observó en forma de manchas en el citoplasma. Se midió la actividad de macropinocitosis basándose en el número de manchas de TMR-dextrano en cada célula.
45
50

Se muestran los resultados basados en la actividad de macropinocitosis (número de incorporaciones de TMR-dextrano en cada célula) bajo cada condición, respecto a la actividad de macropinocitosis bajo las condiciones de control (únicamente se ha añadido DMSO solo) considerada 1.
55

Ensayo farmacológico 6 (evaluación de la migración de los linfocitos T)

60 La migración de los linfocitos desempeña funciones clave en las respuestas inmunitarias. La estimulación de los linfocitos T por las quimiocinas, tales como CCL21, induce el remodelado citoesquelético de la actina a través de la activación de Ras. Lo anterior induce la migración de las células hacia la fuente de las quimiocinas. Para activar Rac en los linfocitos, la función de DOCK2 resulta indispensable, y de esta manera la migración de los linfocitos T deficientes en DOCK2 resulta significativamente perjudicada (LPN 4). En contraste, DOCK1 no se expresa en los linfocitos T y la migración de los linfocitos no depende de la función de DOCK1.
65

Por lo tanto, la utilización de diversos compuestos de piridinona en el presente sistema de ensayo permite la verificación a nivel celular de la selectividad de DOCK1.

5 Las células de bazo de ratón a una concentración celular de 1×10^7 células/ml se precultivaron a 37°C durante 1 hora en RPMI-1640 que contenía BSA al 0.5% (medio Transwell) que contenía DMSO solo o DMSO en el que se había disuelto cada compuesto de piridinona a una concentración predeterminada.

10 Después, 500 μl de medio Transwell que contenían 300 ng/ml de CCLS1 y DMSO en el que se había disuelto cada compuesto de piridinona a una concentración predeterminada se añadieron a una placa de 24 pocillos. A continuación, se introdujeron insertos Transwell (Corning, tamaño de poro: 5 μm) en los pocillos, en los que se cargaron las células precultivadas a razón de 1×10^6 células/100 μl .

15 Tras la incubación durante 2 horas a 37°C , las células que habían migrado a la cámara inferior se recogieron y se tiñeron con anticuerpo anti-Thy1.2 marcado con PE (53-2-1, BD Pharmingen) y anticuerpo anti-B220 marcado con APC (RA-6B-2, eBioscience). Se calculó el porcentaje (%) de células migradas dividiendo el número de células Thy1.2⁺ (linfocitos T) en la cámara inferior por el número de células Thy1.2⁺ (linfocitos T) introducidas en los insertos Transwell.

20 Como control, se estimularon con CCL21 tal como se ha indicado anteriormente, células de bazo procedentes de un ratón con deficiencia en DOCK2 obtenido de acuerdo con el método dado a conocer en LNP 4.

Ensayo farmacológico nº 7 (efecto sobre la viabilidad de los linfocitos)

25 Se suspendieron 1×10^6 células de bazo de ratón en 100 μl de medio RPMI-1640 que contenía BSA al 0.5% y DMSO en el que se había disuelto cada compuesto de piridinona a una concentración predeterminada o DMSO solo añadido a lo anterior a una concentración final de DMSO de 0.2%. Tras el cultivo durante 1 hora a 37°C , se añadieron 2 μl de una solución de tinción de yoduro de propidio (BD Pharmingen) y se incubaron sobre hielo durante 30 minutos, seguido del análisis de citometría de flujo. Se calculó el porcentaje (%) de células viables bajo cada condición, considerando que las células negativas eran células viables.

30 Ensayo farmacológico nº 8 (experimento de inhibición de la metástasis pulmonar de células de melanoma de ratón)

35 Se inyectaron células B16F10 de melanoma de ratón en 200 μl de PBS(-) (2.5 o 5×10^5 células en cada ratón) en la vena de la cola de ratones C57BL/6 (6 semanas de edad, hembra). Se añadió TS45 a la mezcla líquida de PBS/CremophorEL/etanol (6:1:1) a razón de 3 mg/300 μl y se inyectaron 200 μl de la mezcla resultante en la vena de la cola de cada ratón. Para el grupo de control, se administró una cantidad equivalente de un solvente (una mezcla líquida de PBS/CremophoreEL/etanol (6:1:1)) solo. La administración se llevó a cabo 4 veces en total: inmediatamente antes del trasplante celular y los días 1, 3 y 5 después del trasplante. Catorce días después de la primera administración, se extirparon los pulmones de cada ratón y se contó el número de focos tumorales metastásicos en la superficie pulmonar.

Resultados del ensayo farmacológico 1

45 Los compuestos de piridinona producidos tal como se ha indicado anteriormente se sometieron a cribado mediante la utilización de los métodos indicados en la sección ensayo farmacológico nº 2 (ensayo de inhibición de la invasión celular), anteriormente. La figura muestra las concentraciones de los compuestos de piridinona utilizados. La figura 8 muestra los resultados. En los gráficos de la figura, el eje vertical representa el porcentaje de inhibición (%: Inhibición); un valor más elevado indica una actividad inhibitoria más elevada.

50 Estos resultados experimentales revelan que los compuestos de piridinona de la presente invención inhiben la invasión de células cancerosas. Se cree que la invasión de las células cancerosas es una parte del mecanismo de metástasis de las células de cáncer. De esta manera, los compuestos de piridinona de la presente invención se clarifica que resultan eficaces en el tratamiento y/o la prevención de un cáncer metastásico.

Resultados del ensayo farmacológico 2

60 Los compuestos de piridinona anteriormente indicados se sometieron a cribado mediante la utilización del método indicado en la sección ensayo farmacológico nº 3 (Inhibición del crecimiento celular independiente de anclaje). La figura muestra las concentraciones de los compuestos de piridinona utilizados. La figura 9 representa los resultados. En los gráficos de la figura, el eje vertical representa el porcentaje de inhibición (%: Inhibición); un valor más elevado indica una actividad inhibitoria más elevada.

65 La pérdida de la dependencia de anclaje en las células se cree que es un índice de la transformación oncogénica de las células. De esta manera, los compuestos de piridinona de la presente invención resultan eficaces en el tratamiento y/o la prevención de no sólo un cáncer metastásico, sino asimismo de células cancerosas.

Resultados del ensayo farmacológico 3

5 Los compuestos de piridinona anteriores se sometieron a cribado mediante la utilización del método indicados en la sección ensayo farmacológico nº 1 (ensayo *in vitro* de GEF), anteriormente. La figura 10 representa los resultados. El eje vertical de los gráficos en la figura representa la proporción de valores de IC₅₀. Las columnas negras representan el valor de IC₅₀ para DOCK1 respecto al valor de IC₅₀ para DOCK2, mientras que las columnas blancas representan el valor de IC₅₀ para DOCK1 respecto al valor de IC₅₀ para DOCK5. "ND" en la figura indica que cualquiera de los valores de IC₅₀ resulta en 300 µM o más.

10 Se clarificó que los compuestos de piridinona de la presente invención muestran, con selectividad para DOCK1, una actividad inhibitoria de GEF comparable o superior a la de CPYPP, que es conocido como un inhibidor de DOCK (inhibidor de GEF).

15 Basándose en los resultados experimentales, anteriormente, se llevaron a cabo experimentos adicionales con diana en algunos compuestos de entre los compuestos de piridinona producidos anteriormente.

Resultados del ensayo farmacológico 4

20 Junto con CPYPP, se sometieron nuevamente cuatro compuestos de piridinona, T-070444, TS-09, TS-28 y TS-45 al Ensayo farmacológico nº 1 (ensayo *in vitro* de GEF). La figura 11 representa los resultados.

25 Los cuatro compuestos de piridinona anteriormente indicados se confirmó que presentaba una actividad inhibitoria más elevada de DOCK1 que la actividad inhibitoria de DOCK2 o DOCK5. De los compuestos anteriormente indicados, TS-45 y TS-28 en particular presentaban una selectividad elevada para DOCK1. En contraste, CPYPP presentaba un efecto sobre DOCK1, DOCK2 y DOCK5 y no mostraba selectividad en términos de inhibición de GEF.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, se clarificó que los cuatro compuestos de piridinona diferentes presentaban excelente selectividad para DOCK1.

Resultados del ensayo farmacológico 5

30 Se sometieron diez compuestos de piridinona: T-070444, TS-09, TS-16, TS-27, TS-28, TS-44, TS-45, TS-47, TS-49 y TS-50, nuevamente al ensayo farmacológico nº 2 (ensayo de inhibición de la invasión celular). La figura muestra las concentraciones de los compuestos de piridinona utilizados. La figura 12(A) muestra los resultados.

35 En la figura 12, el eje vertical representa el porcentaje de invasión celular (invasión, %); un valor más bajo indica una actividad inhibitoria más excelente. La totalidad de los diez compuestos de piridinona diferentes anteriormente indicados se confirmó que inhibía significativamente la invasión de las células cancerosas (3LL), en comparación con DMSO utilizado a modo de control. En particular, TS-16, TS-28 y TS-45 mostraron claramente un efecto inhibitorio significativamente excelente.

40 La figura 12(B) muestra los resultados de actividad inhibitoria de la invasión de células cancerosas al utilizar TS-28 y TS-45 a diversas concentraciones. Los resultados indican que estos dos compuestos de piridinona inhiben la invasión de células cancerosas de una manera dependiente de la concentración. Además, tal como se muestra en la figura, el valor de IC₅₀ para TS-45 calculado basándose en dicho experimento de inhibición era de 3.0 µM y el valor de IC₅₀ para TS-28 era de 5.6 µM, lo que indica una excelente actividad inhibitoria, al igual que con los valores de IC₅₀ calculados basándose en la actividad inhibitoria de GEF, anteriormente.

45 Además, se llevó a cabo el mismo experimento, excepto en que las células de cáncer anteriormente se cambiaron de células 3LL a células HT-1080, es decir, una estirpe celular de fibrosarcoma humano. La figura muestra las concentraciones de los compuestos de piridinona utilizados. La figura 12(C) muestra los resultados. Los resultados indican que tanto TS-45 como TS-28 asimismo inhiben la invasión de las células HT-1080.

