

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 273**

51 Int. Cl.:
C07D 213/64 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09780611 .1**
96 Fecha de presentación: **15.07.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2307372**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2011**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos antiviricos**

30 Prioridad:
23.07.2008 US 82847 P
17.02.2009 US 207925 P
20.05.2009 US 179837 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.06.2012

73 Titular/es:
F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:
BRAMELD, Kenneth, Albert;
CARTER, David, Scott;
CHIN, Elbert;
DE VICENTE FIDALGO, Javier;
LI, Jim;
SCHOENFELD, Ryan, Craig;
SJOGREN, Eric, Brian y
TALAMAS, Francisco, Xavier

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 383 273 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

Compuestos heterocíclicos antivíricos.

La presente invención proporciona compuestos no nucleósidos y ciertos derivados de los mismos que son inhibidores de polimerasa vírica de RNA dependiente de RNA. Estos compuestos son inhibidores de replicación vírica de RNA dependiente de RNA y son útiles para el tratamiento de infecciones víricas de RNA dependientes de RNA. Son útiles en particular como inhibidores de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (HCV), como inhibidores de la replicación del virus HCV y para el tratamiento de la infección de la hepatitis C.

El virus de la hepatitis C es la principal causa de enfermedades hepáticas crónicas en todo el mundo (Boyer, N. y col., J. Hepatol. 32, 98-112, 2000). Los pacientes infectados con el HCV corren el riesgo de desarrollar cirrosis de hígado y sufrir el consiguiente carcinoma hepatocelular, por ello el HCV es la principal indicación para el trasplante de hígado.

Se ha clasificado el HCV como perteneciente al grupo de los virus llamados *Flaviviridae* que incluye los géneros de los flavivirus, pestivirus y haptocivirus, que incluye los virus de la hepatitis C (Rice, C.M., *Flaviviridae: The viruses and their replication*; en: Fields Virology, coordinadores: B.N. Fields, D.M. Knipe y P.M. Howley, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa., capítulo 30, 931-959, 1996). El HCV es un virus con envoltura que contiene un genoma de RNA de hebra simple y sentido positivo de aproximadamente 9,4 kb. El genoma vírico contiene una región 5' no traducida (UTR), un marco largo de lectura abierto, que codifica al producto previo de síntesis de la poliproteína, de aproximadamente 3011 aminoácidos y una región 3' UTR corta.

Con el análisis genético del HCV se han identificado seis genotipos principales que difieren en más del 30% de la secuencia del DNA. Se han diferenciado más de 30 subtipos. En EE.UU., aproximadamente el 70% de los individuos infectados tienen la infección de tipo 1a y 1b. El tipo 1b es el subtipo predominante en Asia (X. Forns y J. Bukh, Clinics in Liver Disease 3, 693-716, 1999; J. Bukh y col., Semin. Liv. Dis. 15, 41-63, 1995). Lamentablemente, las infecciones de tipo 1 son más resistentes a la terapia que los genotipos del tipo 2 ó 3 (N.N. Zein, Clin. Microbiol. Rev. 13, 223-235, 2000).

Las proteínas estructurales víricas incluyen una proteína de núcleo de nucleocápside (C) y dos glucoproteínas de envoltura, E1 y E2. El HCV codifica también a dos proteasas, una metaloproteínasa dependiente de cinc codificada por la región NS2-NS3 y una serina-proteasa codificada por la región NS3. Estas proteasas son necesarias para la rotura de las regiones específicas de la poliproteína previa de síntesis de los péptidos maduros. La mitad carboxilo de la proteína 5 no estructural, la NS5B, contiene la polimerasa de RNA dependiente de RNA. La función de las demás proteínas no estructurales, la NS4A y la NS4B y la de la NS5A (la mitad amino-terminal de la proteína no estructural 5), continúa siendo desconocida. Se cree que la mayoría de las proteínas no estructurales codificadas por el genoma de RNA del HCV intervienen en la replicación del RNA.

Actualmente se dispone de un número limitado de terapias aprobadas para el tratamiento de la infección del HCV. Se han revisado las estrategias terapéuticas nuevas y ya conocidas para tratar el HCV y para la inhibición de polimerasa NS5B del HCV: R.G. Gish, Sem. Liver. Dis. 19, 5, 1999; Di Besceglie, A.M. y Bacon, B.R., Scientific American, octubre de 1999, 80-85; G. Lake-Bakaar, Current and Future Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Liver Disease, Curr. Drug Targ. Infect Dis. 3(3), 247-253, 2003; P. Hoffmann y col., Recent patents on experimental therapy for hepatitis C virus infection (1999-2002), Exp. Opin. Ther. Patents 13(11), 1707-1723, 2003; M.P. Walker y col., Promising Candidates for the treatment of chronic hepatitis C, Exp. Opin. investing. Drugs 12(8):1269-1280, 2003; S.-L. Tan y col., Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, Nature Rev. Drug Discov. 1, 867-881, 2002; J.Z. Wu y Z. Hong, Targeting NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase for Anti-HCV Chemotherapy, Curr. Drug Targ. - Infect. Dis. 3(3), 207-219, 2003.

La ribavirina (amida del ácido 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-hidroximetil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico; Virazole[®]) es un análogo de nucleósido sintético antivírico de amplio espectro, que no induce al interferón. La ribavirina tiene actividad "in vitro" contra diversos virus de DNA y RNA incluidos los *Flaviviridae* (Gary L. Davis, Gastroenterology 118, S104-S114, 2000). Aunque en la monoterapia, la ribavirina reduce los niveles normales de aminotransferasa en suero en el 40% de los pacientes, pero no reduce los niveles de HCV-RNA en suero. La ribavirina presenta además una toxicidad significativa y se sabe que induce la anemia. La viraamidina es un profármaco que se convierte en la ribavirina en los hepatocitos (ver J.Z. Wu, Antivir. Chem. Chemother. 17(1), 33-9, 2006).

Durante casi una década se ha recurrido a los interferones (IFN) para el tratamiento de la hepatitis crónica. Los IFN son glucoproteínas producidas por las células inmunes en respuesta a una infección vírica. Se han reconocido dos tipos diferentes de interferones: el tipo 1 influye a varios interferones alfa y un interferón β ; el tipo 2 incluye al interferón γ . Los interferones del tipo 1 se producen principalmente en células infectadas y protegen las células vecinas de la infección "de novo". Los IFN inhiben la replicación vírica de muchos virus, incluido el HCV y, si se emplea como tratamiento único de la infección de la hepatitis C, el IFN suprime el HCV-RNA del suero hasta niveles indetectables. Además, el IFN normaliza los niveles de aminotransferasa en suero. Lamentablemente, los efectos del IFN son provisionales. Cuando se interrumpe la terapia se observa un índice de recaída del 70% y únicamente

un 10-15% presenta una respuesta virológica persistente, con niveles normales de alanina-transferasa en suero (Davis, Luke-Bakaar, lugar citado).

Una limitación de la primera terapia de IFN era la rápida desaparición de la proteína de la sangre. La derivatización química del IFN con polietilenglicol (PEG) ha dado lugar a proteínas de propiedades farmacocinéticas sustancialmente mejoradas. El PEGASYS® es un conjugado de interferón α -2a y con un PEG mono-metoxi ramificado de 40 kD y el PEG-INTRON® es un conjugado de interferón α -2b con un PEG mono-metoxi de 12 kD (B.A. Luxon y col., Clin. Therap. 24(9), 1363-1383, 2002; A. Kozlowski y J. M. Harris, J. Control. Release 72, 217-224, 2001).

La terapia de combinación del HCV basada en la ribavirina y el interferón α es la terapia óptima actual. Combinando la ribavirina con el PEG-IFN (ver más abajo) se obtiene una respuesta vírica persistente en un 54-56% de los pacientes. El SVR se aproxima al 80% para los tipos 2 y 3 del HCV (Walker, lugar citado). Lamentablemente, la terapia de combinación produce también efectos secundarios, que plantean retos clínicos. La depresión, los síntomas de tipo gripal y las reacciones cutáneas se han asociado con la administración subcutánea del IFN- α y la anemia hemolítica se ha asociado con el tratamiento persistente con ribavirina.

Ahora se ha identificado un gran número de dianas moleculares potenciales para el desarrollo de fármacos como terapias anti-HCV que incluyen, pero no se limitan a: la autoproteasa NS2-NS3, la proteasa NS3, la helicasa NS3 y la polimerasa NS5B. La polimerasa de RNA dependiente de RNA es absolutamente esencial para la replicación del genoma de RNA de hebra simple y sentido positivo. Esta enzima ha despertado un interés significativo entre los químicos médicos.

Los inhibidores nucleósidos pueden actuar ya sea como terminadores de cadena, ya sea como inhibidores competidores que interfieren en la fijación de nucleótidos sobre la polimerasa. Para actuar como terminador de cadena, el análogo de nucleósido tiene que absorberse en la célula y convertirse "in vivo" en un trifosfato para competir por el sitio de fijación del nucleótido de polimerasa. Esta conversión en el trifosfato viene mediada normalmente por quinasas celulares, que conllevan limitaciones adicionales a cualquier nucleósido. Además, esto limita la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación del HCV en ensayos de base celular (J.A. Martin y col., patente US-6,846,810; C. Pierra y col., J. Med. Chem. 49(22), 6614-6620, 2006; J.W. Tomassini y col., Antimicrob. Agents and Chemother. 49(5), 2050, 2005; J.L. Clark y col., J. Med. Chem. 48(17), 2005, 2005).

La terapia de combinación se ha convertido en la terapia estándar para el tratamiento del VIH y las prácticas similares podrían ser beneficiosas para el tratamiento del HCV después de haberse identificado compuestos seguros y eficaces. Las terapias actualmente aprobadas para el HCV incluyen la ribavirina, el interferón α -2a pegilado (PEGASYS), el interferón α -2b pegilado (PEGINTRON) y el interferón alfacon-1. Podría ser beneficiosa la terapia que incluye la combinación de un compuesto de la presente invención y uno o más compuestos terapéuticos ya existentes. Otros agentes biológicamente activos, incluido, pero sin limitarse a él, el grupo formado por el interferón, un interferón pegilado, la ribavirina, los inhibidores de proteasa, los inhibidores de polimerasa, los compuestos pequeños que interfieren en el RNA, los compuestos antisentido, los análogos de nucleótidos, los análogos de nucleósidos, las inmunoglobulinas, los inmunomoduladores, los protectores hepáticos, los agentes antiinflamatorios, los antibióticos, los compuestos antivíricos y antiinfecciosos. Tal terapia de combinación puede consistir además en aportar un compuesto de la invención, ya sea de modo concomitante, ya sea de modo sucesivo, con otros agentes o potenciadores medicinales, por ejemplo la ribavirina y compuestos afines, la amantadina y compuestos afines, los diversos interferones, por ejemplo el interferón alfa, interferón beta, interferón gamma y similares, así como las formas alternativas de interferones como son los interferones pegilados. Además, las combinaciones de ribavirina e interferón pueden administrarse en forma de terapia de combinación con por lo menos uno de los compuestos de la presente invención.

Otros interferones que se hallan actualmente en desarrollo incluyen al albinterferón α -2b (Albuferón), IFN-omega con DUROS, LOCTERON™ y el interferón α -2b XL. Dado que estos y otros interferones ya se han lanzado al mercado, su utilización en la terapia de combinación con compuestos de la presente invención puede anticiparse.

Los inhibidores de la polimerasa del HCV son otra diana del descubrimiento farmacológicos y los compuestos en desarrollo incluyen al R-1626, R-7128, IDX184/IDX102, PF-868554 (Pfizer), VCH-759 (ViroChem), GS-9190 (Gilead), A-837093 y A-848837 (Abbot), MK-3281 (Merck), GSK949614 y GSK625433 (Glaxo), ANA598 (Anadys), VBY 708 (ViroBay).

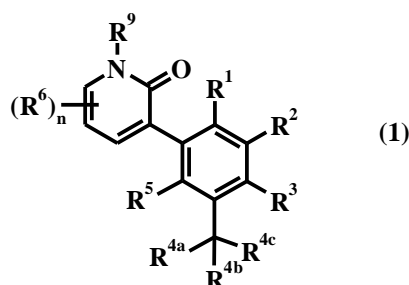
Los inhibidores de proteasa NS3 del HCV se han identificado también como potencialmente útiles para el tratamiento del HCV. Los inhibidores de proteasa que se hallan en fase de ensayos clínicos incluyen al VX-950 (Telaprevir, Vertex), SCH503034 (Brocprevir, Schering), TMC435350 (Tibotec/Medivir) y ITMN-191 (Intermune). Otros inhibidores de proteasa que se hallan en las fases iniciales del desarrollo incluyen al MK7009 (Merck), BMS-790052 (Bristol Myers Squibb), VBY-376 (Virobay), IDXSCA/IDXSCB (Idenix), B112202 (Boehringer), VX-500 (Vertex), PHX1766 Phenomix).

Otras dianas de la terapia anti-HCV que se hallan en investigación incluyen los inhibidores de la ciclofilina que inhiben la fijación del RNA sobre el NS5b, nitazoxanida, Celgosivir (Migenix), un inhibidor de la α -glucosidasa-1, los inhibidores de caspasa, los agonistas de receptores de tipo Toll y los inmunoestimulantes como la zadaxina (SciClone).

- 5 Actualmente no hay tratamiento preventivo contra el virus de la hepatitis C (HCV) y las terapias actualmente existentes, que van dirigidas solamente contra el HCV, son limitadas. Es esencial el diseño y el desarrollo de nuevos compuestos farmacéuticos.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención son compuestos de la fórmula I:



10 en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , ciano, NR^aR^b , carboxi, (alcoxi C_{1-3})carbonilo, carboxamido, amino-alquilo C_{1-3} , (acilamino C_{1-3})-alquilo C_{1-3} , hidroxialcoxi C_{1-6} ;

15 R^2 se elige entre el grupo formado por: (a) $-[C(R^8)_2]_p-Ar^1$, (b) $-[C(R^8)_2]_p-OAr^1$, (c) $-(CH_2)_mC(=O)X$, (d) $-NR^7C(=O)Ar^4$, (e) -alquilo C_{1-6} , (f) -haloalquilo C_{1-6} , (g) alcoxi C_{1-6} , (h) haloalcoxi C_{1-6} , (i) hidroxialquilo C_{1-6} , (j) hidroxilo, (k) halógeno, (l) hidrógeno, (m) fenoxisulfonilo, (n) $-O(CH_2)_mAr^1$, (o) $-[C(R^8)_2]_p-NR^eR^f$, (p) (E)- o (Z)- $R^{10}C=CR^{10}Ar^1$, (q) $-C\equiv CAr^1$ en los que R^8 con independencia de su aparición es hidrógeno, carboxilo, (alcoxi C_{1-3})carbonilo, carboxamido, hidroxialquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , $-(CH_2)_rNR^9R^h$ o ciano, R^{10} con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , ciano, (alcoxi C_{1-3})carbonilo, carboxamido o (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-6} , p es un número de cero a cuatro, y r es un número de 1 a 3;

20 Ar^1 es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por (a) hidroxilo, (b) alcoxi C_{1-6} , (c) alquilo C_{1-6} , (d) hidroxialquilo C_{1-10} del que uno o dos átomos de carbono pueden haberse reemplazado opcionalmente por oxígeno, con la condición de que los átomos reemplazantes no formen un enlace oxígeno-oxígeno, (e) (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-6} , (f) halógeno, (g) ciano, (h) (alcoxi C_{1-6})carbonilo, (i) alquilsulfonilo C_{1-6} , (j) $X^1(CH_2)_{1-6}CO_2H$, (k) (acilamino C_{1-3})-alquilo C_{1-6} , (l) $(CH_2)_nNR^aR^b$, (m) $(CH_2)_nCONR^aR^b$, (n) $-O(CH_2)_nCONR^aR^b$, (o) $X^2(CH_2)_{2-6}NR^9R^h$ (p) X^1 -hidroxialquilo C_{1-6} , (q) haloalquilo C_{1-6} o (r) carboxilo;

25 R^a y R^b son (i) con independencia de su aparición (a) hidrógeno, (b) alquilo C_{1-6} , (c) haloalquilo C_{1-3} , (d) acilo C_{1-6} , (e) alquilsulfonilo C_{1-6} , (f) haloalquilsulfonilo C_{1-6} , (g) cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (h) (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} , (i) (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} , (j) $(CH_2)_{1-3}NR^9R^h$, (k) $SO_2(CH_2)_{1-6}NR^9R^h$, en los que R^9 y R^h tienen los significados definidos antes, (l) sulfamoilo, (m) (alquil C_{1-3})-sulfamoilo, (n) di(alquil C_{1-3})-sulfamoilo, (o) carbamoilo, (p) (alquil C_{1-3})carbamoilo, (q) di(alquil C_{1-3})-carbamoilo, (r) benzoilo, dicho benzoilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo C_{1-6} o (alquil C_{1-3})sulfonilamido, (s) carboxi(alquil C_{1-6})sulfonilo, (t) hidroxialquilsulfonilo C_{2-6} o (ii) R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman (a) una amina cíclica opcionalmente sustituida (b) $(CH_2)_{2-3}OC(O)$ o (c) 2-oxo-oxazolidina;

30 R^e y R^f si (i) se toman con independencia se eligen entre: (a) hidrógeno, (b) alquilo C_{1-3} , (c) cicloalquilo C_{4-7} , (d) (cicloalquil C_{3-7})carbonilo (e) fenilo, dichos restos cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C_{1-3})sulfonilamido, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o halógeno o si (ii) se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica sustituida con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C_{1-3})sulfonilamido, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o halógeno;

X es OH, alcoxi C_{1-6} , NR^cR^d o Ar^3 ;