50 Además, se llevó a cabo el mismo experimento, excepto en que las células de cáncer anteriormente se cambiaron de células 3LL a células DLD-1, es decir, una estirpe celular de cáncer de colon humano. La figura muestra las concentraciones de los compuestos de piridinona utilizados. La figura 12(D) muestra los resultados. Los resultados indican que TS-45 asimismo inhibe la invasión de las células DLD-1.

Resultados del ensayo farmacológico 6

60 Se sometieron dos compuestos de piridinona, TS-28 y TS-45, nuevamente al ensayo farmacológico nº 3 (inhibición del crecimiento celular independiente de anclaje). La figura 13 muestra los resultados.

65 Los resultados indican que estos dos compuestos de piridinona inhiben el crecimiento independiente de anclaje celular de las células 3LL de una manera dependiente de la concentración.

Resultados del ensayo farmacológico 7

Se sometieron dos compuestos de piridinona, TS-070444 y TS-45, al ensayo farmacológico nº 4 (experimento de inhibición de la formación de arrugas). La figura 14 muestra los resultados.

Tal como ya se ha informado en LNP 2, aunque se produce la formación de arrugas periféricas, la formación de arrugas dorsales resulta perjudicada en los FER procedentes de ratones con inactivación de DOCK1 (D1KOFER).

CPYPP, que muestra actividad inhibitoria sin selectividad entre los elementos de la subfamilia de DOCK-A, es decir, DOCK1, DOCK2 y DOCK5, inhibió tanto la formación de arrugas periféricas como la formación de arrugas dorsales. En los compuestos de piridinona de la presente invención, tales como T-070444, sin embargo, la formación de arrugas periféricas se produjo de una manera similar a la del control, mientras que la formación de arrugas dorsales resultó inhibida significativamente. Estos resultados presentan la misma tendencia que en los D1KOFER, anteriormente.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, se clarificó al nivel celular (nivel *in vivo*) que los compuestos de piridinona de la presente invención inhiben la actividad de GEF, identificando simultáneamente DOCK1 y DOCK5.

Resultados del ensayo farmacológico 8

Se sometieron dos compuestos de piridinona, TS-28 y TS-45, al ensayo farmacológico nº 5 (experimento de inhibición de la macropinocitosis). La figura 15 representa los resultados.

Se confirmó que TS-28 y TS-45 inhibían la macropinocitosis en células 3LL y en células HT-1080 de una manera dependiente de la concentración. Tal como se ha indicado anteriormente, se cree que las células de cáncer utilizan la macropinocitosis para asimilar activamente aminoácidos, etc. del espacio extracelular y utilizarlos como componentes metabolitos para de esta manera sostener las células mismas y/o conseguir el crecimiento celular; de esta manera, los compuestos de piridinona de la presente invención, que inhiben eficazmente dicho fenómeno, resultan útiles en el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

Resultados del ensayo farmacológico 9

Se sometieron dos compuestos de piridinona, TS-28 y TS-45, a experimentos para confirmar el ensayo farmacológico nº 6 (evaluación de la migración de los linfocitos T) y el ensayo farmacológico nº 7 (efecto sobre la viabilidad de los linfocitos). La figura 16 muestra los resultados.

La figura 16(A) indica claramente que TS-18 y TS-45 no afectaron a la migración de los linfocitos T estimulada por CCL21. En el caso de que los compuestos de piridinona de la presente invención afectan a la actividad GEF de DOCK2, debería observarse el mismo comportamiento de migración de los linfocitos T de ratones con la inactivación de DOCK2 que el mostrado en D2KO en la figura; sin embargo, no se observó, y por lo tanto estos resultados indican al nivel celular (nivel *in vivo*) que los compuestos de piridinona de la presente invención inhiben selectivamente la actividad GEF de DOCK1.

De acuerdo con lo anterior, se clarificó que los compuestos de piridinona de la presente invención pueden utilizarse como un principio activo de un agente anticanceroso con pocos efectos secundarios.

Además, tal como se muestra en (B) en la figura, resulta evidente que los compuestos de piridinona de la presente invención no afectan a la viabilidad de los linfocitos T. Esto indica además que los compuestos de piridinona de la presente invención pueden utilizarse como un principio activo de un agente anticanceroso con pocos efectos secundarios.

Resultados del ensayo farmacológico 10

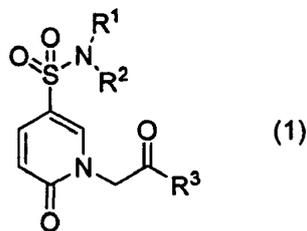
TS-45, un compuesto de piridinona de la presente invención, se sometió al ensayo farmacológico nº 8 (experimento de inhibición de la metástasis pulmonar de células de melanoma de ratón) La figura 17 muestra los resultados.

Los resultados presentados en (B) en la figura 17 revelan que en las células de melanoma administradas en ratones la metástasis al pulmón resultó significativamente inhibida. Esto indica que los compuestos de piridinona de la presente invención presentan efectos inhibitorios de la metástasis de las células cancerosas. Además, los resultados mostrados en (C) de la figura 17 revelan que la administración a una dosis de aproximadamente 0.2 mg en un ratón reducirían el número de células sometidas a metástasis al pulmón hasta aproximadamente 20%. Además, los resultados mostrados en (D) de la figura 17 revelan que el peso corporal del ratón no resultó afectado por la administración o dosis de TS-45.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, se clarificó que TS-45 era un agente anticanceroso con pocos efectos secundarios, es decir, un compuesto excelente que es utilizado eficazmente en el tratamiento o la prevención de un cáncer metastásico.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de piridinona representado mediante la fórmula (1) a continuación, o sal del mismo:

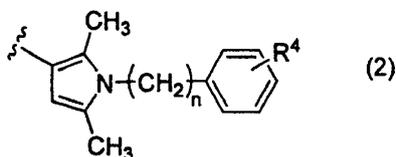


5

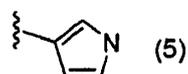
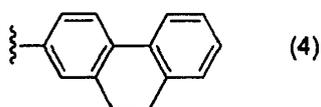
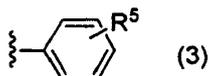
en el que R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o alqueno C₂₋₆, o R¹ y R², tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, pueden formar un anillo monocíclico de 5 a 8 miembros saturado, directamente o mediante uno o más heteroátomos; y

10

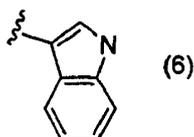
R³ es un grupo representado mediante cualquiera de las fórmulas (2) a (6) a continuación:



15



20



en el que n es un grupo representado mediante la fórmula (2) es 0 o 1, y

R⁴ en el grupo representado mediante la fórmula (2) es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₆ o hidroxilo; y

R⁵ en un grupo representado mediante la fórmula (3) es hidrógeno, fenilo o naftilo;

en el que el fenilo representado mediante R⁵ se sustituye opcionalmente con por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, trihalo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trihalo alcoxi C₁₋₆, fenilo, bifenilo, aril alquilo C₁₋₆, naftilo, nitro y ciano, y

en el que el anillo de pirrol representado mediante la fórmula (5) y el anillo de indol representado mediante la fórmula (6) se sustituyen opcionalmente con por lo menos un alquilo C₁₋₆.

35

2. Compuesto de piridinona o sal del mismo según la reivindicación 1, en el/la que R¹ y R² en la fórmula (1), tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo de pirrolidina.

3. Compuesto de piridinona o sal del mismo según la reivindicación 1 o 2, en el/la que R³ en la fórmula (1) es un grupo representado mediante la fórmula (3).

40

4. Compuesto de piridinona o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el/la que R⁵ en el grupo representado mediante la fórmula (3) es fenilo, que se sustituye opcionalmente con por lo menos uno de los

átomos de halógeno o grupos de trihalo alquilo C₁₋₆.

5. Compuesto de piridinona o sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el/la que el compuesto de piridinona representado mediante la fórmula (1) es:

1-(2-(1-(4-fluorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona,

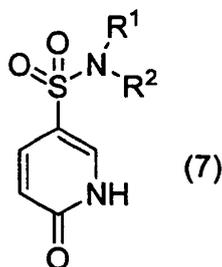
1-(2-oxo-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona,

1-(2-(4-(naftalén-2-il)fenil)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona,

1-(2-oxo-2-(3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona, o

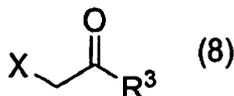
1-(2-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxoetil)-5-(pirrolidín-1-ilsulfonil)piridín-2(1H)-ona.

6. Método para producir el compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo el método la reacción de un compuesto representado mediante la fórmula (7) a continuación:



en el que R¹ y R² se definen cada uno en la reivindicación 1,

con un compuesto representado mediante la fórmula (8) a continuación:



en el que X es halógeno, y R³ es como se define en la reivindicación 1, en presencia de un agente reductor.

7. Inhibidor selectivo de DOCK1 que comprende el compuesto de piridinona o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de piridinona según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, para la utilización en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, preferentemente en la que el cáncer es un cáncer metastásico.

FIG. 1

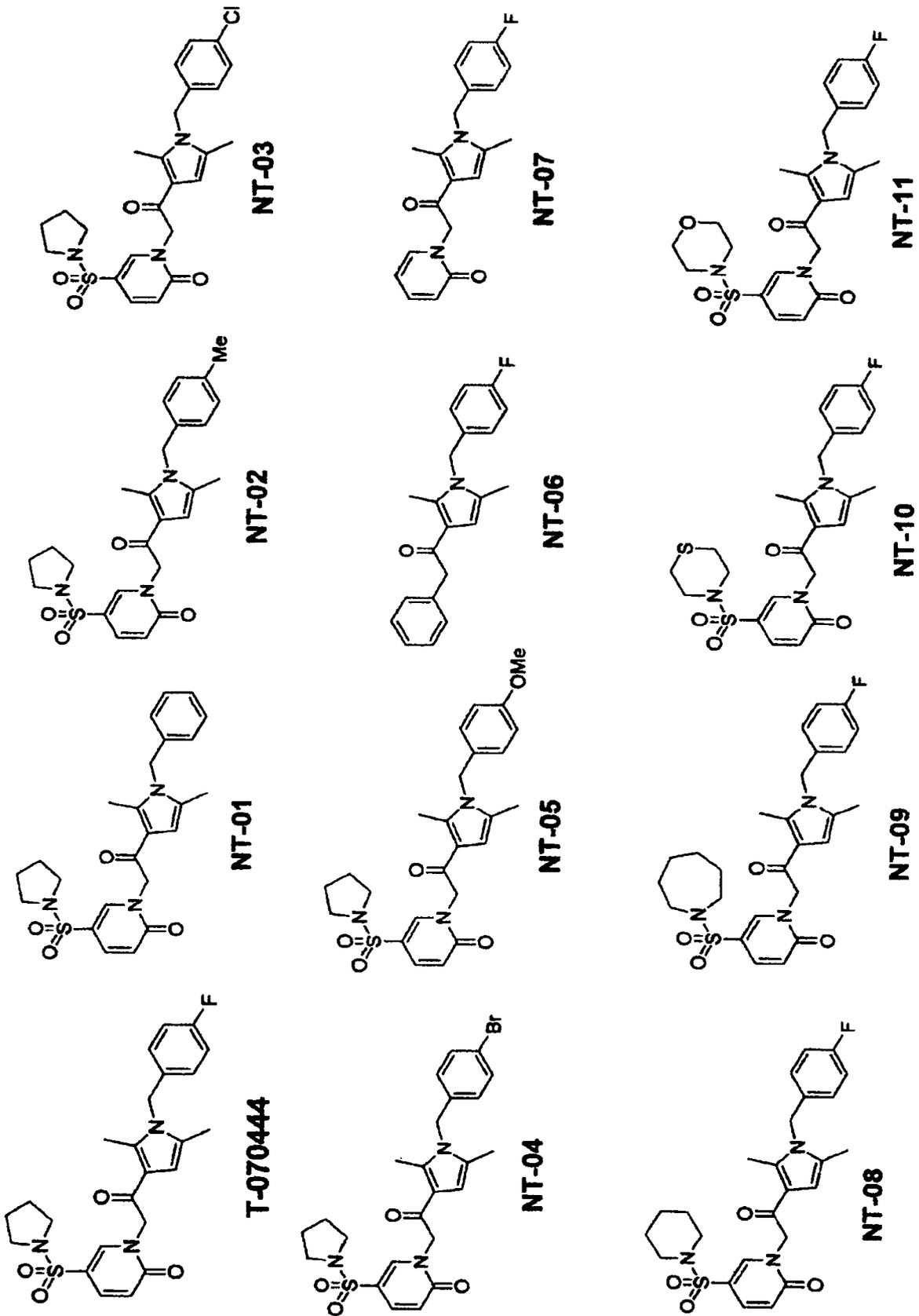


FIG. 2

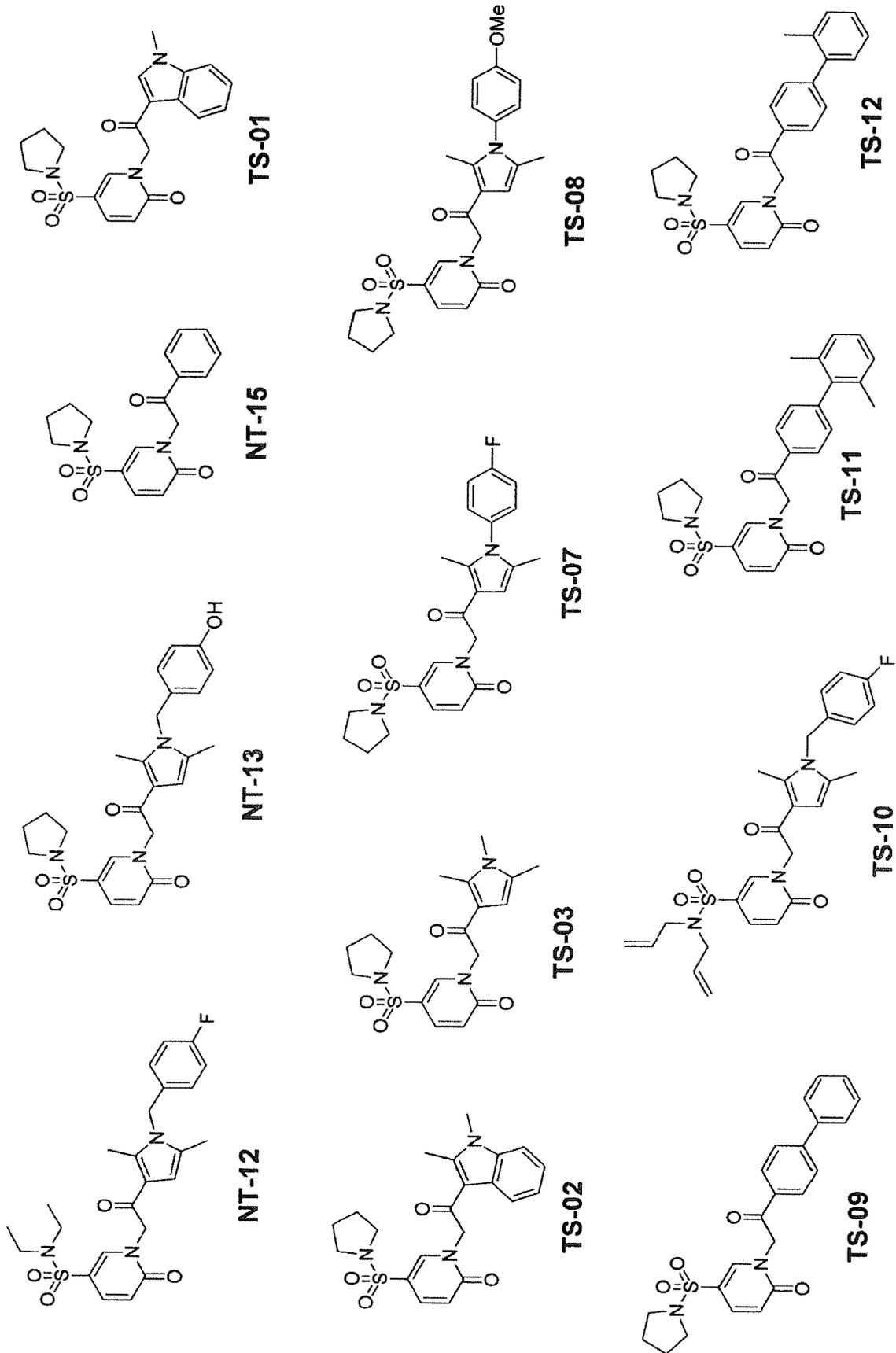


FIG. 3

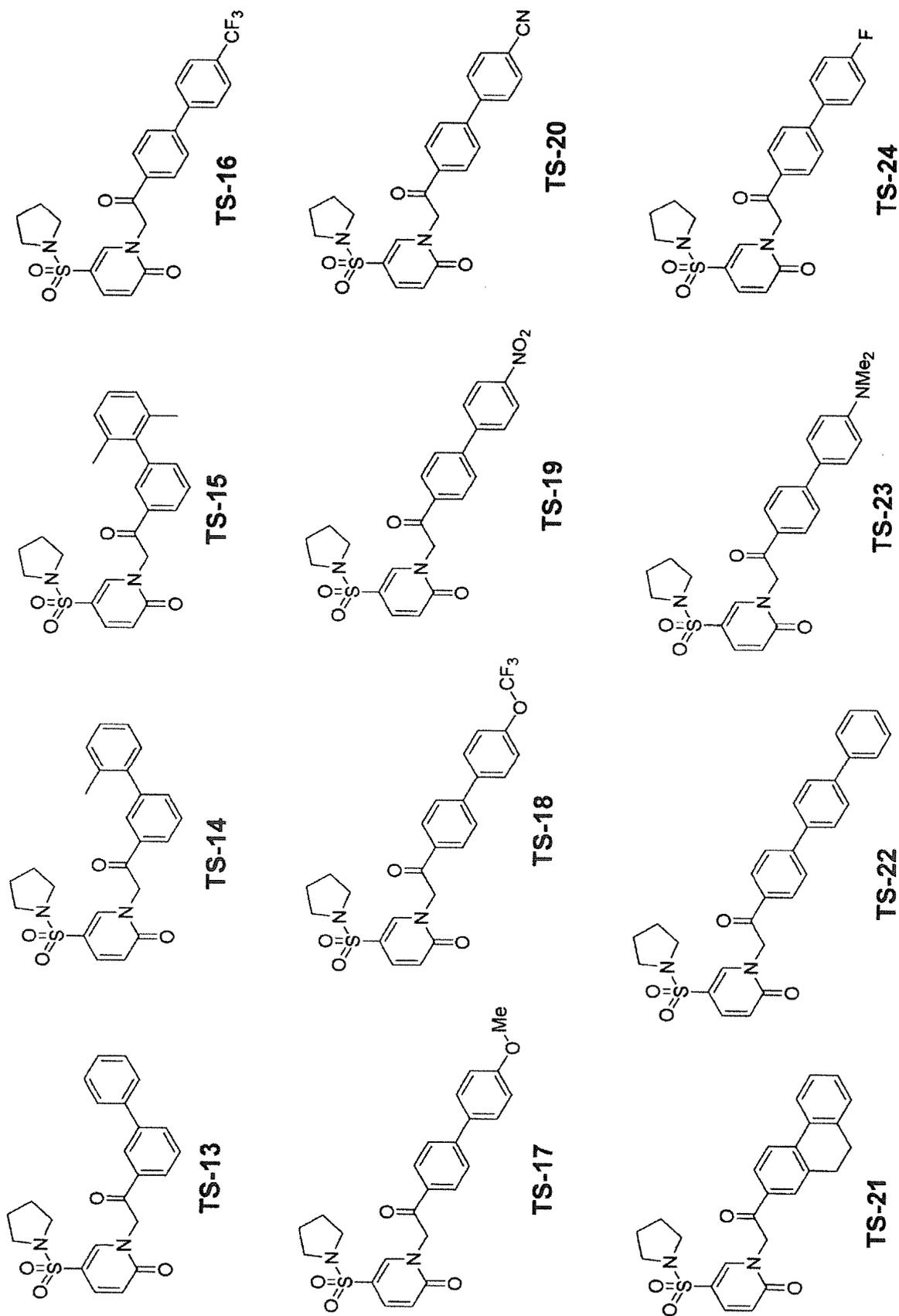


FIG. 4

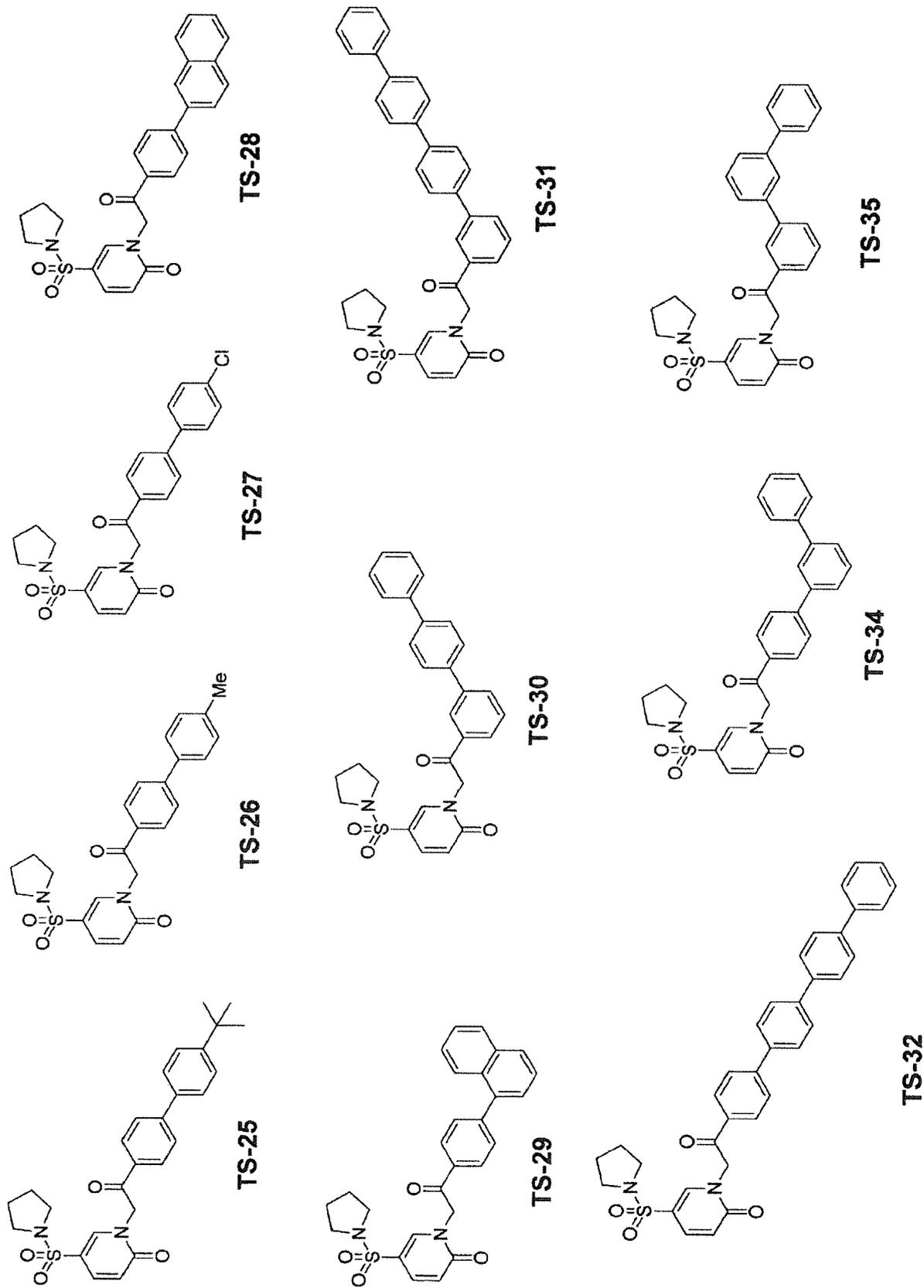