35 Ar^3 es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por: (a) halógeno, (b) hidroxilo, (c) hidroxialquilo C_{1-3} , (d) amino, (e) amino-alquilo C_{1-3} , (f) alquilamino C_{1-3} (g) alquilamino C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , (h) di(alquil C_{1-3})-amino, (i) di(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} , (j) carboxamido, (k) alquilsulfonilamido C_{1-6} ,

(l) (alquilsulfonilamido C₁₋₆)-alquilo C₁₋₃, (m) NR⁷-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (n) alquilo C₁₋₆, (o) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo y (p) carboxilo;

R^c y R^d son (i) con independencia de su aparición: (a) hidrógeno, (b) Ar², (c) Ar²-alquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por di(alquil C₁₋₃)-amino, alquilsulfonamido C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₃, (e) (alquil C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₇, (f) (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (g) piridinilo o piridinil-alquilo C₁₋₆, dicho piridinilo está opcionalmente sustituido por amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)-amino, alquilsulfonilamido C₁₋₆, sulfamoilo, (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (h) tienilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₃, (i) heterociclilo o heterocicliil-alquilo C₁₋₆, dicho grupo heterociclilo es la pirrolidina o piperidina, dicho grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₃ u oxo, (j) (alquil C₁₋₃)-imidazol-4-ilo o (k) (CH₂)₂₋₄NR⁹R¹¹; o (ii) R^c y R^d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un pirrolidinilo o piperidinilo, ambos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₃, hidroxilo o hidroxil-alquilo C₁₋₃;

Ar² es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre el grupo formado por (a) alquilo C₁₋₃ (b) amino, (c) amino-alquilo C₁₋₃, (d) alquilamino C₁₋₃, (e) (alquilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (f) di(alquil C₁₋₃)-amino, (g) OCH₂CONR⁹R¹¹ I, (h) (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido, (i) (alquilsulfonamido C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (j) N-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (k) hidroxialquilo C₁₋₃ e (l) hidroxilo;

Ar⁴ es fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por: (a) amino, (b) alquil-amino C₁₋₃, (c) di(alquil C₁₋₃)-amino, (d) haloalquilamino C₁₋₃, (e) alquilsulfonilamido C₁₋₆, (f) sulfamoilo, (g) (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (h) di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (i) (alquilsulfonilamido C₁₋₆)-alquilo C₁₋₃, (j) NR⁷-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (k) halógeno, (l) alquilo C₁₋₃, (m) alcoxi C₁₋₃, (n) acilamino C₁₋₆, (o) hidroxilo, (p) (CH₂)_nCONR^aR^b, (q) -O(CH₂)_nCONR^aR^b, (r) -O(CH₂)_nNRⁱR^j en el que Rⁱ y R^j son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₃, (s) -NRⁱ(CH₂)_nORⁱ en el que Rⁱ y R^j son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₃, (t) haloalquilo C₁₋₃, (u) (alcoxi C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₆, (v) cicloalquilamina C₃₋₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₆, halógeno, O(CH₂)₂₋₆X³ en el que X³ es OH o N(R⁷)₂; o R³ y R^{4a} juntos forman un CH₂-O y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidrobenzofurano o un indano;

R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} (a) si se toman con independencia se eligen con independencia entre (i) alquilo C₁₋₃, (ii) alcoxi C₁₋₂, (iii) fluoralquilo C₁₋₂, (iv) hidroxialquilo C₁₋₃, (v) hidroxilo (vi) CO₂H, (vii) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (viii) ciano o (ix) N(R⁷)₂ o (b) si se toman juntos, (i) R^{4a} y R^{4b} juntos son metileno C₂₋₄ y R^{4c} es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, halógeno, ciano o fluoralquilo C₁₋₂ o (ii) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman un 3-oxetanilo; R^{4c} es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o (c) o bien (i) R⁵ y R^{4a} o bien (ii) R³ y R^{4a} juntos son CH₂-O o (CH₂)₂ y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C₁₋₃ o (d) R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} junto con el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoretilo;

R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o R⁵ y R^{4a} juntos forman un CH₂-O y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidrobenzofurano o un indano;

R⁶ es (a) halógeno, (b) alquilo C₁₋₆ del que uno o dos átomos de carbono no adyacentes pueden haberse reemplazado por oxígeno, (c) haloalquilo C₁₋₃, (d) alcoxi C₁₋₃, (e) X¹-hidroxialquilo C₂₋₆ del que uno o dos átomos de carbono no adyacentes pueden haberse reemplazado por oxígeno, (f) ciano-alquilo C₁₋₃, (g) X¹(CH₂)₁₋₆CO₂H o (h) X¹-(CH₂)₂₋₆NR⁹R¹¹;

R⁹ es hidrógeno, CH₂OH, CH(Me)OH, CH(Me)OR^{9a} o CH₂OR^{9a} en los que R^{9a} es (a) CO(CH₂)_sCO₂H en el que s es un número de uno a cuatro, (b) C(O)CHR^{9b}NHR^{9c} en el que R^{9b} es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, fenilo o 4-hidroxifenilo y R^{9c} es hidrógeno o (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo o R^{9b} y R^{9c} juntos forman un (CH₂)₃, (c) -P(O)(OH)₂ o (d) COR¹¹ en el que R¹¹ es alquilo C₁₋₆, piperidin-4-il-metilo o un arilo opcionalmente sustituido;

X¹ es O, NR⁷, o un enlace;

X² es O o NR⁷;

R⁹ y R^h son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o R⁹ y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida;

R⁷ con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

m es un número de cero a tres;

n con independencia de su aparición es un número de cero a dos.

La presente invención se refiere además a una molécula neutra o a sales farmacéuticamente aceptables de la misma, si posee átomos ácidos o básicos, que puedan convertirse en una sal.

La presente invención proporciona además un método para inhibir la replicación del HCV en una célula mediante la administración de un compuesto de la fórmula I en una cantidad eficaz para inhibir el HCV.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I y por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 El término “un” o “una” entidad utilizada en esta descripción indica una o varias entidades; por ejemplo, un compuesto significa uno o varios compuestos y por lo menos un compuesto. En este sentido, los términos “un” (o “una”), “uno o más” y “por lo menos uno” pueden utilizarse indistintamente.

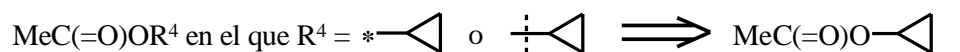
La frase “tienen los significados definidos anteriormente” se refiere a la definición más amplia de cada grupo que se establece en el resumen de la invención o en la reivindicación más amplia.

- 10 Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase provisional, ya sea en el cuerpo de la reivindicación, los términos “comprende(n)” y “comprender” deben interpretarse en el sentido más amplio. Es decir, los términos tienen que interpretarse como equivalentes a “tienen por lo menos” o “incluyen por lo menos”. Cuando se emplea en el contexto de un proceso, el término “comprender” significa que el proceso incluye por lo menos los pasos aludidos, pero puede incluir otros pasos adicionales. Si se emplea en el contexto de un compuesto o composición, el término
15 “comprender” significa que el compuesto o composición incluye por lo menos las características o componentes mencionados, pero puede tener otras características o componentes adicionales.

- El término “con independencia” se emplea aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier caso sin tener en cuenta la presencia o ausencia de una variable que tenga la misma definición u otra definición distinta dentro del mismo compuesto. Por ejemplo, en un compuesto en el que R” aparezca dos veces y se defina como “con
20 independencia carbono o nitrógeno”, entonces ambos R” pueden ser carbono, ambos R” pueden ser nitrógeno o un R” puede ser carbono y el otro nitrógeno.

- Si una variable cualquiera (p.ej., R¹, R^{4a}, Ar, X¹ o Het) aparece más de una vez en un componente o en cualquier fórmula que describa o represente a los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en el resto de apariciones. Además son permisibles
25 las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente en el caso que den lugar a compuestos estables.

Los símbolos “*” en el extremo de un enlace o “-----” trazados a través de un enlace indican en cada caso el punto de unión de un grupo funcional o otro resto químico al resto de la molécula, de la que forma parte. Por ejemplo:



- 30 Un enlace trazado hacia el interior de un sistema cíclico (a diferencia del conectado a un vértice concreto) indica que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos adecuados de dicho anillo.

Los términos “opcional” u “opcionalmente” aquí empleados indican que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede ocurrir, pero no de forma forzosa y que la definición incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia suceden y los casos en los que no sucede. Por ejemplo “opcionalmente sustituido” indica que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

- 35 El término “aproximadamente” aquí empleado indica en la región de, a grandes rasgos, o bien en torno a. Cuando se emplea el término “aproximadamente” en combinación con un intervalo numérico, entonces modifica este intervalo extendiendo los límites superior e inferior del intervalo numérico determinado. En general, el término “aproximadamente” se emplea para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido con una variación del 20 %.

- 40 Tal como se emplea aquí, a menos que se indique específicamente otra cosa, la conjunción “o” se emplea en sentido “incluyente” de “y/o” y no en el sentido “excluyente” de “el uno o el otro”.

- Tal como se emplea aquí, la enumeración de un intervalo numérico de una variable se realiza para indicar que la invención puede llevarse a la práctica cuando dicha variable adopta uno cualquiera de los valores comprendidos dentro de dicho intervalo. Por ejemplo, una variable que sea intrínsecamente discreta puede ser igual a cualquier
45 valor entero del intervalo numérico, incluidos los valores inicial y final de dicho intervalo. De modo similar, si una variable es intrínsecamente continua, dicha variable puede adoptar cualquier valor real del intervalo numérico, incluidos los valores inicial y final del intervalo. Por ejemplo, una variable que se describe diciendo que tiene valores comprendidos entre 0 y 2, podrá ser 0, 1 ó 2 cuando dicha variable sea intrínsecamente discreta y podrá ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 o cualquier valor real cuando dicha variable sea intrínsecamente continua.

- 50 Los compuestos de la fórmula I presentan tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en forma de dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno

unido mediante enlace covalente entre dos átomos. Los tautómeros existen normalmente en equilibrio y los intentos de aislar tautómeros individuales habitualmente dan lugar a una mezcla, cuyas propiedades físicas y químicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las propiedades químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticas, tales como el acetaldehído, predomina la forma ceto; mientras que en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen a los tautómeros ceto/enol ($-C(=O)-CH- \leftrightarrow -C(-OH)=CH-$), amida/ácido imídico ($-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(-OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(-NHR)=N-$). Los dos últimos son particularmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de los compuestos.

Para los expertos en química orgánica resultará evidente que los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales y, por ello, existir en dos o más formas estereoisoméricas. Los racematos de estos isómeros, los isómeros individuales y las mezclas enriquecidas en uno de los enantiómeros, así como los diastereómeros, cuando tienen dos centros quirales, y las mezclas parcialmente enriquecidas en diastereómeros específicos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los expertos comprenderán además que la sustitución del anillo tropano puede realizarse en configuración endo o exo y la presente invención abarca las dos configuraciones. La presente invención incluye a todos los estereoisómeros individuales (p.ej. enantiómeros), mezclas racémicas o mezclas parcialmente resueltas de los compuestos de fórmula I y, si procede, las formas tautómeras individuales de los mismos.

Los racematos pueden utilizarse tal cual o pueden resolverse en los isómeros individuales. La resolución puede dar lugar a compuestos estereoquímicamente puros o mezclas enriquecidas en uno o más isómeros. Los métodos para la separación de los isómeros son ya conocidos (ver Allinger, N.L. y Eliel, E.L. en: "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971) e incluyen métodos físicos, tales como la cromatografía, empleando un adsorbente quiral.

Los isómeros individuales pueden prepararse en forma quiral a partir de los productos previos quirales. Como alternativa, los isómeros individuales pueden separarse químicamente a partir de una mezcla formando sales diastereoméricas con un ácido quiral, por ejemplo los enantiómeros individuales del ácido 10-alcanforsulfónico, ácido canfórico, ácido α -bromocanfórico, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidona-5-carboxílico y similares; sometiendo las sales a cristalización fraccionada y después liberando una de las bases resueltas o las dos, opcionalmente repitiendo el proceso, con el fin de obtener un compuesto libre de los dos o bien ambos sustancialmente libres entre sí; es decir, en una forma que tenga una pureza óptica de >95%. Como alternativa, los racematos pueden unirse mediante enlace covalente a un compuesto quiral (auxiliar) para formar los diastereómeros, que pueden separarse por cromatografía o por cristalización fraccionada, después de lo cual se separa el auxiliar quiral por vía química, obteniéndose los enantiómeros puros.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener grupos funcionales ácidos o básicos. Las sales de adición de ácido idóneas se forma por protonación de un centro básico con un ácido. La desprotonación de un centro ácido con una base forma igualmente una sal. La formación de sales puede conferir un perfil farmacocinético deseable al ingrediente activo, del que carecen las formas no salinas y puede incluso afectar positivamente la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original, se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. En lo referente a las sales idóneas, véase la revisión de Berge y col., en J. Pharm. Sci. 66, 1-19, 1977 y G.S. Paulekuhn y col., J. Med. Chem. 50, 6665, 2007.

Los términos científicos y técnicos que se emplean aquí tienen los significados habitualmente aceptados entre los expertos en química orgánica, ámbito al que pertenece la presente invención, a menos que se indique otra cosa. Se remite a varias metodologías y materiales, ya conocidos por los expertos. Los manuales estándar que describen los principios generales de la farmacología incluyen el Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10^a ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Los materiales de partida y los reactivos empleados para obtener estos compuestos son por lo general productos comerciales, suministrados por proveedores tales como Aldrich Chemical Co. o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia aplicando procedimientos descritos en manuales de referencia. Los materiales, reactivos y similares que se indican en la siguiente descripción y en los ejemplos pueden adquirirse a proveedores comerciales, a menos que se indique otra

cosa. Los procedimientos sintéticos generales se describen en tratados tales como el Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R.C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost e I. Fleming (coordinadores), vol. 1-9, Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky y C. W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A.R. Katritzky y C. W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40, que son manuales que resultarán familiares a los expertos.

En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , m, n y p tienen los significados definidos anteriormente. En todas las demás formas de ejecución presentadas seguidamente, los sustituyentes que pueden estar presentes en cada forma de ejecución y que no se definan explícitamente conservarán la definición más amplia que se indica en el resumen de la invención.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que: R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , ciano, NR^aR^b , carboxilo, (alcoxi C_{1-3})carbonilo, carboxamido, amino-alquilo C_{1-3} , (acilamino C_{1-3})-alquilo C_{1-3} , hidroxialcoxi C_{1-6} ; R^2 se elige entre el grupo formado por: (a) $-[C(R^8)_2]_p-Ar^1$, (b) $-[C(R^8)_2]_p-OAr^1$, (c) $-(CH_2)_mC(=O)X$, (d) $-NR^7C(=O)Ar^4$, (e) -alquilo C_{1-6} , (f) -haloalquilo C_{1-6} , (g) alcoxi C_{1-6} , (h) haloalcoxi C_{1-6} , (i) alquilo C_{1-6} , (j) hidroxialquilo C_{1-6} , (k) hidroxilo, (l) halógeno, (m) hidrógeno, (o) fenoxisulfonilo, (p) $-O(CH_2)_mAr^1$, (q) $-[C(R^8)_2]_p-NR^eR^f$, (r) (alquilenilo $C_{2-4})Ar^1$ y en los que R^8 es hidrógeno, carboxilo, (alcoxi C_{1-3})carbonilo, carboxamido, hidroxialquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} o ciano y p es un número de cero a cuatro; Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, $(CH_2)_nNR^aR^b$, $(CH_2)_nCONR^aR^b$ y $-O(CH_2)_nCONR^aR^b$; R^a y R^b son con independencia en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , sulfamoilo, (alquil C_{1-3})-sulfamoilo, di(alquil C_{1-3})-sulfamoilo, carbamoilo, (alquil C_{1-3})carbamoilo, di(alquil C_{1-3})-carbamoilo o benzoilo, dicho benzoilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo C_{1-6} o (alquil C_{1-3})sulfonilamido; R^e y R^f si (i) se toman con independencia se eligen entre hidrógeno, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{4-7} y fenilo, dichos cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C_{1-3})sulfonilamido, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halógeno o si (ii) se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman una pirrolidina, una piperidina o un anillo azepinilo que está opcionalmente sustituido con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C_{1-3})sulfonilamido, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halógeno; X es OH, alcoxi C_{1-6} , NR^{cR^d} o Ar^3 ; Ar^3 es fenilo, piridinilo o tienilo, cada uno está opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por: (i) halógeno, (ii) hidroxilo, (iii) hidroxialquilo C_{1-3} , (iv) amino, (v) amino-alquilo C_{1-3} , (vi) alquilamino C_{1-3} , (vii) alquilamino C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , (viii) di(alquil C_{1-3})-amino, (ix) di(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} , (x) carboxamido, (xi) alquilsulfonilamido C_{1-6} , (xii) (alquilsulfonilamido C_{1-6})-alquilo C_{1-3} y (xiii) N-(alquil C_{1-3})-alquilsulfonamido C_{1-6} ; R^c y R^d son (i) con independencia de su aparición: (a) hidrógeno, (b) Ar^2 , (c) Ar^2 -alquilo C_{1-6} , (d) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por di(alquil C_{1-3})-amino o hidroxialquilo C_{1-3} , (e) (alquil C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-7} , (f) (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-3} , (g) piridinilo o piridinil-alquilo C_{1-6} , dicho piridinilo está opcionalmente sustituido por amino, alquilamino C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})-amino, alquilsulfonilamido C_{1-6} , sulfamoilo, (alquil C_{1-3})-sulfamoilo, di(alquil C_{1-3})-sulfamoilo, (h) tienilo opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-3} , (i) heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-6} , dicho resto heterociclilo es pirrolidina o piperidina y dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-3} u oxo; (j) (alquil C_{1-3})-imidazol-4-ilo, (k) $(CH_2)_{2-4}NR^gR^h$ o (ii) R^c y R^d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un pirrolidinilo o un piperidinilo, ambos están opcionalmente sustituidos por alquilo C_{1-3} , hidroxilo o hidroxilo-alquilo C_{1-3} ; Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre el grupo formado por (a) alquilo C_{1-3} (b) amino, (c) amino-alquilo C_{1-3} , (d) alquilamino C_{1-3} , (e) (alquilamino C_{1-3})-alquilo C_{1-3} , (f) di(alquil C_{1-3})-amino, (g) (alquilamino C_{1-3})-alquilo C_{1-3} , (h) (alquil C_{1-3})sulfonilamido, (i) (alquilsulfonamido C_{1-3})-alquilo C_{1-3} , (j) N-(alquil C_{1-3})-alquilsulfonamido C_{1-6} y (k) hidroxialquilo C_{1-3} , (l) hidroxilo y (m) $OCH_2CONR^gR^h$; Ar^4 es fenilo o piridinilo, ambos están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por restos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por: (a) amino, (b) alquilsulfonilamido C_{1-6} , (c) sulfamoilo, (d) (alquil C_{1-3})-sulfamoilo, (e) di(alquil C_{1-3})-sulfamoilo, (f) (alquilsulfonilamido C_{1-6})-alquilo C_{1-3} , (g) N-(alquil C_{1-3})-alquilsulfonamido C_{1-6} , (h) halógeno, (i) alquilo C_{1-3} , (j) alcoxi C_{1-3} , (k) acilamino C_{1-6} , (l) hidroxilo, (m) halógeno; (n) $(CH_2)_nCONR^aR^b$ y (o) $-O(CH_2)_nCONR^aR^b$; R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} o halógeno; R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} (i) si se toman con independencia se eligen con independencia entre alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} o fluoralquilo C_{1-2} o (ii) si se toman juntos, R^{4a} y R^{4b} forman un metileno C_{2-4} y R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} o fluoralquilo C_{1-2} ; R^5 es hidrógeno o flúor; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ; m es un número de cero a tres; n con independencia de su aparición es un número de cero a dos; o, sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que: R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , ciano, NR^aR^b , carboxilo, (alcoxi C_{1-3})carbonilo, carboxamido, amino-alquilo C_{1-3} , (acilamino C_{1-3})-alquilo C_{1-3} , hidroxialcoxi C_{1-6} ; R^2 se elige entre el grupo formado por: (a) $-[C(R^8)_2]_p-Ar^1$ (b) $-[C(R^8)_2]_p-OAr^1$, (c) $-(CH_2)_mC(=O)X$, (d) $-NR^7C(=O)Ar^4$, (e) -alquilo C_{1-6} , (f) -haloalquilo C_{1-6} , (g) alcoxi C_{1-6} , (h) haloalcoxi C_{1-6} , (i) alquilo C_{1-6} , (j) hidroxialquilo C_{1-6} , (k) hidroxilo, (l) halógeno, (m) hidrógeno, (o) fenoxisulfonilo, (p) $-O(CH_2)_mAr^1$, (q) $-[C(R^8)_2]_p-NR^eR^f$, (r) (E)- o (Z)- $R^cC=CR^8Ar^1$, en los que R^8 es hidrógeno, carboxilo, (alcoxi C_{1-3})carbonilo, carboxamido, hidroxialquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} o ciano y p es un número de