FIG. 5

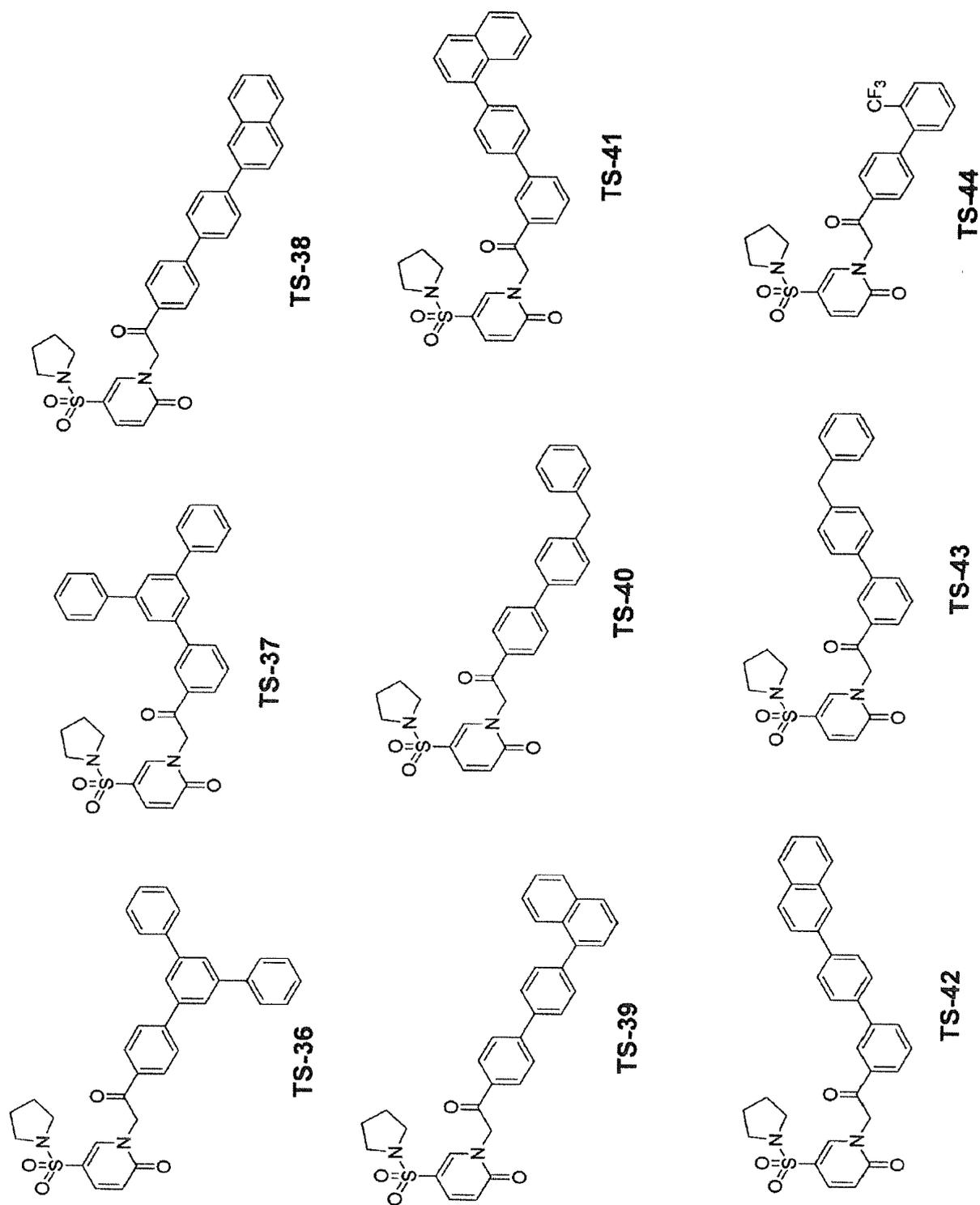


FIG. 6

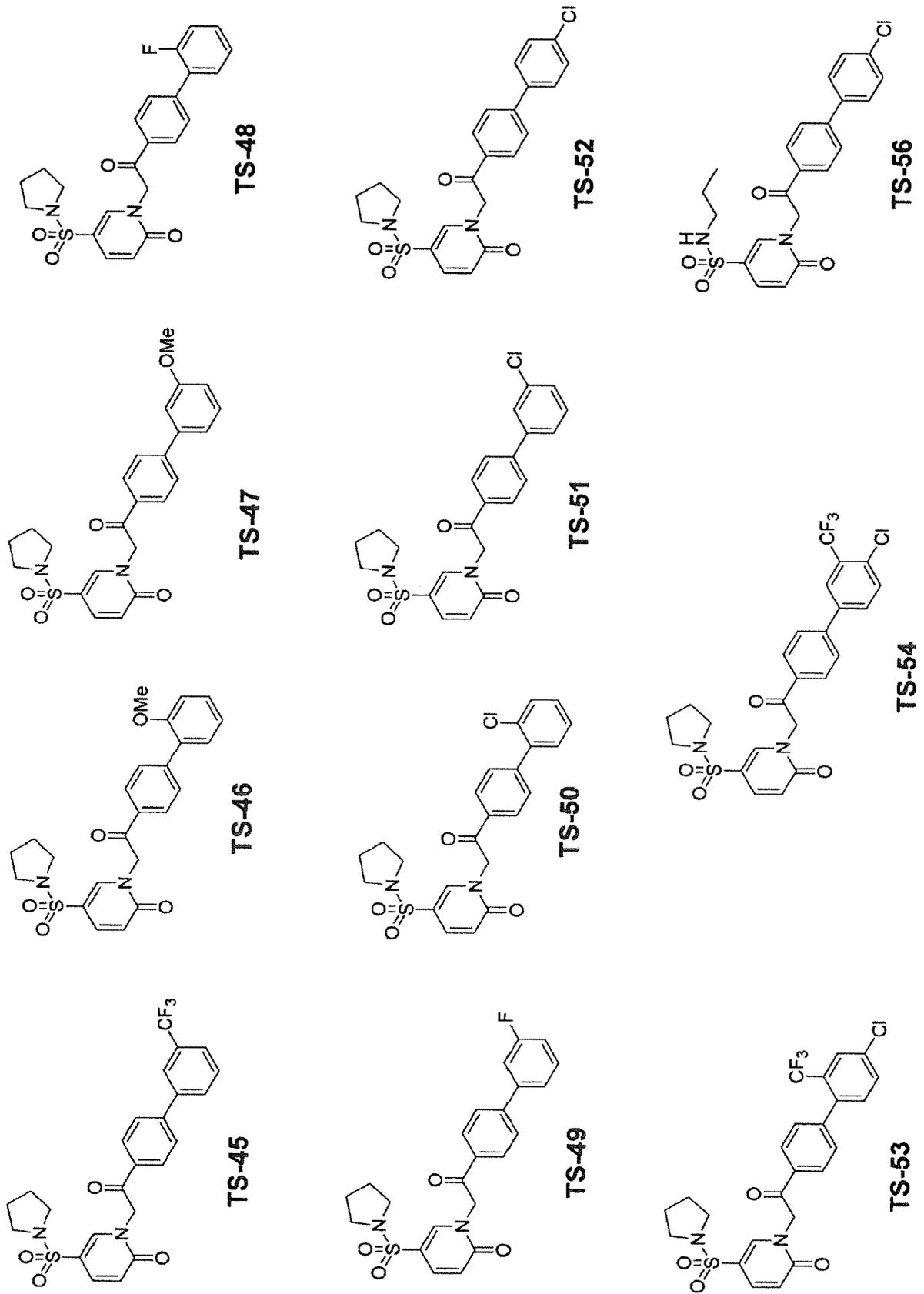


FIG. 7

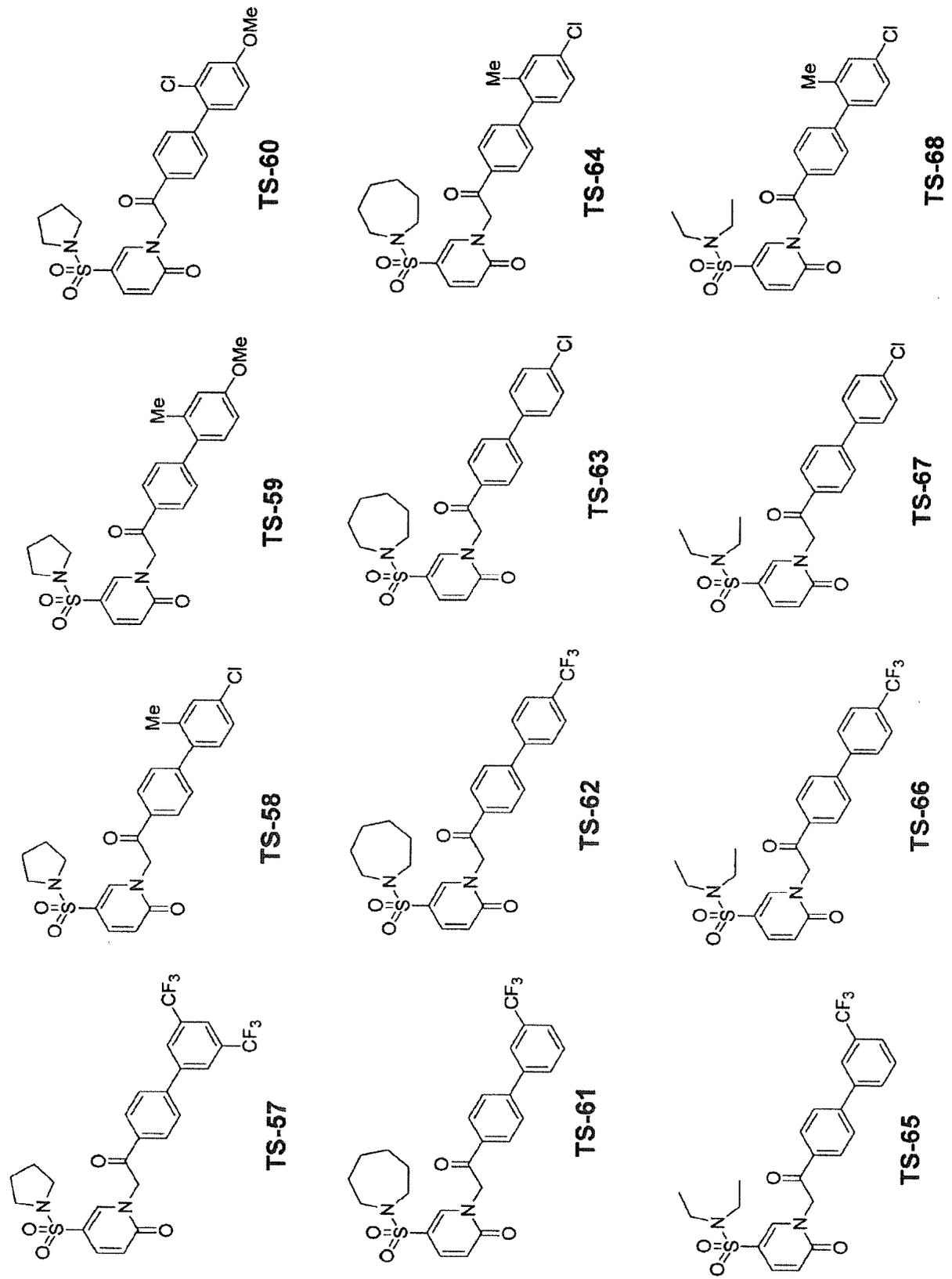
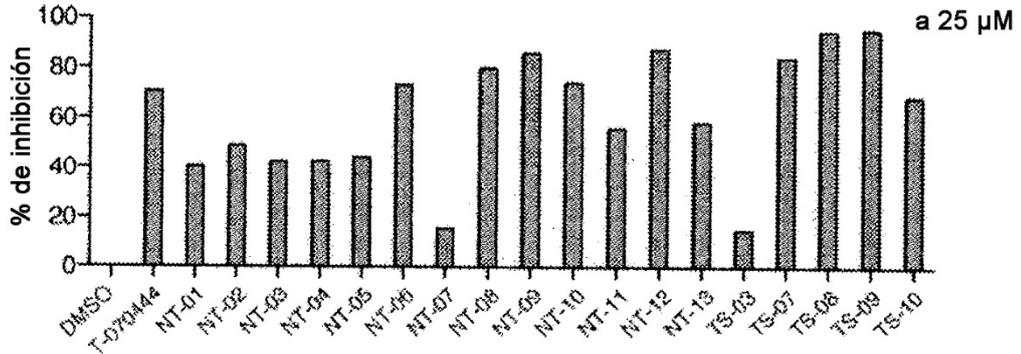


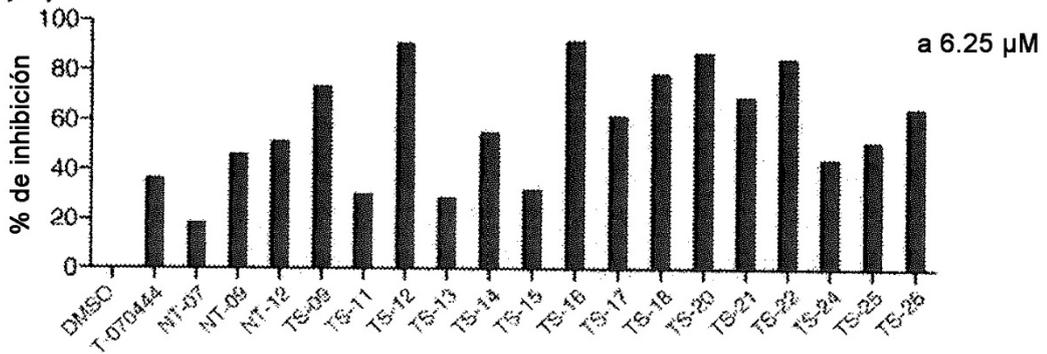
FIG. 8

Efecto de los compuestos sobre la invasión de células 3LL

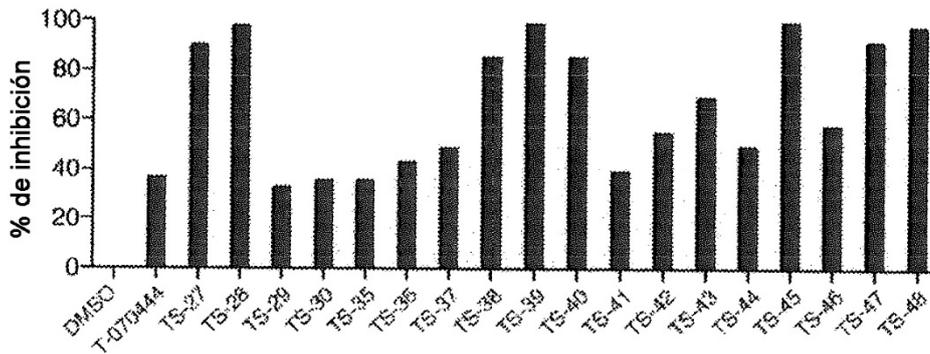
(A)



(B)



(C)



(D)