- cero a cuatro y (s) hidrógeno; Ar¹ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, carboxilo, (acilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, (CH₂)_nNR^aR^b, (CH₂)_nCONR^aR^b, -O(CH₂)_nCONR^aR^b, X²(CH₂)₂₋₆NR⁹R^h, haloalquilo C₁₋₆ o carboxi; R^a y R^b son con independencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, haloalquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilsulfonilo C₁₋₃, (alcoxi C₁₋₆)-alquilsulfonilo C₁₋₆, sulfamoilo, (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, NHSO₂NMe₂, carbamoilo, (alquil C₁₋₃)-carbamoilo, di(alquil C₁₋₃)-carbamoilo o benzoilo, dicho benzoilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo C₁₋₆ o (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido; R^e y R^f si (i) se toman con independencia se eligen entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₄₋₇ y fenilo, dichos cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halógeno o (ii) si se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman una pirrolidina, una piperidina o un anillo azepinilo, opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halógeno; X es OH, alcoxi C₁₋₆, NR^cR^d o Ar³; Ar³ es fenilo, piridinilo o tienilo, cada uno está opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por: (i) halógeno, (ii) hidroxilo, (iii) hidroxialquilo C₁₋₃, (iv) amino, (v) amino-alquilo C₁₋₃, (vi) alquilamino C₁₋₃ (vii) alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, (viii) di(alquil C₁₋₃)-amino, (ix) di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, (x) carboxamido, (xi) alquilsulfonilamido C₁₋₆, (xii) N-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆; R^c y R^d son (i) con independencia de su aparición: (a) hidrógeno, (b) Ar², (c) Ar²-alquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por di(alquil C₁₋₃)-amino o hidroxialquilo C₁₋₃, (e) (alquil C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₇, (f) (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (g) piridinilo o piridinil-alquilo C₁₋₆, dicho piridinilo está opcionalmente sustituido por amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)-amino, alquilsulfonilamido C₁₋₆, sulfamoilo, (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (h) tienilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₃, (i) heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₆, dicho resto heterociclilo es una pirrolidina o piperidina y dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₃ o oxo, (j) (alquil C₁₋₃)-imidazol-4-ilo, o (k) (CH₂)₂₋₄NR⁹R^h; o (ii) R^c y R^d junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo o piperidinilo, ambos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₃, hidroxilo o hidroxilo-alquilo C₁₋₃; Ar² es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre el grupo formado por (a) alquilo C₁₋₃ (b) amino, (c) amino-alquilo C₁₋₃, (d) alquilamino C₁₋₃, (e) (alquilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (f) di(alquil C₁₋₃)-amino, (g) (alquilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (h) (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido, (i) (alquilsulfonamido C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (j) N-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆ y (k) hidroxialquilo C₁₋₃; Ar⁴ es fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por (a) amino, (b) alquilsulfonilamido C₁₋₆, (c) sulfamoilo, (d) (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (e) di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (f) (alquilsulfonilamido C₁₋₆)-alquilo C₁₋₃, (g) N-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (h) halógeno, (i) alquilo C₁₋₃, (j) alcoxi C₁₋₃, (k) acilamino C₁₋₆, (l) hidroxilo, (m) halógeno; (n) (CH₂)_nCONR^aR^b y (o) -O(CH₂)_nCONR^aR^b; R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, halógeno o R³ y R^{4a} juntos son CH₂-O y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidrobenzofurano; R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} (i) si se toman con independencia se eligen con independencia entre alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, fluoralkilo C₁₋₂ e hidroxilo o (ii) si se toman juntos, R^{4a} y R^{4b} son un metileno C₂₋₄ y R^{4c} es alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, halógeno o fluoralkilo C₁₋₂ o (iii) o bien R⁵ o bien R³ y R^{4a} juntos son CH₂-O y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C₁₋₃; R⁵ es hidrógeno, flúor o R⁵ y R^{4a} juntos son CH₂-O y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidrobenzofurano; R⁶ es halógeno, alquilo C₁₋₆ del que uno o dos átomos de carbono no adyacentes pueden haberse reemplazado por oxígeno, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₆; m es un número de cero a tres; n con independencia de su aparición es un número de cero a dos; o, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, NR^aR^b, carboxi, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo, carboxamido, amino-alquilo C₁₋₃, (acilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, hidroxialcoxi C₁₋₆; R² se elige entre el grupo formado por: (a) -[C(R⁸)₂]_p-Ar¹, (b) -[C(R⁸)₂]_p-OAr¹, (c) -(CH₂)_mC(=O)X, (d) -NR⁷C(=O)Ar⁴, (e) -alquilo C₁₋₆, (f) -haloalquilo C₁₋₆, (g) alcoxi C₁₋₆, (h) haloalcoxi C₁₋₆, (i) alquilo C₁₋₆, (j) hidroxialquilo C₁₋₆, (k) hidroxilo, (l) halógeno, (m) hidrógeno, (o) fenoxisulfonilo, (p) -O(CH₂)_mAr¹, (q) -[C(R⁸)₂]_p-NR^eR^f, (r) (E)- o (Z)-R¹⁰C=CR¹⁰Ar¹-, (s) hidrógeno, (t) -C≡CAr¹, en los que R⁸ es hidrógeno, carboxilo, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo, carboxamido, hidroxialquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_nNR⁹R^h o ciano, R¹⁰ con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo, carboxamido, o (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, p es un número de cero a cuatro, r es un número de 1 a 3, y R⁹ y R^h son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o R⁹ y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida; Ar¹ es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por (a) hidroxilo, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) alquilo C₁₋₆, (d) hidroxialquilo C₁₋₁₀ del que uno o dos átomos de carbono pueden haberse reemplazado opcionalmente por oxígeno con la condición de que los átomos reemplazantes no formen un enlace oxígeno-oxígeno, (e) (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, (f) halógeno, (g) ciano, (h) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (i) alquilsulfonilo C₁₋₆, (j) carboxilo, (k) (acilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, (l) (CH₂)_nNR^aR^b, (m) (CH₂)_nCONR^aR^b y (n) -O(CH₂)_nCONR^aR^b; R^a y R^b son (i) con independencia de su aparición (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) haloalquilo C₁₋₃, (d) acilo C₁₋₆, (e) alquilsulfonilo C₁₋₆, (f) haloalquilsulfonilo C₁₋₆, (g) cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, (h) (cicloalquil C₃₋₇)-alquilsulfonilo C₁₋₃, (i) (alcoxi C₁₋₆)-alquilsulfonilo C₁₋₆, (j) (CH₂)₁₋₃NR⁹R^h, (k) SO₂(CH₂)₁₋₆NR⁹R^h, en el que R⁹ y R^h tienen los significados definidos antes, (l) sulfamoilo, (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (m) di(alquil

C₁₋₃)-sulfamoilo, (n) carbamoilo, (o) (alquil C₁₋₃)carbamoilo, (p) di(alquil C₁₋₃)-carbamoilo o (q) benzoilo, dicho benzoilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo C₁₋₆ y (alquil C₁₋₃)sulfonilamido; o (ii) R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman (a) una amina cíclica opcionalmente sustituida, (b) (CH₂)₂₋₃OC(O) o (c) 2-oxo-oxazolidina; R^c y R^f si (i) se toman con independencia se eligen entre (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₃, (c) cicloalquilo C₄₋₇ y (d) fenilo, dichos cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C₁₋₃)sulfonilamido, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o halógeno o (ii) si se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica sustituida con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C₁₋₃)sulfonilamido, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halógeno; X es OH, alcoxi C₁₋₆, NR^cR^d o Ar³; Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por: (a) halógeno, (b) hidroxilo, (c) hidroxialquilo C₁₋₃, (d) amino, (e) amino-alquilo C₁₋₃, (f) alquilamino C₁₋₃ (g) alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, (h) di(alquil C₁₋₃)-amino, (i) di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, (j) carboxamido, (k) alquilsulfonilamido C₁₋₆, (l) (alquilsulfonilamido C₁₋₆)-alquilo C₁₋₃, (m) NR⁷-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (n) alquilo C₁₋₆, (o) (alcoxi C₁₋₆)carbonilo y (p) carboxilo; R^c y R^d son (i) con independencia de su aparición: (a) hidrógeno, (b) Ar², (c) Ar²-alquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por di(alquil C₁₋₃)-amino, alquilsulfonamido C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₃, (e) (alquil C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₇, (f) (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (g) piridinilo o piridinil-alquilo C₁₋₆, dicho piridinilo está opcionalmente sustituido por amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)-amino, alquilsulfonilamido C₁₋₆, sulfamoilo, (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (h) tienilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₃, (i) heterociclilo o heterocicil-alquilo C₁₋₆, dicho resto heterociclilo es pirrolidina o piperidina y dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₃ u oxo; o (ii) R^c y R^d junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo o piperidinilo, ambos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₃, hidroxilo o hidroxil-alquilo C₁₋₃; Ar² es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre el grupo formado por (a) alquilo C₁₋₃ (b) amino, (c) amino-alquilo C₁₋₃, (d) alquilamino C₁₋₃, (e) (alquilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (f) di(alquil C₁₋₃)-amino, (g) (alquilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (h) (alquil C₁₋₃)sulfonilamido, (i) (alquilsulfonamido C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (j) N-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (k) hidroxialquilo C₁₋₃ y (l) hidroxilo; Ar⁴ es fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por (a) amino, (b) alquilamino C₁₋₃, (c) di(alquil C₁₋₃)-amino, (d) haloalquilamino C₁₋₃, (e) alquilsulfonilamido C₁₋₆, (f) sulfamoilo, (g) (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (h) di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (i) (alquilsulfonilamido C₁₋₆)-alquilo C₁₋₃, (j) NR⁷-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (k) halógeno, (l) alquilo C₁₋₃, (m) alcoxi C₁₋₃, (n) acilamino C₁₋₆, (o) hidroxilo, (p) halógeno; (q) (CH₂)_nCONR^aR^b, (r) -O(CH₂)_nCONR^aR^b, (s) -O(CH₂)_nNR¹R¹, en el que R¹ y R¹ son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₃, (t) -NR¹(CH₂)_nOR¹, (u) haloalquilo C₁₋₃, (v) (alcoxi C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₆, (w) cicloalquilamina C₃₋₆; R⁷ con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₆, halógeno o R³ y R^{4a} juntos son CH₂-O y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidrobenzofurano o un indano; R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} (a) si se toman con independencia se eligen con independencia entre (i) alquilo C₁₋₃, (ii) alcoxi C₁₋₂, (iii) fluoralquilo C₁₋₂, (iv) hidroxialquilo C₁₋₃ y (v) hidroxilo o (b) si se toman juntos, (i) R^{4a} y R^{4b} son metileno C₂₋₄ y R^{4c} es alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, halógeno, ciano o fluoralquilo C₁₋₂ o (ii) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman un 3-oxetanilo; R^{4c} es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o (c) bien (i) R⁵ y R^{4a} o bien (ii) R³ y R^{4a} juntos son CH₂-O o (CH₂)₂ y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C₁₋₃; R⁵ es hidrógeno, flúor o R⁵ y R^{4a} juntos son CH₂-O y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidrobenzofurano o un indano; R⁶ es (a) halógeno, (b) alquilo C₁₋₆ del que uno o dos átomos de carbono no adyacentes pueden haberse reemplazado por oxígeno, (c) haloalquilo C₁₋₃, (d) alcoxi C₁₋₃, (e) hidroxialquilo C₁₋₆ del que uno o dos átomos de carbono no adyacentes pueden haberse reemplazado por oxígeno o (f) ciano-alquilo C₁₋₃; R⁹ es hidrógeno, CH₂OH, CH₂OR^{9a}, en el que R^{9a} es (CH₂)_sCO₂H, en el que s es un número de uno a cuatro, C(O)CHR^{9b}NHR^{9c} en el que R^{9b} es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, fenilo o 4-hidroxil-fenilo y R^{9c} es hidrógeno o (alcoxi C₁₋₆)carbonilo; m es un número de cero a tres; y n con independencia de su aparición es un número de cero a dos.