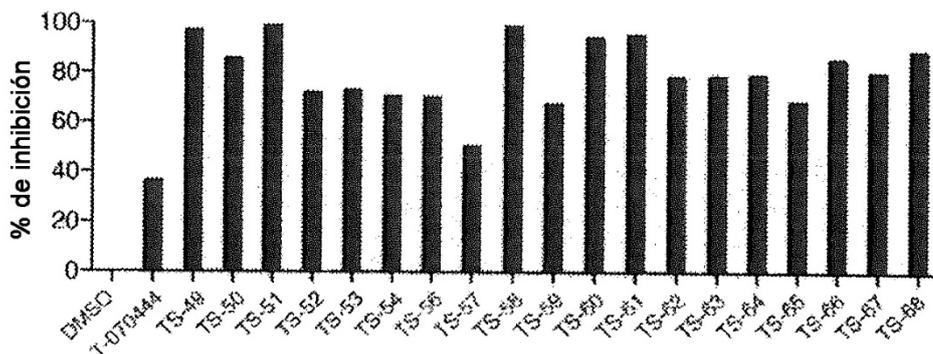


FIG. 9

Efecto de los compuestos sobre la formación de colonias en agar blando

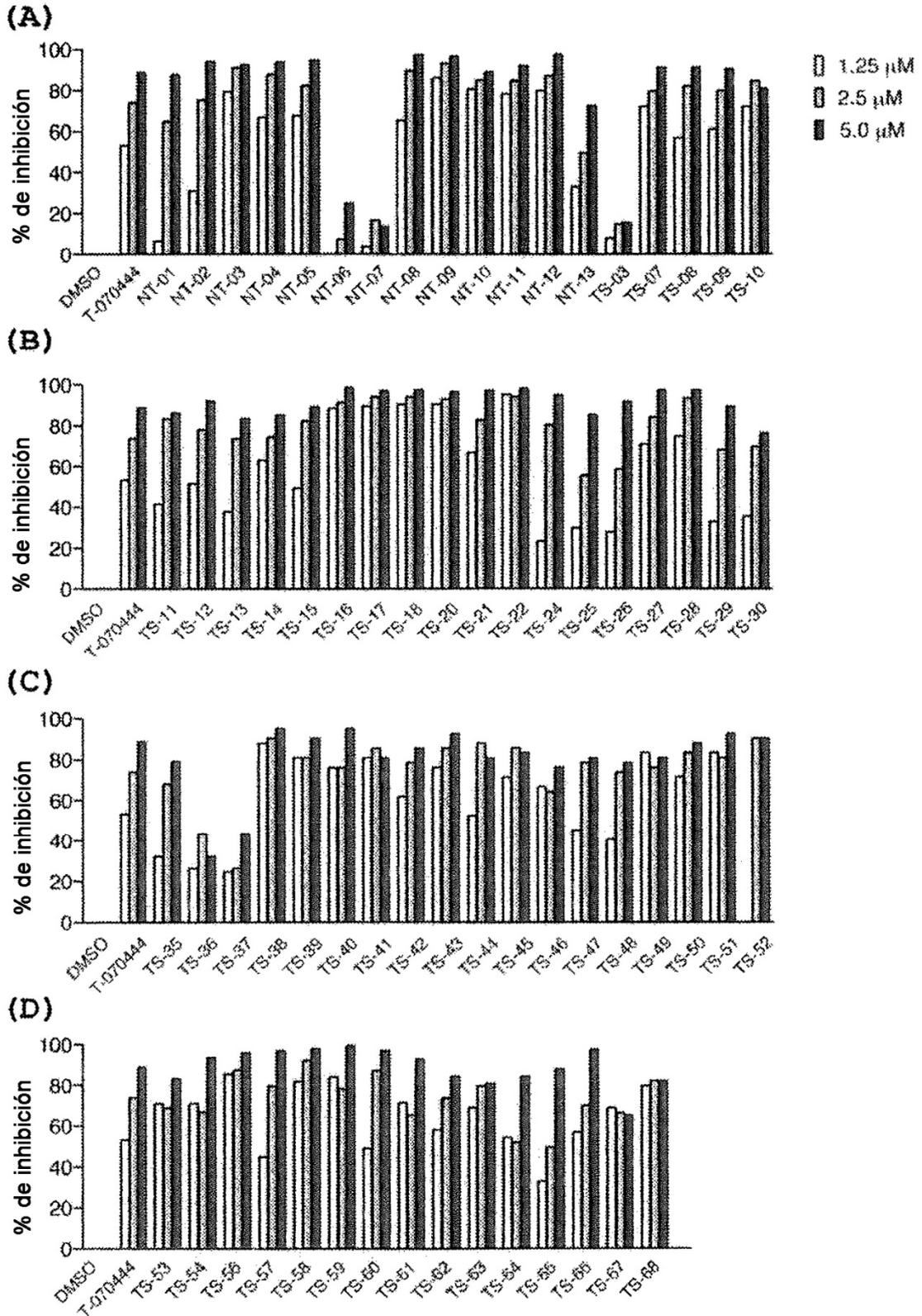
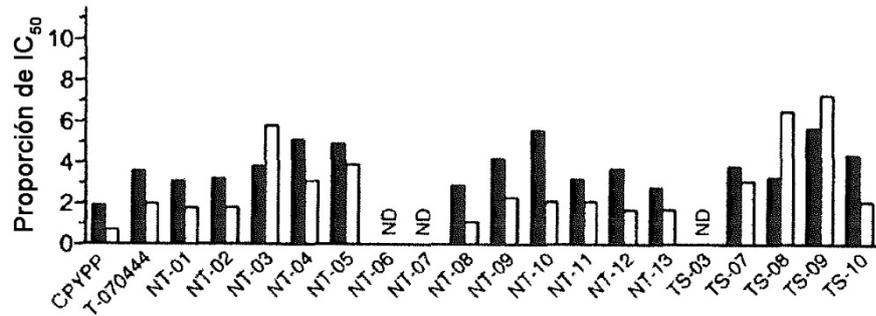


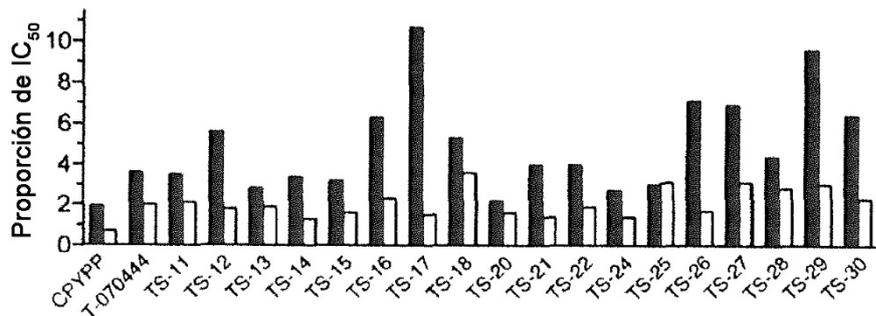
FIG. 10

Selectividad de los compuestos en ensayo GEF

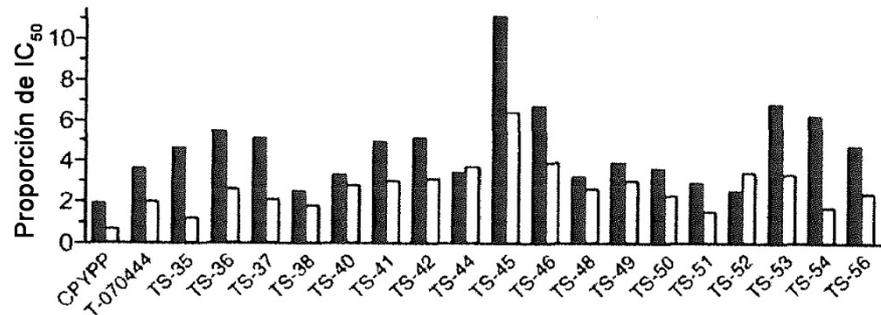
(A)



(B)



(C)



(D)

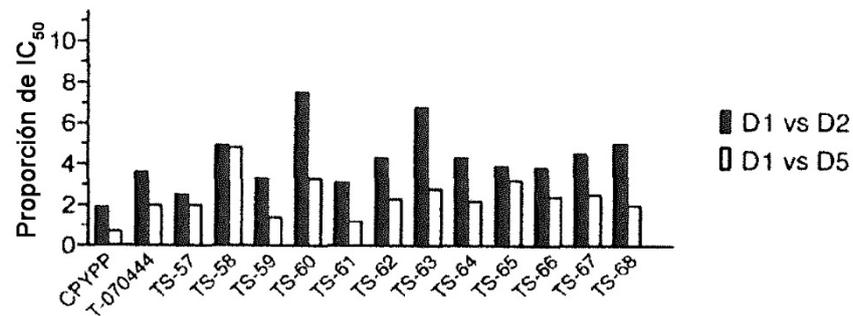


FIG. 11

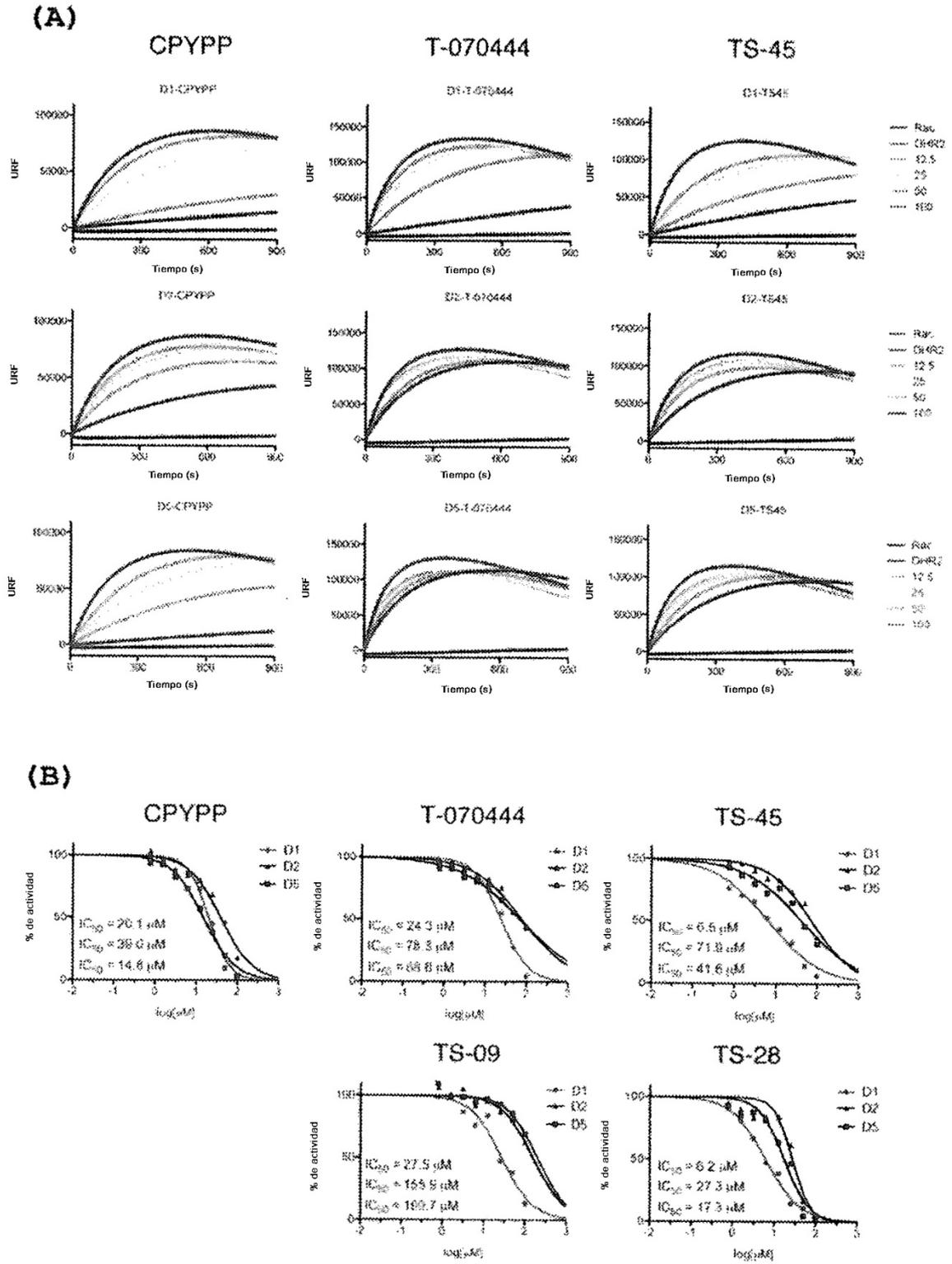
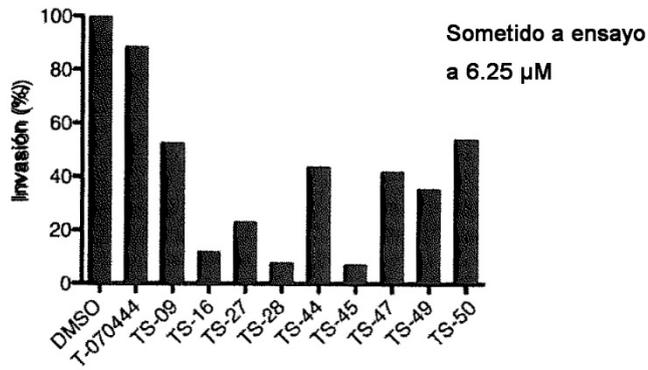
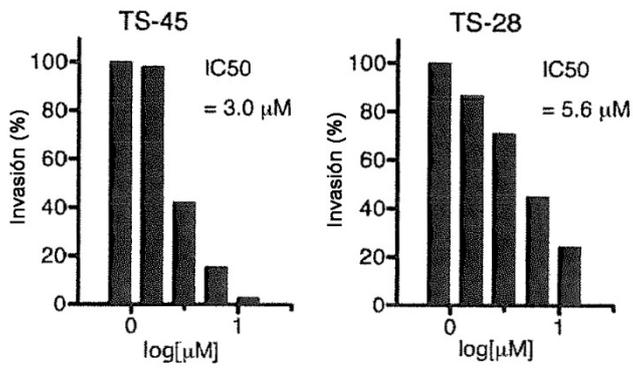


FIG. 12

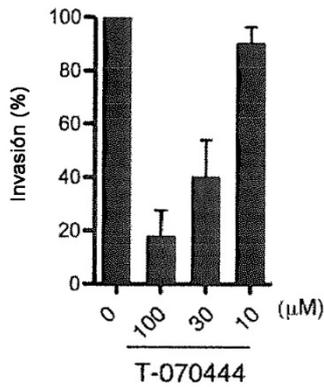
(A)



(B)



(C)



(D)