En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, NR^aR^b, carboxilo, (alcoxi C₁₋₃)carbonilo, carboxamido, amino-alquilo C₁₋₃, (acilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, hidroxialcoxi C₁₋₆; R² se elige entre el grupo formado por: (a) -[C(R⁸)₂]_p-Ar¹, (b) -[C(R⁸)₂]_p-OAr¹, (c) -(CH₂)_mC(=O)X, (d) -NR⁷C(=O)Ar⁴, (e) -alquilo C₁₋₆, (f) -haloalquilo C₁₋₆, (g) alcoxi C₁₋₆, (h) haloalcoxi C₁₋₆, (i) alquilo C₁₋₆, (j) hidroxialquilo C₁₋₆, (k) hidroxilo, (l) halógeno, (m) hidrógeno, (o) fenoxilo, (p) -O(CH₂)_mAr¹, (q) -[C(R⁸)₂]_p-NR^eR^f, (r) (E)- o (Z)-R¹⁰C=CR¹⁰Ar¹, (s) hidrógeno, (t) -C≡CAR¹, en el que R⁸ es hidrógeno, carboxilo, (alcoxi C₁₋₃)carbonilo, carboxamido, hidroxialquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_rNR⁹R^h o ciano, R¹⁰ con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano, (alcoxi C₁₋₃)carbonilo, carboxamido o (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, p es un número de cero a cuatro, r es un número de 1 a 3, y R⁹ y R^h son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o R⁹ y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida; Ar¹ es Ar¹ es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o quinolinilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con independencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por (a) hidroxilo, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) alquilo C₁₋₆, (d) hidroxialquilo C₁₋₁₀ del que uno o dos átomos de carbono pueden haberse reemplazado opcionalmente por oxígeno con la condición de que los átomos reemplazantes no formen un enlace oxígeno-oxígeno, (e) (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, (f) halógeno, (g) ciano, (h) (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, (i) alquilsulfonilo C₁₋₆, (j) carboxilo, (k) (acilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, (l) (CH₂)_nNR^aR^b, (m) (CH₂)_nCONR^aR^b y (n) -O(CH₂)_nCONR^aR^b; R^a y R^b son (i) con independencia de su aparición (a)

hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) haloalquilo C₁₋₃, (d) acilo C₁₋₆, (e) alquilsulfonilo C₁₋₆, (f) haloalquilsulfonilo C₁₋₆, (g) cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, (h) (cicloalquil C₃₋₇)-alquilsulfonilo C₁₋₃, (i) (alcoxi C₁₋₆)-alquilsulfonilo C₁₋₆, (j) (CH₂)₁₋₃NR^gR^h, (k) SO₂(CH₂)₁₋₆NR^gR^h, en el que R^g y R^h tienen los significados definidos antes, (l) sulfamoilo, (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (m) di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (n) carbamoilo, (o) (alquil C₁₋₃)-carbamoilo, (p) di(alquil C₁₋₃)-carbamoilo, o (q) benzoilo, dicho benzoilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo C₁₋₆ o (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido; o (ii) R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman (a) una amina cíclica opcionalmente sustituida (b) (CH₂)₂₋₃OC(O) o (c) 2-oxo-oxazolidina; R^e y R^f si (i) se toman con independencia se eligen entre: (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₃, (c) cicloalquilo C₄₋₇ o (d) fenilo, dichos cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halógeno o (ii) si se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica sustituida con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halógeno; X es OH, alcoxi C₁₋₆, NR^cR^d o Ar³; Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por: (a) halógeno, (b) hidroxilo, (c) hidroxialquilo C₁₋₃, (d) amino, (e) amino-alquilo C₁₋₃, (f) alquilamino C₁₋₃ (g) alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, (h) di(alquil C₁₋₃)-amino, (i) di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, (j) carboxamido, (k) alquilsulfonilamido C₁₋₆, (l) (alquilsulfonilamido C₁₋₆)-alquilo C₁₋₃, (m) NR⁷-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (n) alquilo C₁₋₆, (o) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo y (p) carboxilo; R^c y R^d son (i) con independencia de su aparición: (a) hidrógeno, (b) Ar², (c) Ar²-alquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por di(alquil C₁₋₃)-amino, alquilsulfonamido C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₃, (e) (alquil C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₇, (f) (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (g) piridinilo o piridinil-alquilo C₁₋₆, dicho piridinilo está opcionalmente sustituido por amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)-amino, alquilsulfonilamido C₁₋₆, sulfamoilo, (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (h) tienilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₃, (i) heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₆, dicho resto heterociclilo es pirrolidina o piperidina y dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₃ o oxo; o (ii) R^c y R^d junto con el nitrógeno al que están unidos forman pirrolidinilo o piperidinilo, ambos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₃, hidroxilo o hidroxialquilo C₁₋₃; Ar² es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre el grupo formado por: (a) alquilo C₁₋₃, (b) amino, (c) amino-alquilo C₁₋₃, (d) alquilamino C₁₋₃, (e) (alquilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (f) di(alquil C₁₋₃)-amino, (g) (alquilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (h) (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido, (i) (alquilsulfonamido C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (j) N-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (k) hidroxialquilo C₁₋₃ e (l) hidroxilo; Ar⁴ es fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por (a) amino, (b) alquilamino C₁₋₃, (c) di(alquil C₁₋₃)-amino, (d) haloalquilamino C₁₋₃, (e) alquilsulfonilamido C₁₋₆, (f) sulfamoilo, (g) (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (h) di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (i) (alquilsulfonilamido C₁₋₆)-alquilo C₁₋₃, (j) NR⁷-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (k) halógeno, (l) alquilo C₁₋₃, (m) alcoxi C₁₋₃, (n) acilamino C₁₋₆, (o) hidroxilo, (p) halógeno; (q) (CH₂)_nCONR^aR^b, (r) -O(CH₂)_nCONR^aR^b, (s) -O(CH₂)_nNRⁱR^j, en el que Rⁱ y R^j son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₃, (t) -NRⁱ(CH₂)_nOR^j, (u) haloalquilo C₁₋₃, (v) (alcoxi C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₆, (w) cicloalquilamina C₃₋₆; R⁷ con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₆, halógeno o R³ y R^{4a} juntos son CH₂-O y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidrobenzofurano o un indano; R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} (a) si se toman con independencia se eligen con independencia entre (i) alquilo C₁₋₃, (ii) alcoxi C₁₋₂, (iii) fluoralquilo C₁₋₂, (iv) hidroxialquilo C₁₋₃ (v) hidroxilo, (vi) ciano y (vii) halógeno o (b) si se toman juntos, (i) R^{4a} y R^{4b} son metileno C₂₋₄ y R^{4c} es alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, halógeno, ciano o fluoralquilo C₁₋₂ o (ii) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman un 3-oxetanilo; R^{4c} es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o (c) o bien (i) R⁵ y R^{4a} o bien (ii) R³ y R^{4a} juntos son CH₂-O o (CH₂)₂ y junto con los átomos con los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C₁₋₃ o (d) R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} junto con el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoretilo; R⁵ es hidrógeno, flúor o R⁵ y R^{4a} juntos son CH₂-O y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidrobenzofurano o un indano; R⁶ es (a) halógeno, (b) alquilo C₁₋₆ del que uno o dos átomos de carbono no adyacentes pueden haberse reemplazado por oxígeno, (c) haloalquilo C₁₋₃, (d) alcoxi C₁₋₃, (e) carboxilo, (f) hidroxialquilo C₁₋₆, del que uno o dos átomos de carbono no adyacentes pueden haberse reemplazado por oxígeno, o (f) ciano-alquilo C₁₋₃; R⁹ es hidrógeno, CH₂OH, CHMeOH, CH₂OR^{9a} o CHMeOR^{9a} en los que R^{9a} es (a) CO(CH₂)_sCO₂H en el que s es un número de uno a cuatro, (b) C(O)CHR^{9b}NHR^{9c} en el que R^{9b} es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, fenilo o 4-hidroxi-fenilo y R^{9c} es hidrógeno o (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo o R^{9b} y R^{9c} juntos son (CH₂)₃; (c) P(O)(OH)₂; m es un número de cero a tres y n con independencia de su aparición es un número de cero a dos. Esta forma de ejecución incluye además a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos presentes.

En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, ciano, NR^aR^b, carboxilo, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo, carboxamido, hidroxialcoxi C₁₋₆; R² se elige entre el grupo formado por: (a) -[C(R⁸)₂]_p-Ar¹, (b) -[C(R⁸)₂]_p-OAr¹, (c) -(CH₂)_mC(=O)X, (d) -NR⁷C(=O)Ar⁴, (e) -alquilo C₁₋₆, (f) alcoxi C₁₋₆, (g) hidroxialquilo C₁₋₆; (h) hidroxilo, (i) halógeno, (j) hidrógeno, (k) fenoxilo, (l) -O(CH₂)_mAr¹, (m) -[C(R⁸)₂]_p-NR^eR^f, (n) (E)- o (Z)-R¹⁰C=CR¹⁰Ar¹, (o) -C≡CAr¹, en el que R⁸ es hidrógeno, hidroxialquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_nNR^gR^h o ciano, R¹⁰ con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano, (alcoxi C₁₋₃)-carbonilo o carboxamido, p es el número cero o el uno, r es el número 1; Ar¹ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, opcionalmente sustituidos con independencia por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por: (a) alcoxi C₁₋₆, (b) alquilo C₁₋₆, (c) hidroxialquilo C₁₋₁₀, del que uno o dos átomos de carbono pueden haberse reemplazado opcionalmente por oxígeno con la condición de que los átomos reemplazantes no formen un enlace oxígeno-oxígeno, (d) (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, (e) halógeno, (f) ciano, (g) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (h)

alquilsulfonilo C₁₋₆, (i) X¹(CH₂)₁₋₆CO₂H, (j) (acilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, (k) (CH₂)_nNR^aR^b, (l) (CH₂)_nCONR^aR^b, (m) haloalquilo C₁₋₆ o (n) carboxilo; R^a y R^b son (i) con independencia de su aparición (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) acilo C₁₋₆, (d) alquilsulfonilo C₁₋₆, (e) haloalquilsulfonilo C₁₋₆, (f) cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, (g) (cicloalquil C₃₋₇)-alquilsulfonilo C₁₋₃, (h) (alcoxi C₁₋₆)-alquilsulfonilo C₁₋₆, (i) (CH₂)₁₋₃NR^gR^h, (j) SO₂(CH₂)₁₋₆NR^gR^h, en el que R^g y R^h tienen los significados definidos antes, (k) (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (l) (alquil C₁₋₃)-carbamoilo, o (ii) R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman (a) una amina cíclica opcionalmente sustituida o (b) 2-oxo-oxazolidina; R^e y R^f si (i) se toman con independencia se eligen entre (a) hidrógeno, (b) cicloalquilo C₄₋₇, (c) (cicloalquil C₃₋₇)-carbonilo, dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido por (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido; o (ii) si se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica sustituida por (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido; X es OH, NR^cR^d o Ar³; Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por: (a) halógeno, (b) hidroxilo, (c) amino, (d) amino-alquilo C₁₋₃, (e) carboxamido, (f) alquilsulfonilamido C₁₋₆; (g) (alquilsulfonilamido C₁₋₆)-alquilo C₁₋₃; R^c y R^d son (i) con independencia de su aparición: (a) hidrógeno, (b) Ar², (c) Ar²-alquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por di(alquil C₁₋₃)-amino, alquilsulfonamido C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₃, (e) (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (f) piridinil-alquilo C₁₋₆, (g) heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₆, dicho resto heterociclilo es pirrolidina o piperidina y dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₃ u oxo, (h) (alquil C₁₋₃)-imidazol-4-ilo o (i) (CH₂)₂₋₄NR^gR^h; o (ii) R^c y R^d junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo opcionalmente sustituido por hidroxil-alquilo C₁₋₃; Ar² es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos restos elegidos con independencia entre el grupo formado por: (a) alquilo C₁₋₃, (b) di(alquil C₁₋₃)-amino, (c) OCH₂CONR^gR^h, (d) (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido, (e) (alquilsulfonamido C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (f) hidroxialquilo C₁₋₃, y (g) hidroxilo; Ar⁴ es fenilo, piridinilo o piridazinilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o dos restos elegidos con independencia en cada aparición entre el grupo formado por (a) amino, (b) haloalquilamino C₁₋₃, (c) alquilsulfonilamido C₁₋₆, (d) halógeno, (e) alquilo C₁₋₃, (f) alcoxi C₁₋₃, (g) acilamino C₁₋₆, (h) hidroxilo, (i) -(CH₂)_nNRⁱR^j en el que Rⁱ y R^j son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₃, (j) -NRⁱ(CH₂)_nOR^j en el que Rⁱ y R^j son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₃, (k) haloalquilo C₁₋₃, (l) (alcoxi C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₆, (m) cicloalquilamina C₃₋₆; R³ es hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₆ o halógeno; R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} (a) si se toman con independencia se eligen con independencia entre (i) alquilo C₁₋₃, (ii) alcoxi C₁₋₂, (iii) fluoralquilo C₁₋₂, (iv) hidroxialquilo C₁₋₃ y (v) hidroxilo, o (b) si se toman juntos, (i) R^{4a} y R^{4b} son metileno C₂₋₄ y R^{4c} es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, hidroxialquilo C₁₋₃, halógeno, ciano o fluoralquilo C₁₋₂ o (ii) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman 3-oxetanol; R^{4c} es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o (c) o bien (i) R⁵ y R^{4a} o bien (ii) R³ y R^{4a} juntos son CH₂-O o (CH₂)₂ y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C₁₋₃ o (d) R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} junto con el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo; R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o R⁵ y R^{4a} juntos son CH₂-O y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidrobenzofurano o un indano; R⁶ es (a) halógeno, (b) alquilo C₁₋₆ del que uno o dos átomos de carbono no adyacentes pueden haberse reemplazado por oxígeno, (c) haloalquilo C₁₋₃, (d) alcoxi C₁₋₃, (e) X¹-hidroxialquilo C₂₋₆ del que uno o dos átomos de carbono no adyacentes pueden haberse reemplazado por oxígeno, (f) ciano-alquilo C₁₋₃, (g) X¹(CH₂)₁₋₆CO₂H o (h) X¹-(CH₂)₂₋₆NR^gR^h; R⁹ es hidrógeno o CH₂OR^{9a}, en el que R^{9a} es (a) CO(CH₂)_sCO₂H, en el que s es el número dos, (b) C(O)CHR^{9b}NHR^{9c}, en el que R^{9b} es hidrógeno o isopropilo, y R^{9c} es hidrógeno o R^{9b} y R^{9c} juntos son (c) -P(O)(OH)₂; X¹ es un enlace; R^g y R^h son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o R^g y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida; R⁷ con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; m es el número cero; n con independencia de su aparición es el número cero, uno o dos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R² es -[C(R⁸)₂]_p-Ar¹, Ar¹ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; p es el número 2; R³ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆; R⁹ es hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R² es -[C(R⁸)₂]_p-Ar¹, Ar¹ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; p es el número 2; R³ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆; R⁸ y R⁹ son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno o hidroxilo, R² es -[C(R⁸)₂]_p-Ar¹, Ar¹ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; p es el número 2; R³ es hidrógeno o metoxi; R⁶ es halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; R⁵, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno o hidroxilo, R² es -[C(R⁸)₂]_p-Ar¹, Ar¹ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; p es el número 2; R³ es hidrógeno o metoxi; R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} son metilo; R⁵ es hidrógeno; R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆; R⁵, R⁸ y R⁹ son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno o hidroxilo, R⁵, R⁸ y R⁹ son hidrógeno, R² es -[C(R⁸)₂]_p-Ar¹, Ar¹ es fenilo o piridinilo sustituido por lo menos por (CH₂)_nNR^aR^b, n es el número cero o uno, R^a es hidrógeno y R^b es alquilsulfonilo C₁₋₆, haloalquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilsulfonilo C₁₋₃ o (alcoxi C₁₋₆)-alquilsulfonilo C₁₋₆; p es el número 2, R³ es hidrógeno o metoxi, R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} son metilo, R⁶ es halógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente. Para evitar cualquier ambigüedad, la frase "sustituido por lo menos

por $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^{b^n}$ se emplea aquí para indicar compuestos en los que el anillo arilo o heteroarilo está sustituido por una amina ($n = 0$) o por un resto aminoalquilo ($n > 0$). Otras posiciones no sustituidas del anillo arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidas por otros grupos dentro del alcance definido en las reivindicaciones.

5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno o hidroxilo, R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno, R^2 es $-\text{C}(\text{R}^8)_2\text{p}-\text{Ar}^1$, Ar^1 es 4-metanosulfonilamino-fenilo opcionalmente sustituido, 5-metanosulfonilamino-piridin-2-ilo o 2-metanosulfonilamino-piridin-5-ilo; p es el número 2, R^3 es hidrógeno o metoxi, R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son metilo, R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

10 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno o hidroxilo, R^2 es $-\text{C}(\text{R}^8)_2\text{p}-\text{Ar}^1$, Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; p es el número 2; R^3 es hidrógeno o metoxi; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno; (a) R^{4a} y R^{4b} son alquilo C_{1-3} y R^{4c} se elige entre (i) alcoxi C_{1-2} , (ii) fluoralquilo C_{1-2} , (iii) hidroxialquilo C_{1-3} e (iv) hidroxilo o (b) R^{4a} y R^{4b} tomados juntos son metileno C_{2-4} y R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, ciano o fluoralquilo C_{1-2} o (c) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman 3-oxetanilo y R^{4c} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o (c) o bien (i) R^5 y R^{4a} o bien (ii) R^3 y R^{4a} juntos son $\text{CH}_2\text{-O}$ o $(\text{CH}_2)_2$ y con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C_{1-3} , R^8 y R^9 es hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

20 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno o hidroxilo, R^2 es $-\text{C}(\text{R}^8)_2\text{p}-\text{Ar}^1$, Ar^1 es fenilo o piridinilo sustituido por lo menos con $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$ en el que n es el número cero o uno, R^a es hidrógeno y R^b es alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} ; p es el número 2; R^3 es hidrógeno o metoxi; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno; (a) R^{4a} y R^{4b} son alquilo C_{1-3} y R^{4c} se elige entre (i) alcoxi C_{1-2} , (ii) fluoralquilo C_{1-2} , (iii) hidroxialquilo C_{1-3} o (iv) hidroxilo o (b) R^{4a} y R^{4b} tomados juntos son metileno C_{2-4} y R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, ciano o fluoralquilo C_{1-2} o (c) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman 3-oxetanilo y R^{4c} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o (c) o bien (i) R^5 y R^{4a} o bien (ii) R^3 y R^{4a} juntos son $\text{CH}_2\text{-O}$ o $(\text{CH}_2)_2$ y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C_{1-3} , R^8 y R^9 es hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

25 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es hidrógeno o hidroxilo, R^2 es $-\text{C}(\text{R}^8)_2\text{p}-\text{Ar}^1$, Ar^1 es 4-metanosulfonilamino-fenilo opcionalmente sustituido, 5-metanosulfonilamino-piridin-2-ilo o 2-metanosulfonilamino-piridin-5-ilo; p es el número 2; R^3 es hidrógeno o metoxi; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno; (a) R^{4a} y R^{4b} son alquilo C_{1-3} y R^{4c} se elige entre (i) alcoxi C_{1-2} , (ii) fluoralquilo C_{1-2} , (iii) hidroxialquilo C_{1-3} e (iv) hidroxilo o (b) R^{4a} y R^{4b} tomados juntos son metileno C_{2-4} y R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, ciano o fluoralquilo C_{1-2} o (c) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman un 3-oxetanilo y R^{4c} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o (c) o bien (i) R^5 y R^{4a} o bien (ii) R^3 y R^{4a} juntos son $\text{CH}_2\text{-O}$ o $(\text{CH}_2)_2$ y con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C_{1-3} , R^8 y R^9 son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

40 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es $-\text{C}(\text{R}^8)_2\text{p}-\text{Ar}^1$, Ar^1 es naftilo o quinolinilo sustituido por lo menos por $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, en el que n es el número cero o uno, R^a es hidrógeno y R^b es alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} ; p es el número 0; R^3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6} , y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $\text{R}^{10}\text{C}=\text{CR}^{10}\text{Ar}^1$; Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; p es el número 2; R^3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6} ; R^9 es hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

45 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $\text{R}^{10}\text{C}=\text{CR}^{10}\text{Ar}^1$; Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; R^{10} es hidrógeno; R^3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6} ; R^9 es hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

50 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $\text{R}^{10}\text{C}=\text{CR}^{10}\text{Ar}^1$; Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; R^{10} es hidrógeno; R^3 es hidrógeno o metoxi; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^1 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

55 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $\text{R}^{10}\text{C}=\text{CR}^{10}\text{Ar}^1$; Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; R^{10} es hidrógeno; R^3 es hidrógeno o metoxi; R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son metilo; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^1 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $\text{R}^{10}\text{C}=\text{CR}^{10}\text{Ar}^1$; Ar^1 es fenilo o piridinilo sustituido por lo menos por $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, n es el número cero o uno, R^a

es hidrógeno y R^b es alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} ; R^3 es hidrógeno o metoxi, R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son metilo, R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^1 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $R^{10}C=CR^{10}Ar^1$; Ar^1 es 4-metanosulfonilamino-fenilo opcionalmente sustituido, 5-metanosulfonilamino-piridin-2-ilo o 2-metanosulfonilamino-piridin-5-ilo; R^3 es hidrógeno o metoxi, R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son metilo, R^6 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^1 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

10 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $R^{10}C=CR^{10}Ar^1$; Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; R^{10} es hidrógeno; R^3 es hidrógeno o metoxi; (a) R^{4a} y R^{4b} son alquilo C_{1-3} y R^{4c} se elige entre (i) alcoxi C_{1-2} , (ii) fluoralquilo C_{1-2} , (iii) hidroxialquilo C_{1-3} o (iv) hidroxilo o (b) R^{4a} y R^{4b} tomados juntos son metileno C_{2-4} y R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, ciano o fluoralquilo C_{1-2} o (c) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman un 3-oxetanol y R^{4c} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o (c) o bien (i) R^5 y R^{4a} o bien (ii) R^3 y R^{4a} juntos son CH_2-O o $(CH_2)_2$ y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C_{1-3} ; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^1 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $R^{10}C=CR^{10}Ar^1$; Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; R^{10} es hidrógeno; R^3 es hidrógeno o metoxi; R^{4a} y R^{4b} tomados juntos son metileno C_{2-4} y R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, ciano o fluoralquilo C_{1-2} ; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^1 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $R^{10}C=CR^{10}Ar^1$; Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; R^{10} es hidrógeno; R^3 es hidrógeno o metoxi; R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman un 3-oxetanol y R^{4c} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^1 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $R^{10}C=CR^{10}Ar^1$; Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; R^{10} es hidrógeno; R^3 es hidrógeno o metoxi; o bien (i) R^5 y R^{4a} o bien (ii) R^3 y R^{4a} juntos son CH_2-O o $(CH_2)_2$ y con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C_{1-3} ; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^1 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $R^{10}C=CR^{10}Ar^1$; Ar^1 es fenilo o piridinilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^aR^b$, en el que n es el número cero o uno, R^a es hidrógeno y R^b es alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} ; R^{10} es hidrógeno; R^3 es hidrógeno o metoxi; (a) R^{4a} y R^{4b} son alquilo C_{1-3} y R^{4c} se elige entre (i) alcoxi C_{1-2} , (ii) fluoralquilo C_{1-2} , (iii) hidroxialquilo C_{1-3} y (iv) hidroxilo o (b) R^{4a} y R^{4b} tomados juntos son metileno C_{2-4} y R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, ciano o fluoralquilo C_{1-2} o (c) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman un 3-oxetanol y R^{4c} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o (c) o bien (i) R^5 y R^{4a} o bien (ii) R^3 y R^{4a} juntos son CH_2-O o $(CH_2)_2$ y con átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C_{1-3} ; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^1 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $R^{10}C=CR^{10}Ar^1$; Ar^1 es 4-metanosulfonilamino-fenilo opcionalmente sustituido, 5-metanosulfonilamino-piridin-2-ilo o 2-metanosulfonilamino-piridin-5-ilo; R^{10} es hidrógeno; R^3 es hidrógeno o metoxi; (a) R^{4a} y R^{4b} son alquilo C_{1-3} y R^{4c} se elige entre (i) alcoxi C_{1-2} , (ii) fluoralquilo C_{1-2} , (iii) hidroxialquilo C_{1-3} e (iv) hidroxilo o (b) R^{4a} y R^{4b} tomados juntos son metileno C_{2-4} y R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, ciano o fluoralquilo C_{1-2} o (c) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman un 3-oxetanol y R^{4c} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o (c) o bien (i) R^5 y R^{4a} o bien (ii) R^3 y R^{4a} juntos son CH_2-O o $(CH_2)_2$ y con átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C_{1-3} ; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^1 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $R^{10}C=CR^{10}Ar^1$; Ar^1 es 4-metanosulfonilamino-fenilo opcionalmente sustituido, 5-metanosulfonilamino-piridin-2-ilo o 2-metanosulfonilamino-piridin-5-ilo; R^{10} es hidrógeno; R^3 es hidrógeno o metoxi; o bien (i) R^5 y R^{4a} o bien (ii) R^3 y R^{4a} juntos son CH_2-O o $(CH_2)_2$ y con átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C_{1-3} ; R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ; R^1 , R^5 , R^8 y R^9 son hidrógeno, y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es (E) $R^{10}C=CR^{10}Ar^1$; Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo; p es el número 2; R^3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6} ; y R^9 es CH_2OH , CH_2OR^{9a} , en el que R^{9a} es $(CH_2)_sCO_2H$, en el que s es un número de uno a cuatro, $C(O)CHR^{9b}NHR^{9c}$, en el que R^{9b} es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, fenilo o 4-hidroxi-fenilo y R^{9c} es hidrógeno o (alcoxi C_{1-6})carbonilo y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es $-NR^7C(=O)Ar^4$ y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es $-NR^7C(=O)Ar^4$, R^1 y R^5 son hidrógeno, R^3 es alcoxi C_{1-6} y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es $-NR^7C(=O)Ar^4$, Ar^4 es fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre alquilo C_{1-3} , halógeno, $(CH_2)_nNR^aR^b$ y $(CH_2)_nCO_2NR^aR^b$, n es el número cero, uno o dos, R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} ; R^1 y R^5 son hidrógeno, R^3 es alcoxi C_{1-6} y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es $-NR^7C(=O)Ar^4$, Ar^4 es fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre alquilo C_{1-3} , halógeno, $(CH_2)_nNR^aR^b$ y $(CH_2)_nCO_2NR^aR^b$, n es el número cero, uno o dos, R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} ; R^1 y R^5 son hidrógeno; R^3 es alcoxi C_{1-6} , R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son metilo y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es $-NR^7C(=O)Ar^4$, Ar^4 es fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre alquilo C_{1-3} , halógeno, $(CH_2)_nNR^aR^b$ y $(CH_2)_nCO_2NR^aR^b$, n es el número cero, uno o dos, R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} ; R^1 y R^5 son hidrógeno; R^3 es alcoxi C_{1-6} y (a) R^{4a} y R^{4b} son alquilo C_{1-3} y R^{4c} se elige entre (i) alcoxi C_{1-2} , (ii) fluralquilo C_{1-2} , (iii) hidroxialquilo C_{1-3} e (iv) hidroxilo o (b) R^{4a} y R^{4b} tomados juntos son metileno C_{2-4} y R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, ciano o fluralquilo C_{1-2} o (c) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman un 3-oxetanol y R^{4c} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o (c) o bien (i) R^5 y R^{4a} o bien (ii) R^3 y R^{4a} juntos son CH_2-O o $(CH_2)_2$ y con átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano, R^{4b} y R^{4c} son alquilo C_{1-3} y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es $-NR^7C(=O)Ar^4$, Ar^4 es fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre alquilo C_{1-3} , halógeno, $(CH_2)_nNR^aR^b$ y $(CH_2)_nCO_2NR^aR^b$, n es el número cero, uno o dos, R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} ; R^1 y R^5 son hidrógeno; R^3 es alcoxi C_{1-6} ; R^{4a} y R^{4b} tomados juntos son metileno C_{2-4} y R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, ciano o fluralquilo C_{1-2} y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es $-NR^7C(=O)Ar^4$, Ar^4 es fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre alquilo C_{1-3} , halógeno, $(CH_2)_nNR^aR^b$ y $(CH_2)_nCO_2NR^aR^b$, n es el número cero, uno o dos, R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} ; R^1 y R^5 son hidrógeno; R^3 es alcoxi C_{1-6} R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman 3-oxetanol y R^{4c} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución más de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es $-NR^7C(=O)Ar^4$, Ar^4 es fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre alquilo C_{1-3} , halógeno, $(CH_2)_nNR^aR^b$ y $(CH_2)_nCO_2NR^aR^b$, n es el número cero, uno o dos, R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} ; R^1 y R^5 son hidrógeno; R^3 es alcoxi C_{1-6} y o bien (i) R^5 y R^{4a} o bien (ii) R^3 y R^{4a} juntos son CH_2-O o $(CH_2)_2$ y con átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano, R^{4b} y R^{4c} son alquilo C_{1-3} y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es $-NR^7C(=O)Ar^4$, Ar^4 es piridinilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre alquilo C_{1-3} , halógeno, $(CH_2)_nNR^aR^b$ y $(CH_2)_nCO_2NR^aR^b$, n es el número cero, uno o dos, R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-

alquilsulfonilo C₁₋₃ o (alcoxi C₁₋₆)-alquilsulfonilo C₁₋₆; R¹ y R⁵ son hidrógeno, R³ es alcoxi C₁₋₆ y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

5 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ y R⁵ son hidrógeno, R³ es alcoxi C₁₋₆, R² es $-(CH_2)_mC(=O)X$, m es el número cero, X es NR^cR^d, R^c es hidrógeno y R^d es Ar², dicho Ar² es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, halógeno, (CH₂)_nNR^aR^b y en el que n es el número uno o dos, R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ y R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, acilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, haloalquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilsulfonilo C₁₋₃ o (alcoxi C₁₋₆)-alquilsulfonilo C₁₋₆ y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

10 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R² es $-(CH_2)_mC(=O)X$, m es el número cero, X es NR^cR^d, R^c es hidrógeno y R^d es Ar², dicho Ar² es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, halógeno, (CH₂)_nNR^aR^b y en el que n es el número uno o dos, R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, acilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, haloalquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilsulfonilo C₁₋₃ o (alcoxi C₁₋₆)-alquilsulfonilo C₁₋₆, R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} son metilo y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

20 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R² es $-(CH_2)_mC(=O)X$, m es el número cero, X es NR^cR^d, R^c es hidrógeno y R^d es Ar², dicho Ar² es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, halógeno, (CH₂)_nNR^aR^b y en el que n es el número uno o dos, R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, acilo C₁₋₃, alquilsulfonilo C₁₋₃, haloalquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilsulfonilo C₁₋₃ o (alcoxi C₁₋₆)-alquilsulfonilo C₁₋₆, y (a) R^{4a} y R^{4b} son alquilo C₁₋₃ y R^{4c} se elige entre (i) alcoxi C₁₋₂, (ii) fluoralquilo C₁₋₂, (iii) hidroxialquilo C₁₋₃ e (iv) hidroxilo o (b) R^{4a} y R^{4b} tomados juntos son metileno C₂₋₄ y R^{4c} es alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, halógeno, ciano o fluoralquilo C₁₋₂ o (c) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman un 3-oxetanol y R^{4c} es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, o (c) o bien (i) R⁵ y R^{4a} o bien (ii) R³ y R^{4a} juntos son CH₂-O o (CH₂)₂ y con átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano, R^{4b} y R^{4c} son

alquilo C₁₋₃ y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R² es $-[C(R^8)_2]_p-NR^eR^f$ y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

30 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R² es $-[C(R^8)_2]_p-NR^eR^f$, R³ es hidrógeno y p es el número uno o dos y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

35 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R² es $-[C(R^8)_2]_p-NR^eR^f$, R³ es hidrógeno, p es el número uno o dos y R^e y R^f junto con el nitrógeno al que están unidos forman una pirrolidina, una piperidina o un anillo azepínico opcionalmente sustituido con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C₁₋₃)sulfonilamido, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o halógeno, y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

40 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} junto con el carbono al que están unidos forman un trifluorometilo o 2,2,2-trifluoretilo y R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m, n y p tienen los significados definidos anteriormente. Dichos compuestos pueden obtenerse a partir de la 2,6-dibromo-4-trifluorometil-anilina (CASRN 72678-19-4) o de la 4-(2,2,2-trifluoretil)-anilina (CASRN 131395-17-0) aplicando la metodología aquí descrita.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I elegido entre los compuestos de I-1 a I-293 o de II-1 a II-9 de la tabla I.

45 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I elegido entre los compuestos I-126, de I-137 a I-175, de I-180 a I-184, de I-186 a I-188, de I-200 a I-211, I-213, de I-219 a I-246, de I-248 a I-250, de I-261 a I-275, de I-288 a I-292, de II-1 a II-3 y II-5 – II-8 de la tabla I.

50 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m, n y p tienen los significados definidos anteriormente, como agente antivírico para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

55 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, m, n y p tienen los significados definidos anteriormente, en combinación por lo menos un modulador del sistema inmune y/o por lo menos un agente antivírico que inhiba la replicación del HCV como agente antivírico para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , m, n y p tienen los significados definidos anteriormente, en combinación con por lo menos un modulador del sistema inmune elegido entre el grupo formado por un interferón, una interleucina, un factor de necrosis tumoral y un factor estimulante de colonias como agente antivírico para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , m, n y p tienen los significados definidos anteriormente, en combinación con por lo menos un modulador del sistema inmune elegido entre el grupo formado por un interferón, o un interferón derivatizado químicamente como agente antivírico para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , m, n y p tienen los significados definidos anteriormente, en combinación con por lo menos un agente antivírico elegido entre el grupo formado por un inhibidor de la proteasa del HCV, otro inhibidor de la polimerasa del HCV, un inhibidor de la helicasa del HCV, un inhibidor de la primasa del HCV y un inhibidor de la fusión del HCV, como agente antivírico para el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , m, n y p tienen los significados definidos anteriormente, mezclada con por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo" indica un resto hidrocarburo saturado, monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, "alquilo C_{1-10} " indica un resto alquilo formado por 1 - 10 carbonos. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

Cuando el término "alquilo" se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto indica que un resto alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se menciona específicamente. Así, p.ej., "fenilalquilo" indica un resto $R'R$ -, en el que R' es un resto fenilo y R es un resto alquileo, que se define en esta descripción, dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo se halla en el resto alquileo. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de modo similar, excepto que R' es un resto arilo. Los términos "(het)arilalquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan de modo similar, excepto que R' es opcionalmente un resto arilo o a heteroarilo. El término "piridinil-alquilo C_{1-6} " indica un resto en el que R' es piridinilo y R es alquileo.

Tal como se emplea aquí, el término "alquileo" indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., $(CH_2)_n$) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., $-CHMe-$ o $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a menos que se indique otra cosa. "Alquileo C_{0-4} " indica un resto hidrocarburo saturado divalente, lineal o ramificado que contiene 1-4 átomos de carbono, o en el caso C_0 indica que se omite el resto alquileo. " $(CH_2)_{0-4}$ " indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal que contiene 1-4 átomos de carbono, o en el caso C_0 indica que se omite el resto alquileo. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un resto alquileo no estarán unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileo incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

El término "arilo" se emplea aquí para indicar un resto fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más restos elegidos con independencia entre hidroxilo, tio, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonil-amino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Como alternativa, dos átomos adyacentes del anillo arilo pueden sustituirse por un resto metilenodioxi o etilenodioxi. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, indanilo, antraquinolilo, tetrahidronaftilo, 3,4-metilenodioxi-fenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo y similares. La frase "sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^aR^b$ " en relación con cualquier resto indica que el resto está sustituido por $(CH_2)_nNR^aR^b$ pero que también están permitidos sustituyentes adicionales, si hubiera sitios libres para ellos en dicho resto después de haber insertado en él el grupo $(CH_2)_nNR^aR^b$.

El término "alquileo C_{2-6} " se emplea aquí para indicar un resto alquileo C_{2-6} lineal o ramificado, aquí definido, en el que por lo menos un par de carbonos adyacentes está unido por un doble enlace. Por ejemplo, etileno indica $-CH=CH-$, propileno indica $-CH_2CH=CH-$ o $-CMe=CH-$.

El término "cicloalquilo" se emplea aquí para indicar un anillo carbocíclico saturado, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, p.ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "Cicloalquilo C_{3-7} " se emplea aquí para indicar un cicloalquilo compuesto por 3 - 7 átomos de carbono en el anillo carbocíclico.