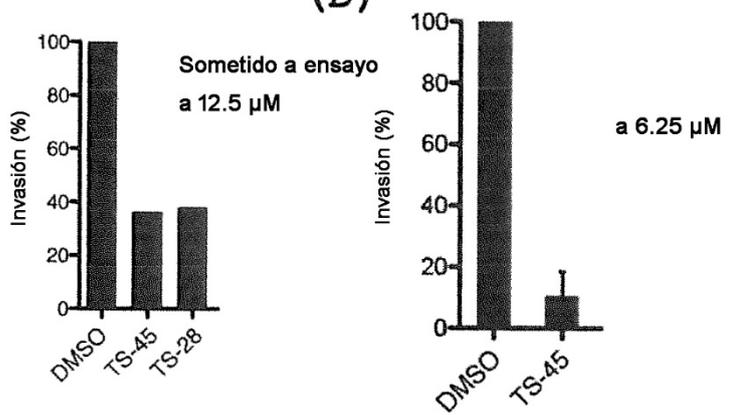


FIG. 13

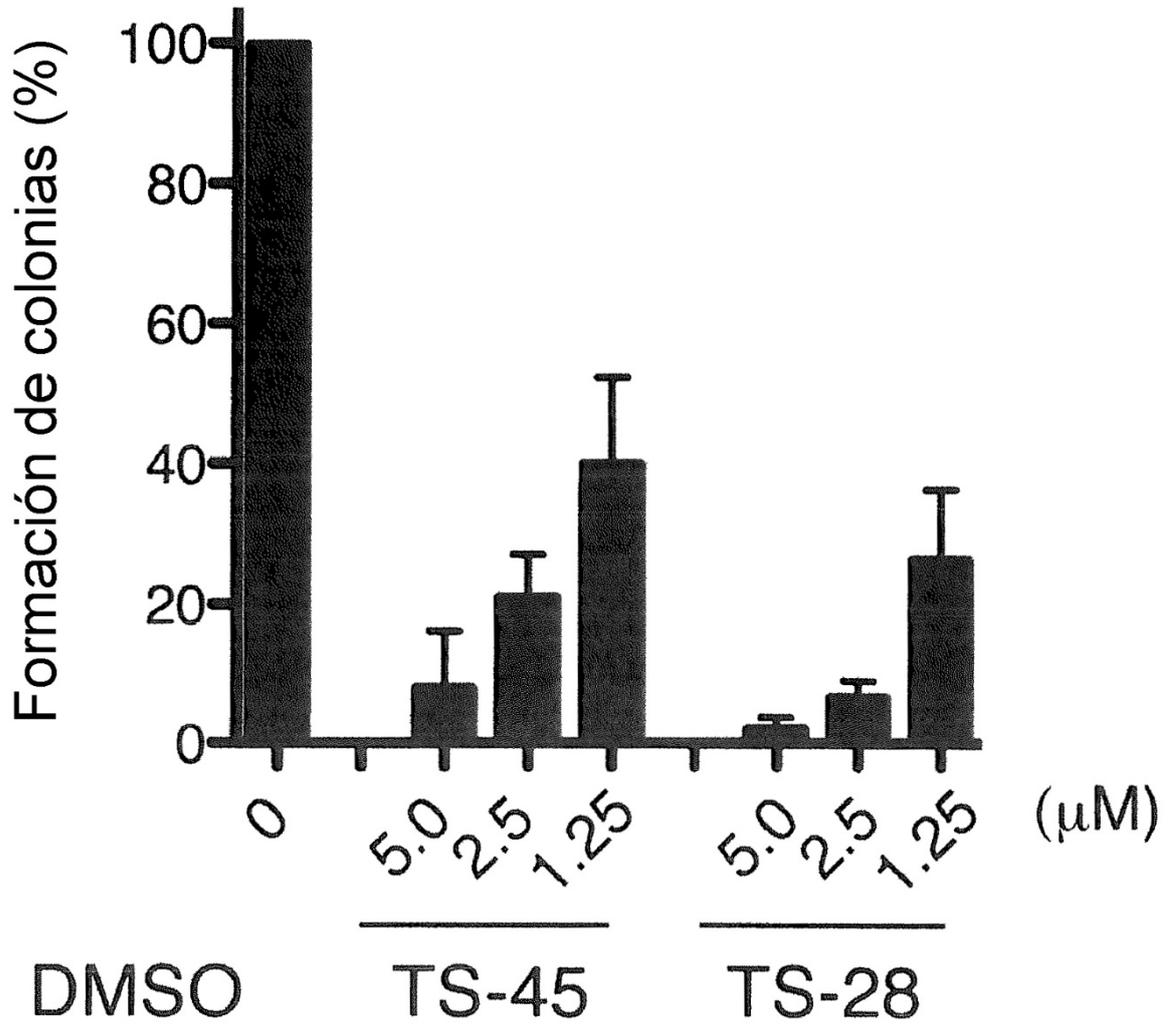


FIG. 14

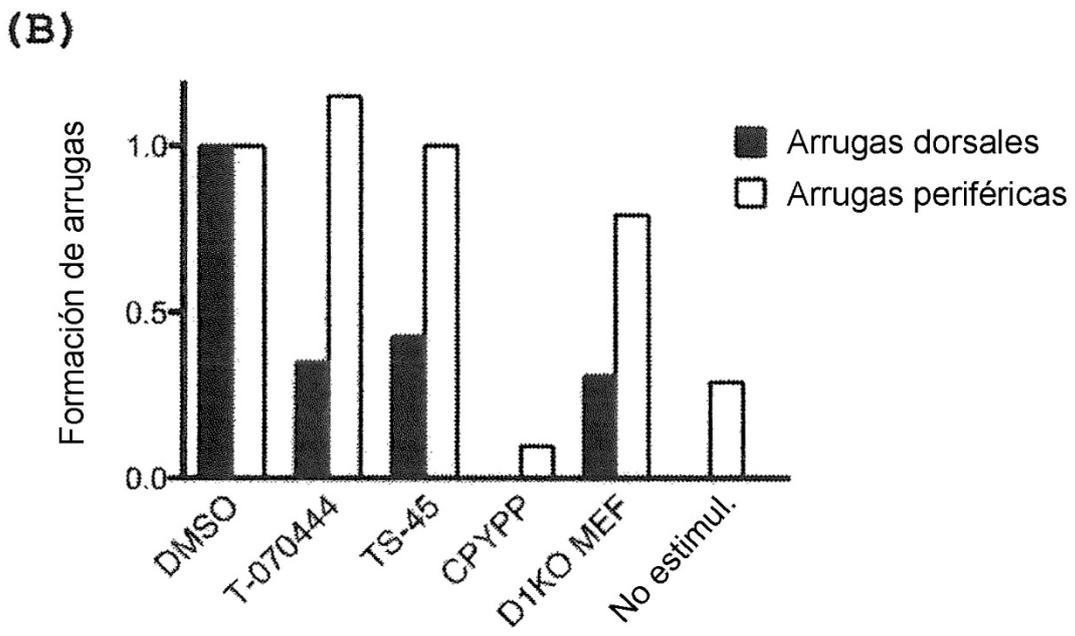
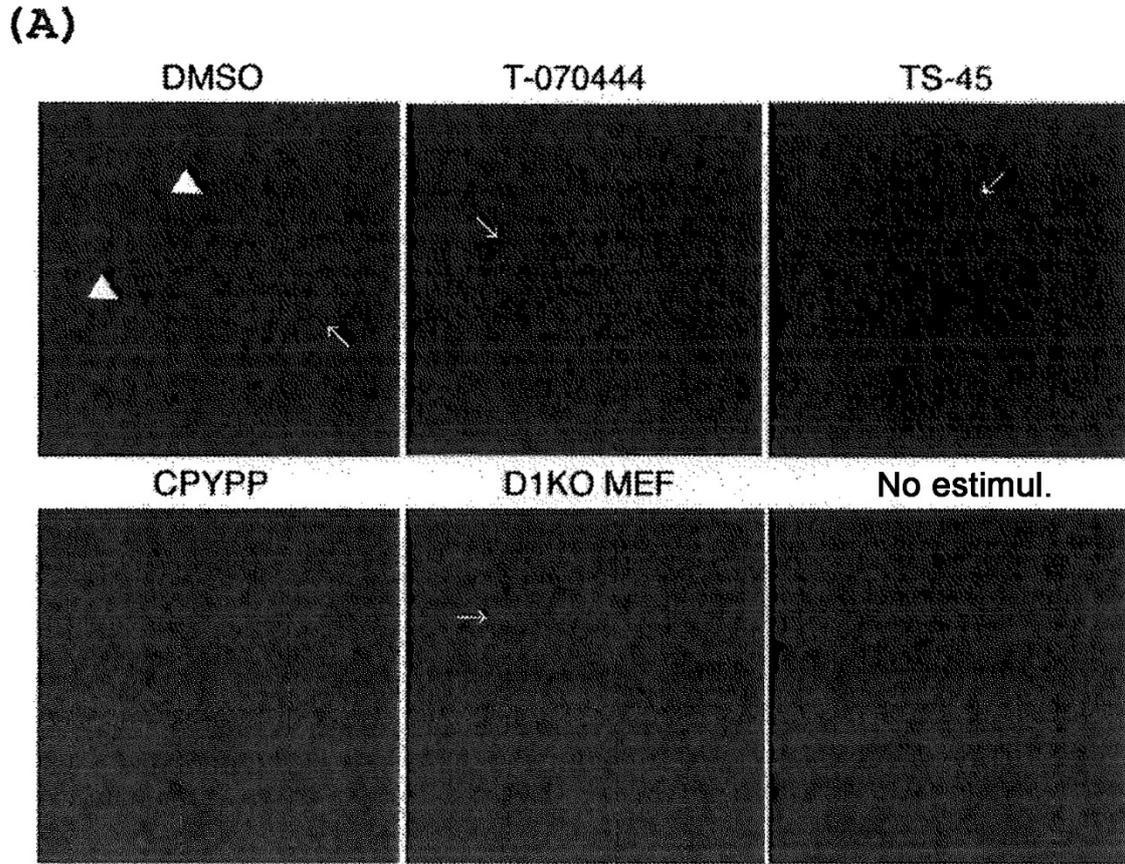


FIG. 15

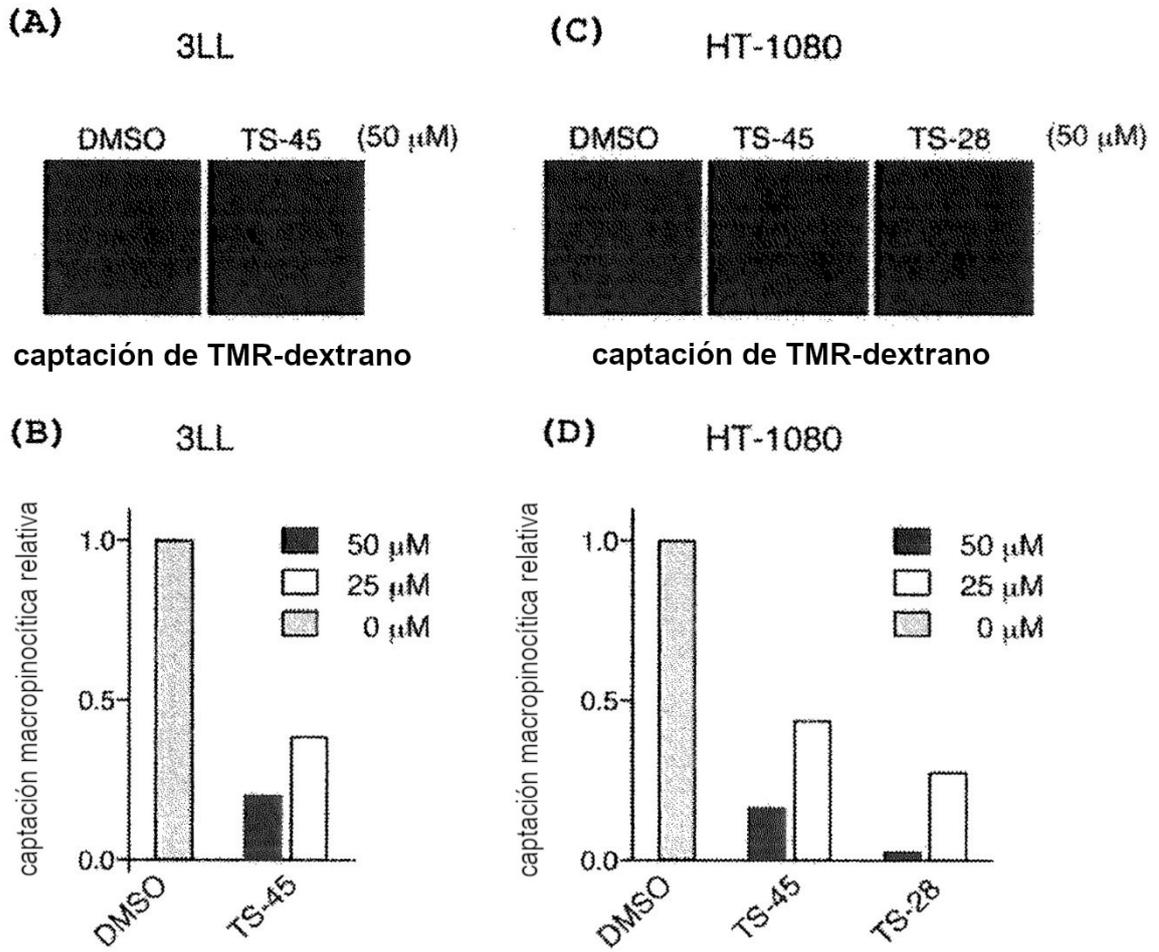
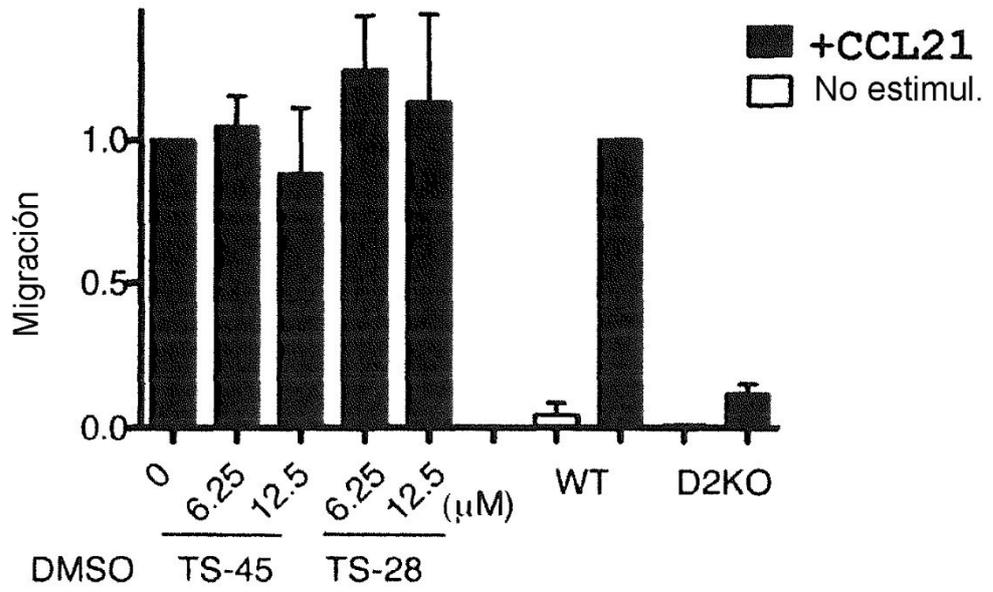


FIG. 16

(A)

migración de los linfocitos T



(B)

viabilidad de los linfocitos T

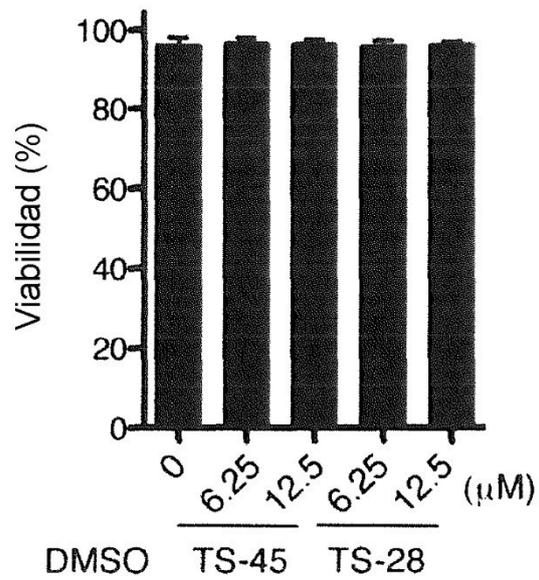


FIG. 17