- 5 El término "cicloalquilalquilo" se emplea aquí para indicar un resto R'R"-, en el que R' es un resto cicloalquilo aquí definido y R" es un resto alquileo aquí definido, dando por supuesto que el punto de unión del resto cicloalquilalquilo se halla en el resto alquileo. Ejemplos de restos cicloalquilalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentilmetilo. "(Cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₃" indica un resto R'R", en el que R' es cicloalquilo C₃₋₇ y R" es alquileo C₁₋₃ ya definidos.
- 10 El término "haloalquilo" se emplea aquí para indicar un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno. Los ejemplos son 1-fluormetilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, difluormetilo, trifluormetilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoretilo.
- 15 Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi" indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. Tal como se emplea aquí, "alcoxi inferior" indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es "alquilo inferior" ya definido anteriormente. Tal como se emplea aquí, "alcoxi C₁₋₁₀" indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es alquilo C₁₋₁₀.
- Los términos "alcoxycarbonilo" y "ariloxycarbonilo" se emplean para indicar un resto de la fórmula -C(=O)OR, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente, y alquilo y arilo tienen los significados ya definidos. Por ejemplo, alcoxycarbonilo C₁ indica un resto -C(=O)Me.
- 20 El término "haloalcoxi" se emplea para indicar un resto -OR, en el que R es haloalquilo, definido aquí. El término "haloalquiltio" se emplea para indicar un resto -SR, en el que R es haloalquilo, ya definido.
- Tal como se emplea aquí, los términos "hidroxialquilo" y "alcoxialquilo" indican un resto alquilo, ya definido antes, en el que de uno a tres átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono se ha/han reemplazado por grupos hidroxilo y alcoxi, respectivamente. Un resto (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆ indica un resto alquilo C₁₋₆ en el que de 1 a 3 átomos de hidrógeno se han reemplazado por grupos alcoxi C₁₋₃ y el punto de unión del alcoxi está en el átomo de oxígeno.
- 25 El término "fluoralquilo C₁₋₆" se emplea aquí para indicar un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido antes, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por flúor.
- El término "halógeno" o "halo" se emplea aquí para indicar flúor, cloro, bromo o yodo.
- 30 El término "acilo" se emplea aquí para indicar a grupo de fórmula -C(=O)R, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, ya definido antes. El término "alquilcarbonilo" se emplea aquí para indicar a grupo de fórmula C(=O)R en la que R es alquilo ya definido antes. El término acilo C₁₋₆ indica un resto -C(=O)R que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo acilo C₁ es el resto formilo, en el que R = H y un resto acilo C₆ indica un resto hexanoilo, si la cadena alquilo es lineal. El término "arilcarbonilo" se emplea para indicar un resto de la fórmula C(=O)R, en la que R es un resto arilo; el término "benzoilo" se emplea para indicar un resto "arilcarbonilo" en el que R es fenilo.
- 35 Los términos "amino", "alquilamino" y "dialquilamino" se emplean aquí para indicar los restos -NH₂, -NHR y -NR₂ respectivamente y en los que R es alquilo ya definido antes. Los dos grupos alquilo unidos a un nitrógeno en un resto dialquilo pueden ser iguales o diferentes. Los términos "aminoalquilo", "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" se emplean aquí para indicar restos NH₂(alquileo)-, RHN(alquileo)- y R₂N(alquileo)-, respectivamente, en los que R es alquilo, y tanto el alquileo como el alquilo tienen los significados ya definidos.
- 40 "Alquilamino C₁₋₁₀" se emplea aquí para indicar un resto aminoalquilo, en el que alquilo es un alquilo C₁₋₁₀. "(Alquil C₁₋₁₀)-amino-alquilo C₂₋₆" se emplea para indicar un resto (alquil C₁₋₁₀)-amino(alquileo)₂₋₆, en el que alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ y el alquileo es (CH₂)₂₋₆. Si el resto alquileo tiene tres o más átomos de carbono, el alquileo puede ser lineal, p.ej. -(CH₂)₄- o ramificado, p.ej., -(CMe₂CH₂)-. El término "fenilamino" se emplea aquí para indicar un resto -NHPh, en el que Ph indica un grupo fenilo opcionalmente sustituido.
- 45 El término "(acilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃" se emplea aquí para indicar un resto -(CH₂)₁₋₃NHC(=O)R, en el que R es hidrógeno, metilo o etilo.
- Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo" se emplean aquí para indicar a grupo de fórmula -S(=O)₂R, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados ya definidos. El término (alquil C₁₋₃)-sulfonilamido se emplea para indicar un resto RSO₂NH-, en el que R es un resto alquilo C₁₋₃ ya definido antes.
- 50 El término "sulfamoilo" se emplea aquí para indicar el resto -S(O)₂NH₂. Los términos "N-alquilsulfamoilo" y "N,N-dialquilsulfamoilo" se emplean para indicar el resto -S(O)₂NR'R", en el que R' y R" son hidrógeno y alquilo inferior y R' y R" son con independencia alquilo inferior, respectivamente. Los ejemplos de restos N-alquilsulfamoilo incluyen, pero no se limitan a: metilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo. Los ejemplos de restos N,N-dialquilsulfamoilo incluyen, pero no se limitan a: dimetilaminosulfonilo, isopropil-metilaminosulfonilo. El prefijo N-alquilo o N,N-dialquilo puede sustituirse por arilo, heteroarilo, heterocíclico u otro resto para indicar un caso, en el que la amina está
- 55

sustituida por un grupo diferente de alquilo. El término “sulfamida” indica un resto $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$. Las sulfamidas pueden sustituirse en uno de los dos átomos de nitrógeno no equivalentes y se distinguen como sulfamidas sustituidas sobre N o sobre N'. Un resto $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ se denomina aquí resto “sulfamoilamino”. Si se necesario distinguir específicamente $-\text{NHSO}_2\text{N}'\text{R}_2$ el átomo de nitrógeno que no está unido a la estructura central se denomina N'. Por tanto, sulfamoilamino sustituido por metilo sobre N' indica un resto $-\text{NHSO}_2\text{NHMe}$, N-metil-sulfamoilamino indica un resto $-\text{NMeSO}_2\text{NH}_2$ y N,N'-dimetil-sulfamoilamino indica un resto $-\text{NMeSO}_2\text{NHMe}$. En este caso no se indica cuál de los nitrógenos se ha sustituido.

El término “alquilsulfonamido” indica un resto $-\text{NH-S(O)}_2\text{-alquilo}$. El término alquilo puede reemplazarse por otros restos químicamente relevantes, por ejemplo arilo o heteroarilo, para indicar p.ej. fenilsulfonamido $-\text{NH-S(O)}_2\text{-Ph}$. De este modo, “alquilsulfonamido C_{1-6} ” indica $-\text{NH-S(O)}_2\text{-alquilo C}_{1-6}$ y “N-alquilalquilsulfonamido” indica el resto $-\text{NR-S(O)}_2\text{-alquilo}$ en el que R es un grupo alquilo inferior.

El término “(alquilsulfonamido C_{1-6})-alquilo C_{1-3} ” indica un resto $-\text{NRH-S(O)}_2\text{-alquilo C}_{1-6}$ en el que R significa $(\text{CH}_2)_{1-3}$. El término alquilo puede reemplazarse por otros restos químicamente relevantes, por ejemplo arilo o heteroarilo, para indicar p.ej. fenilsulfonamido $-\text{NH-S(O)}_2\text{-Ph}$. “N-alquilalquilsulfonamido” indica un resto $-\text{NR-S(O)}_2\text{-alquilo}$ en el que R es un grupo alquilo inferior.

El término “ácido aril-sulfínico” se emplea para indicar un compuesto de la fórmula Ar-S(O)OH .

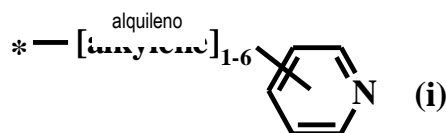
El término “carbamoilo” se emplea para indicar el resto $-\text{CONH}_2$. El prefijo “N-alquilcarbamoilo” y “N,N-dialquilcarbamoilo” indica un resto CONHR' y $\text{CONR}'\text{R}''$, respectivamente, en los que R' y R'' son con independencia restos alquilo ya definidos. El prefijo “N-arilcarbamoilo” indica un resto CONHR' en el que R' es un resto arilo, ya definido antes.

El término “heterociclilo” o “heterociclo” se emplea aquí para indicar un resto cíclico saturado monovalente, que tiene uno o más anillos, con preferencia uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N, O y S(O)_{0-2}) y que puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más, con preferencia uno o dos restos que se eligen entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: azetidino, pirrolidino, hexahidroazepino, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, quinucidinilo e imidazolinilo.

Los términos “azetidina”, “pirrolidina”, “piperidina” y “azepina” indican cicloalcanos de 4, 5, 6 y 7 eslabones, respectivamente, en los que un átomo de carbono se ha reemplazado por un átomo de nitrógeno.

El término “amina cíclica” indica un anillo carbonado saturado, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo elegido entre el grupo formado por N, O y S y dicho átomo de N está unido al anillo fenilo, por ejemplo, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, di-oxo-tiomorfolina, pirrolidina, pirazolina, imidazolidina, azetidina, en las que los átomos de carbono de los anillos están opcionalmente sustituidos por uno o más restos, elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, fenilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, (alquil C_{1-3})sulfonilamido, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o 2 átomos de hidrógeno de un mismo átomo de carbono se han reemplazado por oxo ($=\text{O}$). Si la amina cíclica es una piperazina, un átomo de nitrógeno puede sustituirse opcionalmente por un alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} .

El término “piridinil-alquilo C_{1-6} ” indica un resto de la siguiente fórmula:



Los compuestos de la presente invención, sus formas isómeras y sus sales farmacéuticamente aceptables son también útiles para tratar y prevenir las infecciones víricas, en particular, la infección de hepatitis C y enfermedades de hospedantes vivos, cuando se emplean en combinación con otros agentes biológicamente activos, incluido, pero sin limitarse a ellos: el grupo formado por el interferón, un interferón pegilado, la ribavirina, los inhibidores de proteasa, los inhibidores de polimerasa, los compuestos pequeños que interfieren en el RNA, los compuestos antisentido, los análogos de nucleótidos, los análogos de nucleósidos, las inmunoglobulinas, los inmunomoduladores, los protectores hepáticos, los agentes antiinflamatorios, los antibióticos, los compuestos

iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo tiene los significados habituales cuando se aplica a los restos alquilo (J. Rigaudy y D.P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979, Pergamon Press, Oxford).

5 Los ejemplos de compuestos representativos abarcados por la presente invención y dentro del alcance de la misma se recogen en la tabla 1. Las constantes físicas se indican en la tabla 2. Estos ejemplos y obtenciones se facilitan para permitir a los expertos una mejor comprensión y puesta en práctica de la invención. No deberán tomarse como una limitación del alcance de la invención, sino como una mera ilustración y representación del mismo.

10 Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por un gran número de métodos representados y descritos en los siguientes esquemas de reacciones de síntesis ilustrativos. Los materiales de partida y los reactivos empleados para obtener estos compuestos son por lo general productos comerciales, suministrados por proveedores tales como Aldrich Chemical Co. o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia aplicando procedimientos descritos en manuales de referencia, por ejemplo Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R.C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost e I. Fleming (coordinadores), vol. 1-9, Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky y C. W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A.R. Katritzky y C. W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten obtener los compuestos de la presente invención, pudiendo introducirse varias modificaciones a dichos esquemas de reacción, que los expertos en la materia comprenderán fácilmente después de haber asimilado la descripción contenida en esta solicitud.

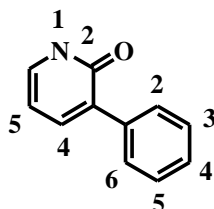
Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquema de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificar, si se desea, empleando técnicas convencionales, incluidas, pero sin limitarse a ellas, la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse aplicando técnicas convencionales, que incluyen la determinación de las constantes físicas y los datos espectrales.

25 A menos que se diga lo contrario, las reacciones descritas se llevan a cabo en atmósfera de gas inerte, a presión atmosférica, en un intervalo de temperaturas de -78°C a 150°C, con preferencia entre 0°C y 125°C y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. a 20°C.

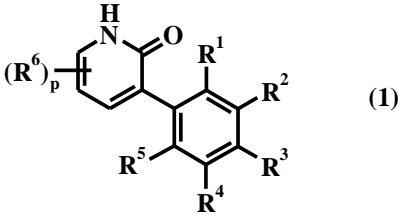
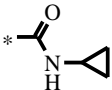
30 Algunos compuestos de los esquemas siguientes se representan en forma de estructura de Markush con sustituyentes generalizados; sin embargo, los expertos en la materia entenderán en seguida que la naturaleza de los grupos R puede variarse para obtener los diversos compuestos contemplados en esta invención. Además, las condiciones de reacción son ejemplares y se conocen perfectamente otras condiciones alternativas. Las secuencias de reacción de los ejemplos siguientes no implican ningún límite para el alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones.

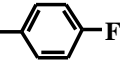
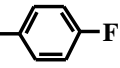
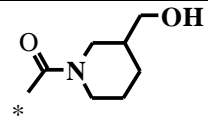
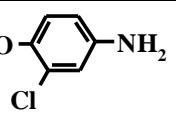


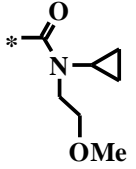
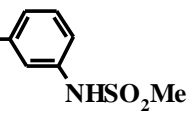
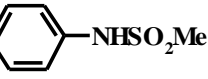
35 En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa AUTONOM™ v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para generar la nomenclatura sistemática IUPAC. Si surgiera alguna discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a dicha estructura, entonces deberá prevalecer la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o de una porción de la estructura no se indica, por ejemplo, con líneas negrita o discontinua, dicha estructura o porción deberá entenderse que abarca todos los estereoisómeros de la misma.



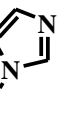
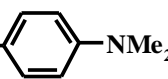
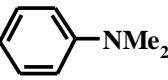

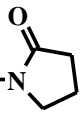

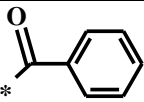

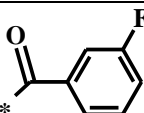
40 Los compuestos contemplados en la presente invención son derivados de 3-fenil-1H-piridin-2-ona sustituida. Se emplea el siguiente esquema de numeración para indicar los sitios de sustitución de la subestructura del núcleo.

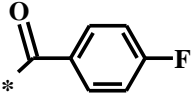
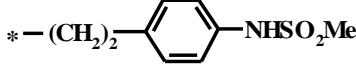
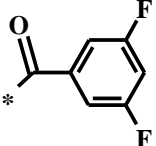
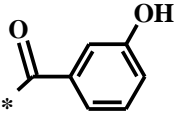
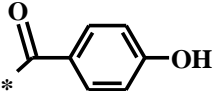
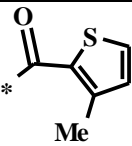
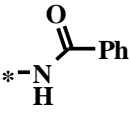
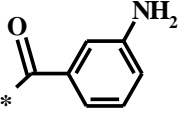
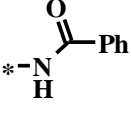

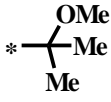


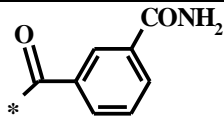
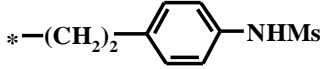
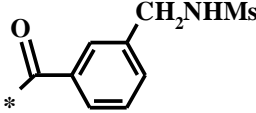
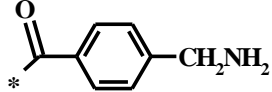
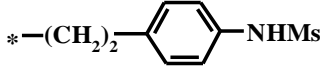
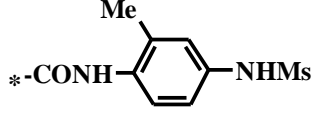
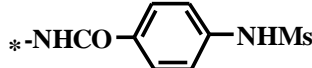
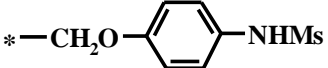
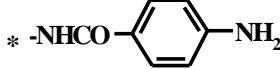
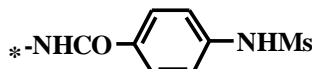
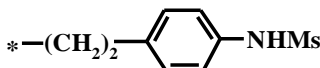
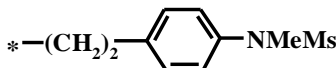

45

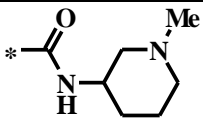
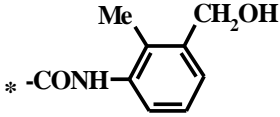
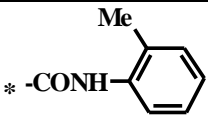
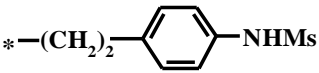
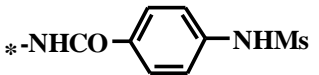
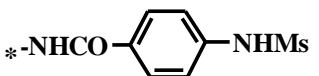

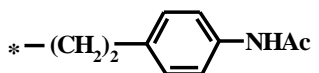
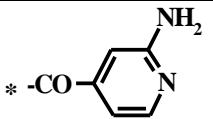
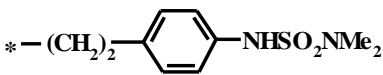
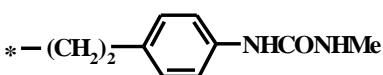
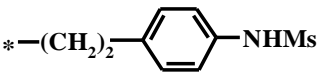
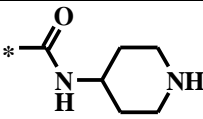
TABLA I						
comp nº						
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
I-1	H	H	H	*-CMe ₃	H	H
I-2	-OH	H	H	*-CMe ₃	H	H
I-3	H	Me	H	*-CMe ₃	H	H
I-4	H	H	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-5	H	H	-OEt	*-CMe ₃	H	H
I-6	H	H	-OCHF ₂	*-CMe ₃	H	H
I-7	H	Me	H	*-CMe ₃	H	5-Me
I-8	H	Me	H	*-CMe ₃	H	5-Cl
I-9	-OH	Br	H	*-CMe ₂ Et	H	H
I-10	-OH	*-CH ₂ OH	H	*-CMe ₃	H	H
I-11	-OH	Me	H	*-CMe ₃	H	H
I-12	H	Me	H	*-CMe ₃	H	6-CH ₂ OH
I-13	-OH	Br	H	*-CMe ₃	H	H
I-14	-OH	Et	H	*-CMe ₃	H	H
I-15	-OH	Ph	H	*-CMe ₃	H	H
I-16	-OH	Cl	H	*-CMe ₃	H	H
I-17	-OH	-CH ₂ Ph	H	*-CMe ₃	H	H
I-18	-OH	-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-19	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H

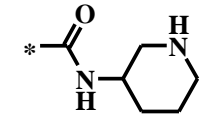
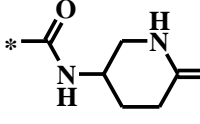
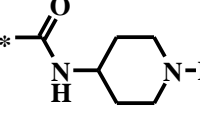
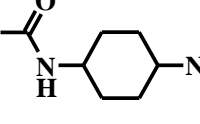
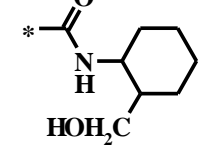
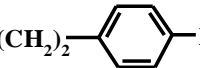
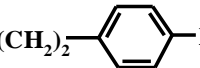
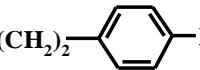
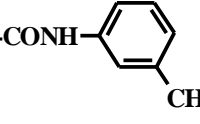
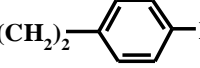
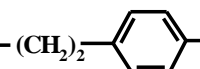

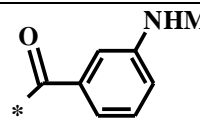
I-20	-OH	*-(CH ₂) ₂ - 	H	*-CMe ₃	H	H
I-21	H	*-(CH ₂) ₂ - 	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-22	H	-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-23	H	-OH	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-24	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-25	H	*-NHCO- 	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-26	H	-OMe	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-27	H	-Me	H		H	H
I-28	H	-Me	H		H	H
I-29	H	-Me	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-30	H	-Et	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-31	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-32	H	*-(CH ₂) ₂ - 	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-33	H	*-(CH ₂) ₂ - 	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-34	H	*-CONH-(CH ₂) ₂ -Ph	-OMe	*-CMe ₃	H	H

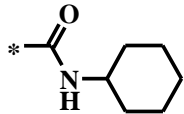
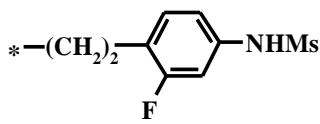
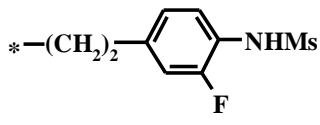
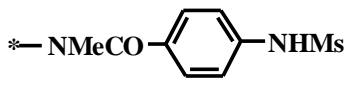
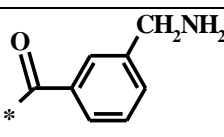
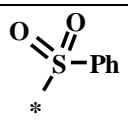
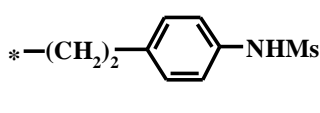
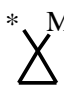
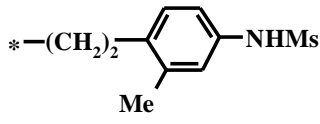
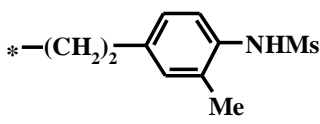
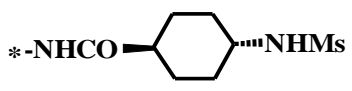
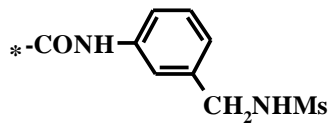
I-35	H	*-CONH-CH ₂ CHMe-Ph	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-36	H	-CONH-CH ₂ CHMe- 	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-37	H	*-CONH-CH ₂ -Ph	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-38	H	*-CONH-CH ₂ - 	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-39	H	*-CONH-CH ₂ -  Me	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-40	H	*-CONH-CH ₂ - 	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-41	H	*-CONH- 	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-42	H	*-CONH-(CH ₂) ₃ -N 	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-43	H	*-CONH-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-44	H	*-CONH-(CH ₂) ₃ -N 	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-45	H	*-O-Ph	H	*-CMe ₃	H	H
I-46	H	*-C  H ₂	-H	*-CMe ₃	H	H
I-47	H	* 	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-48	H	*-C  H ₂	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-49	H	* 	-OMe	*-CMe ₃	H	H



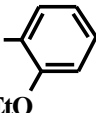
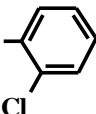



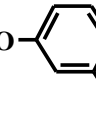
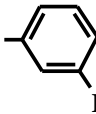




I-50	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-51	-OH	*-(CH ₂) ₂ - 	H	*-CMe ₃	H	H
I-52	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-53	H	Me	H	*-CMe ₃	H	5-F
I-54	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-55	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-56	H	H	-OMe	*-CMe ₃	F	H
I-57	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-58	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-59	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-60	H		-F	*-CMe ₃	H	H
I-61	H	H	-OMe		H	H
I-62	H	H	-OMe		H	H

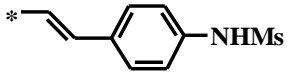
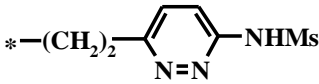
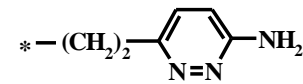
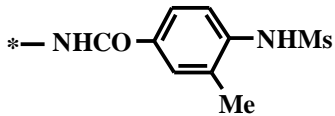
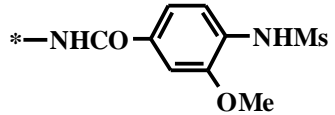
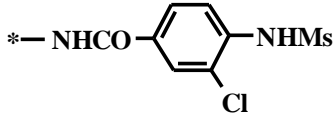
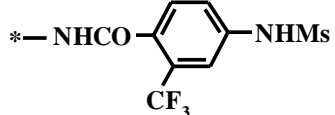
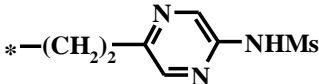
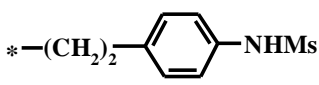
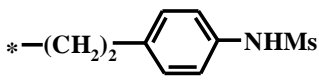
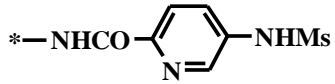

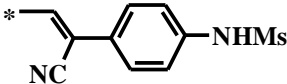
I-63	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-64	H		-OMe	*-CMe ₃	H	6-Me
I-65	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-66	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-67	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-68	H	*-CONH-Ph	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-69	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-70	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-71	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-72	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-73	H		F	*-CMe ₃	H	H
I-74	H		H	*-CMe ₃	H	H
I-75	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-76	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H

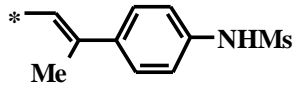
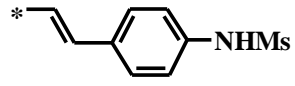
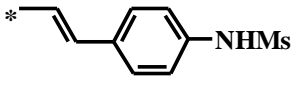
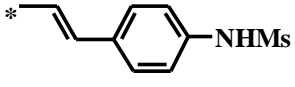
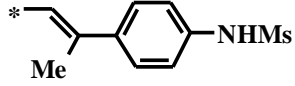
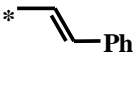
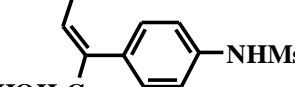
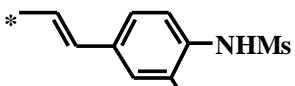
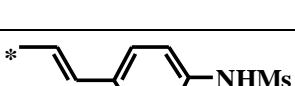
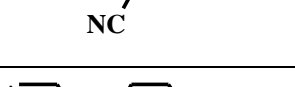
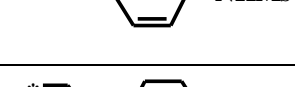
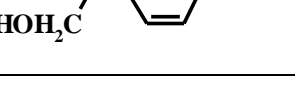
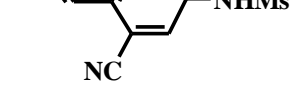
I-77	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-78	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-79	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-80	-NHAc		H	*-CMe ₃	H	H
I-81	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-82	H		-OMe	* 	H	H
I-83	H		H	*-CMe ₃	H	H
I-84	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-85	H		H	*-CMe ₃	H	H
I-86	H		H	*-CMe ₃	H	H
I-87	CN		H	*-CMe ₃	H	H
I-88	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H

I-89	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-90	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-91	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-92	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-93	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-94	H		H	*-CMe ₃	H	5-F
I-95	H		H	*-CMe ₃	H	5-Cl
I-96	H		H	*-CMe ₃	H	5-Br
I-97	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-98	NH ₂		H	*-CMe ₃	H	H
I-99	H		-OMe		H	H
I-100	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H

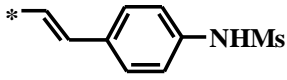
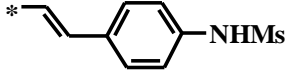
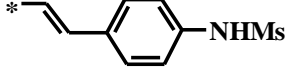
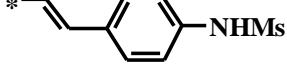
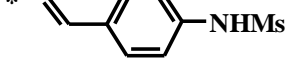
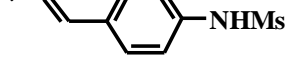
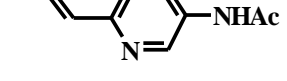
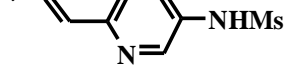
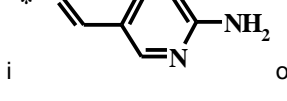
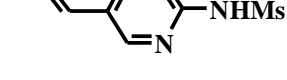
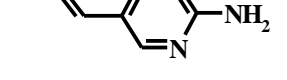
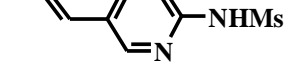
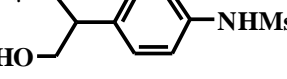
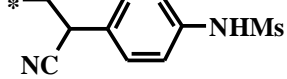
I-101	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-102	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-103	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-104	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-105	-OMe	H	-OMe	*-CMe ₃	H	6-Et
I-106	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-107	H		H	*-CMe ₃	H	H
I-108	H		-OMe		H	H
I-109	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-110	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-111	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-112	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H

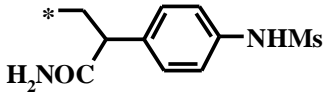
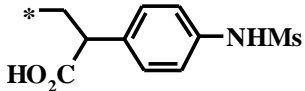
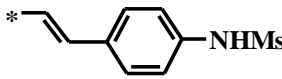
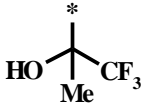
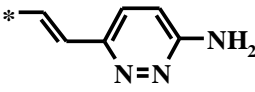
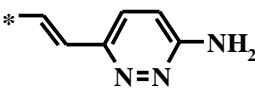
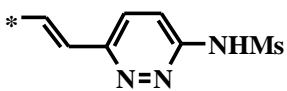
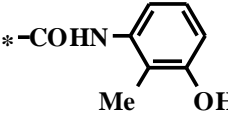
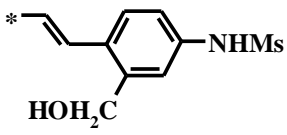
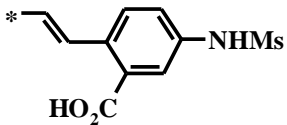
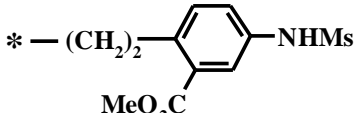
I-113	H	*-CONH-  -OCH ₂ CONH ₂	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-114	-CN	*-(CH ₂) ₂ -  -NHMs	H	*-CMe ₃	H	H
I-115	H	*-NHCO-  -NHMs EtO	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-116	H	*-NHCO-  -NHMs Cl	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-117	H	*-(CH ₂) ₂ -  -NHMs	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-118	$\begin{matrix} - \\ O(CH_2)_2O \\ H \end{matrix}$	*-(CH ₂) ₂ -  -NHMs	H	*-CMe ₃	H	H
I-119	H	*CH ₂ NH-  -NHMs	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-120	H	*-NHCO-  -NH ₂ F	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-121	H	*-NHCO-  -NHMs F	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-122	-CONH ₂	*-(CH ₂) ₂ -  -NHMs	H	*-CMe ₃	H	H
I-123	H	*-(CH ₂) ₂ -  -NHMs	OMe	*-CMe ₃	H	H
I-124	H	*-(CH ₂) ₂ -  -NHMs	-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-125	H	*-(CH ₂) ₂ -  -NHMs	-OMe	*-CMe ₃	H	H

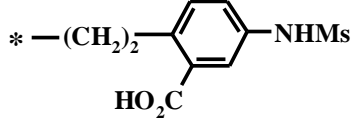
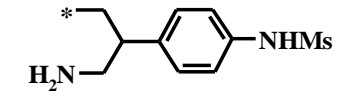
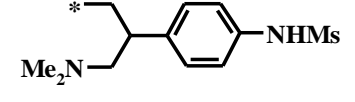
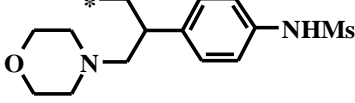
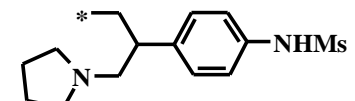
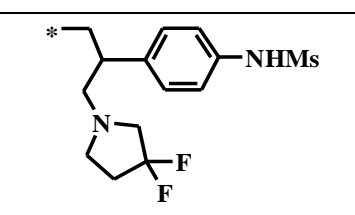
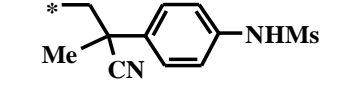
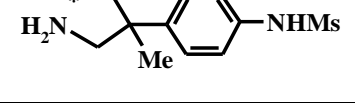
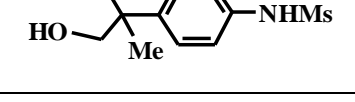
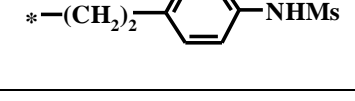
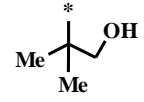
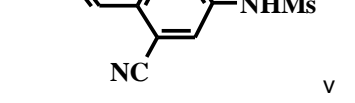
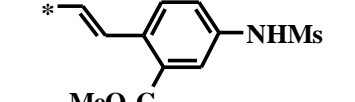
I-126	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-127	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-128	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-129	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-130	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-131	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-132	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-133	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-134	-CO ₂ Me		H	*-CMe ₃	H	H
I-135	-CO ₂ H		H	*-CMe ₃	H	H
I-136	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-137	-OH		H	*-CMe ₃	H	H
I-138	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H

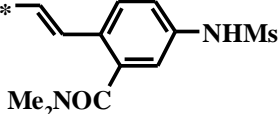
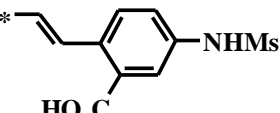
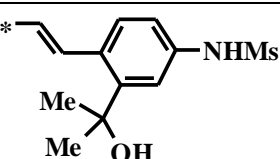
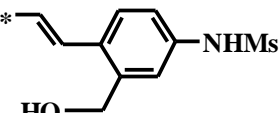
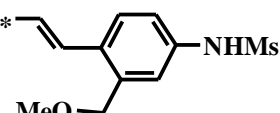
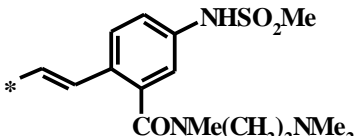
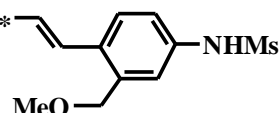
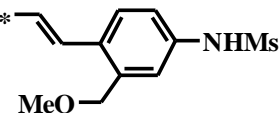
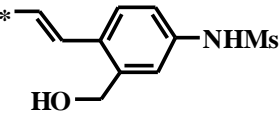
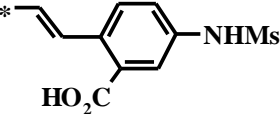
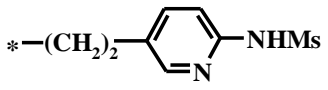
I-139	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-140	-OH		H	*-CMe ₃	H	6-Me
I-141	H		H	*-CMe ₃	H	H
I-142	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-143	-OH		H	*-CMe ₃	H	H
I-144	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-145	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-146	H		H	*-CMe ₃	H	H
I-147	H		H	*-CMe ₃	H	H
I-148	H		H	*-CMe ₃	H	5-F
I-149	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-150	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-151	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F

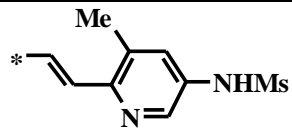
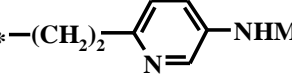
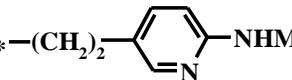
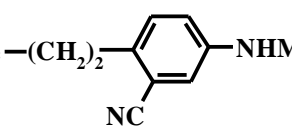
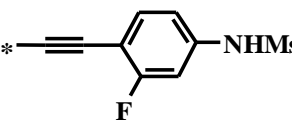
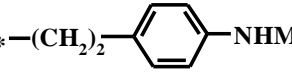
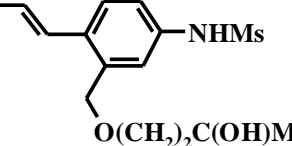
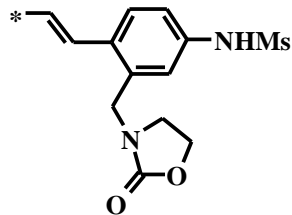
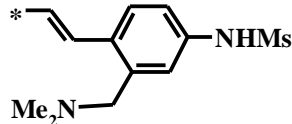
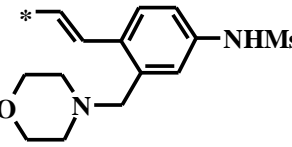
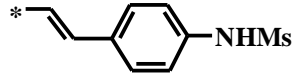
I-152	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-153	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-154	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-155	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-156	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-157	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-158	H		H	*-CMe ₃	H	H
I-159	H		H	*-CMe ₃	H	H
I-160	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-161	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-Cl
I-162	H		H	*-CH ₂ OH 	H	H

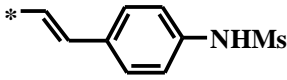
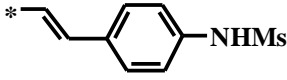
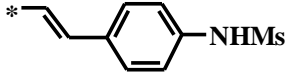
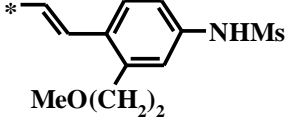
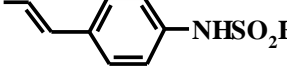
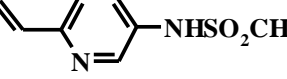
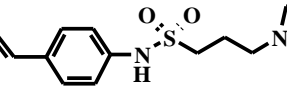
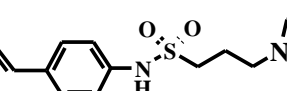
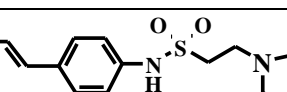
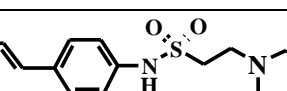
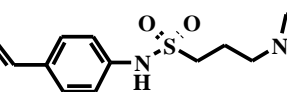
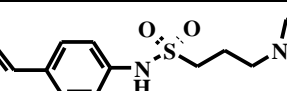
I-163	H		-OMe	*-CMe ₃	H	6-CH ₂ OH
I-164	H		-OMe	*-CMe ₃	H	6-CH ₂ OMe
I-165	H		-OMe	*-CMe ₃	H	6-MEM
I-166	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-167	-OH		H	*-CMe ₃	H	H
I-168 ¹	H		H	*-CMe ₃	H	H
I-169	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-170	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-171	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-172	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-174	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-175	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-176	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-177	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H

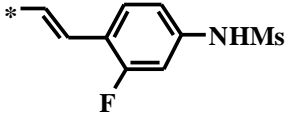
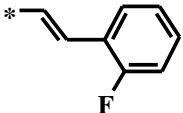
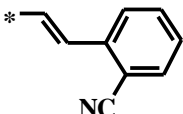
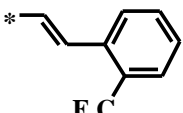
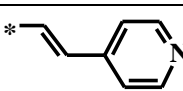
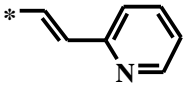
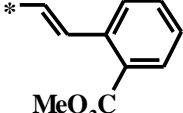
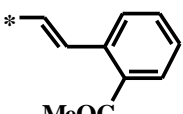
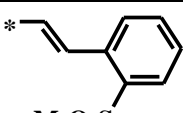
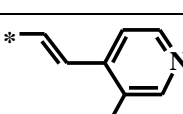
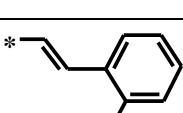
I-178	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-179	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-180	H		-OMe		H	H
I-181	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-182	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-183	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-184	H		-OMe	*-CMe ₃	H	5-F
I-185	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-186	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-187	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-188	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-189	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F

I-190	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-191	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-192	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-193	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-194 ²	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-195	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-196	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-197	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-198	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-199	-OH		H		H	H
I-200	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-201	H		-OMe	**CMe ₃	H	6-Me

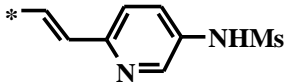

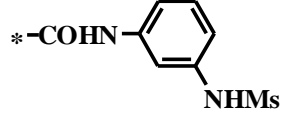

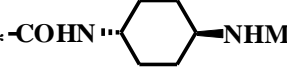
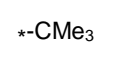
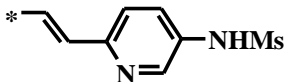
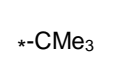
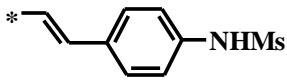
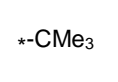
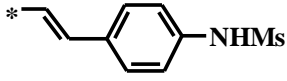
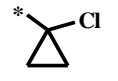
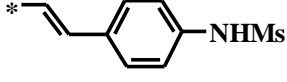
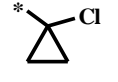
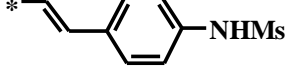

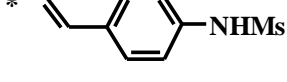

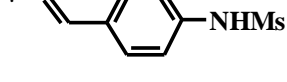

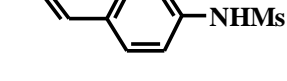

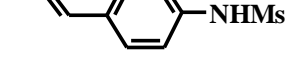

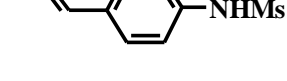

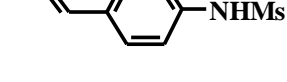

I-202	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-203	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-204	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-205	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-206	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-207	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-208	H		-OMe	**CMe ₃	H	6-Me
I-209	H		-OMe	**CMe ₃	H	6-OMe
I-210	H		-OMe	**CMe ₃	H	6-OMe
I-211	H		-OMe	**CMe ₃	H	6-OMe
I-212	-CN		H	**CMe ₃	H	H

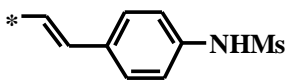

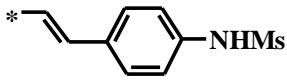

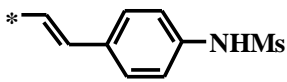

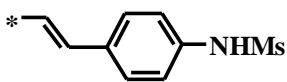

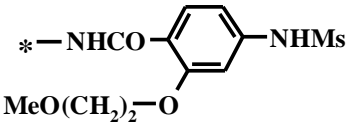
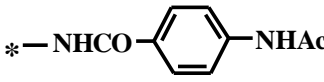
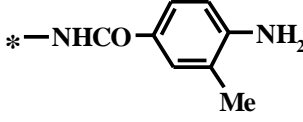
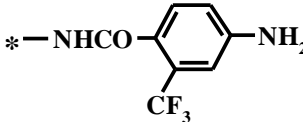
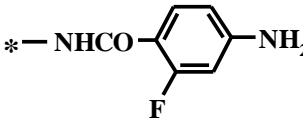
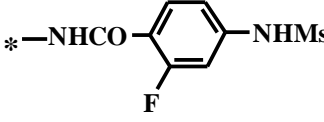
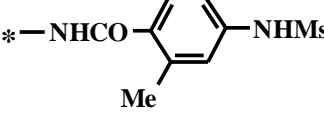
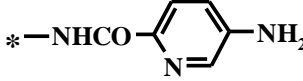
I-213	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-214	-OH		H	**CMe ₃	H	H
I-215	-OH		H	**CMe ₃	H	H
I-216	-OH		H	**CMe ₃	H	H
I-217	-OH		H	**CMe ₃	H	H
I-218	-OH		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-219	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-220	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-221	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-222	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-223	H		-OMe	**CMe ₃	H	6-CH(OH)Me

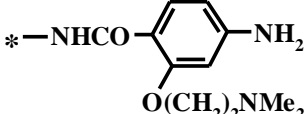
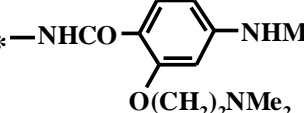
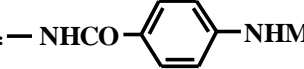
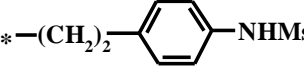
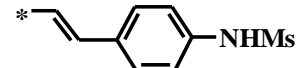
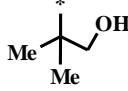

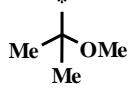
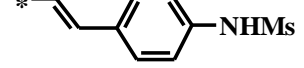





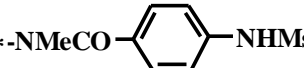
I-224	H		-OMe	**CMe ₃	H	6-CH ₂ CN
I-225	H		-OMe	**CMe ₃	H	6-MEM
I-226	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-Me
I-227	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-228	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-229	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-230	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-231	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-232	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-233	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-234	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-235	H		-OMe	**CMe ₃	H	6-Me

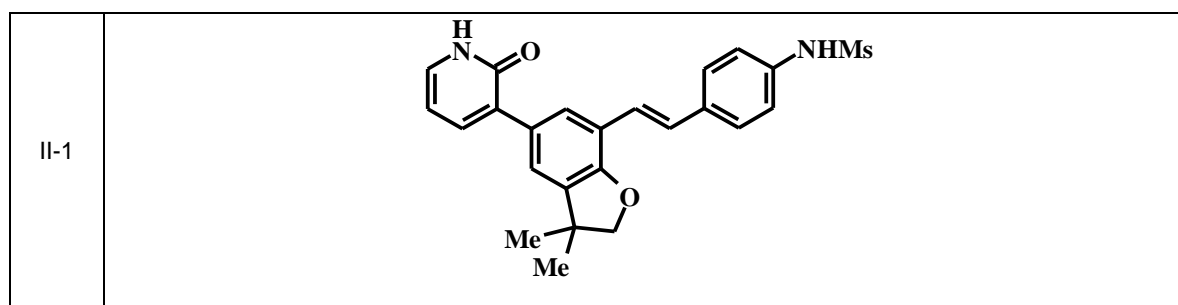
I-236	H		-OMe	**CMe ₃	H	5-F
I-237	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-238	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-239	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-240	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-241	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-242	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-243	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-244	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-245	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-246	H		-OMe	**CMe ₃	H	H

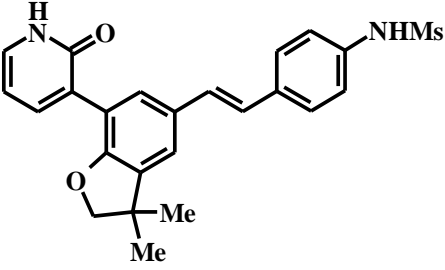
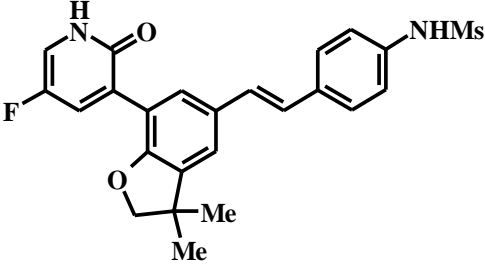
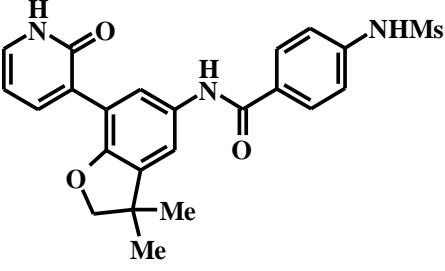
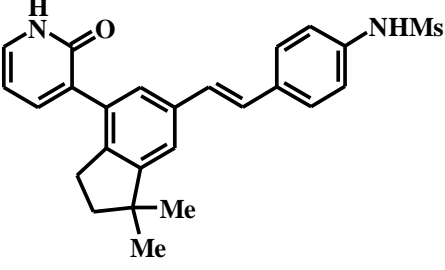
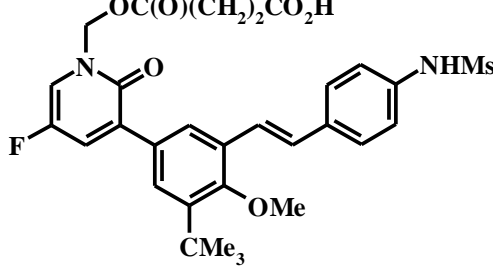
I-247	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-248	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-249	H		-OEt	*-CMe ₃	H	H
I-250	H		O(CH ₂) ₂ OMe	*-CMe ₃	H	H
I-251	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-252	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-253	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-254	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-255	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-256	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-257	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H

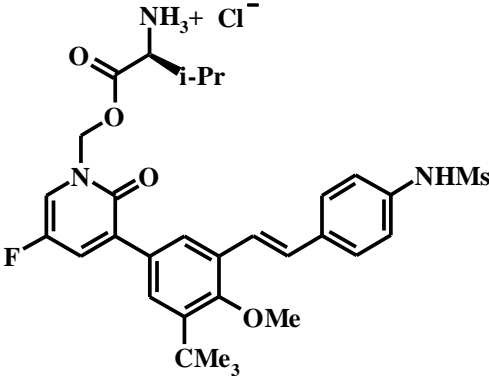
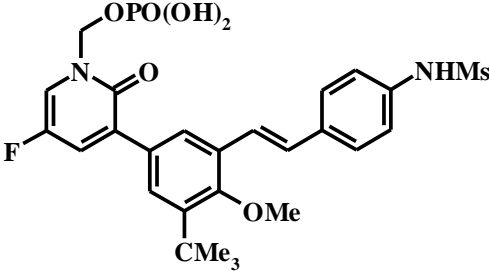
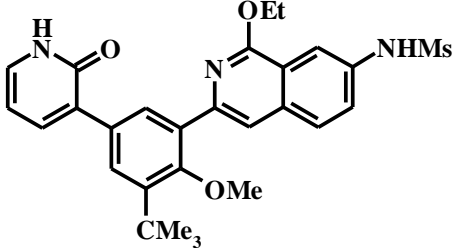
I-258	H		-OMe		H	H
I-259	H		-OMe		H	H
I-260	H		-OMe		H	H
I-261	H		-OMe		H	5-Cl
I-262	H		-OMe		H	6-Me
I-263	H		-OMe		H	5-F
I-264	H		-OMe		H	5-Cl
I-265	H		-OMe		H	6-Me
I-266	H		-OMe		H	H
I-267	H		-OMe		H	H
I-268	H		-OMe		H	H
I-269	H		-OMe		H	5-F
I-270	H		-OMe		H	H
I-271	H		H		H	H

I-272	H		H		H	H
I-273	H		H		H	5-F
I-274	H		H		H	H
I-275	H		H		H	H
I-276	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-277	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-278	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-279	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-280	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-281	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-282	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H
I-283	H		-OMe	*-CMe ₃	H	H

I-284	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-285	H		-OMe	**CMe ₃	H	H
I-286	H		-OMe	**CMe ₃	H	6-Me
I-287	H		-OMe	**CMe ₃	F	H
I-288	H		-OMe		H	H
I-289	H		-OMe		H	H
I-290	H		-OMe		H	H
I-291	H		-OMe		H	5-Cl
I-292	H		-OMe		H	5-Cl
I-293	H		H	**CMe ₃	H	H



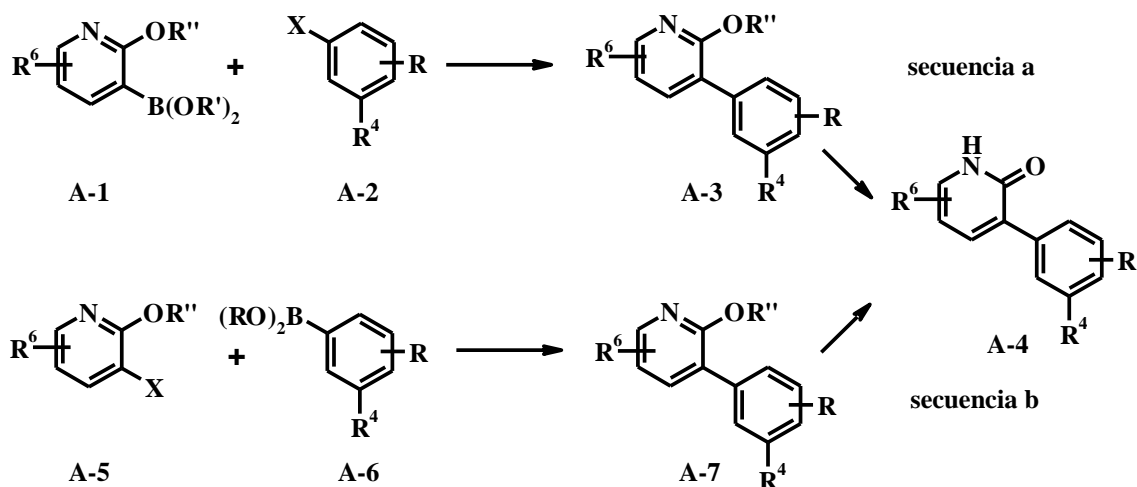
II-2	
II-3	
II-4	
II-5	
II-6	

II-7	
II-8	
II-9	
	<p>1. MEM = CH₂O(CH₂)₂OMe</p> <p>2. EM = SO₂Me</p>

5

Los compuestos en los siguientes esquemas se suelen representar con sustituyentes generalizados para ilustrar la naturaleza general de la metodología. Los expertos entenderán enseguida que la naturaleza de los grupos R puede variar para lograr los distintos compuestos contemplados en esta invención. Además, las condiciones de reacción son ilustrativas y pueden adoptarse condiciones alternativas que son bien conocidas y pueden aplicarse en sustitución de las aquí descritas. Las secuencias de reacción de los ejemplos siguientes no pretenden limitar el alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones.

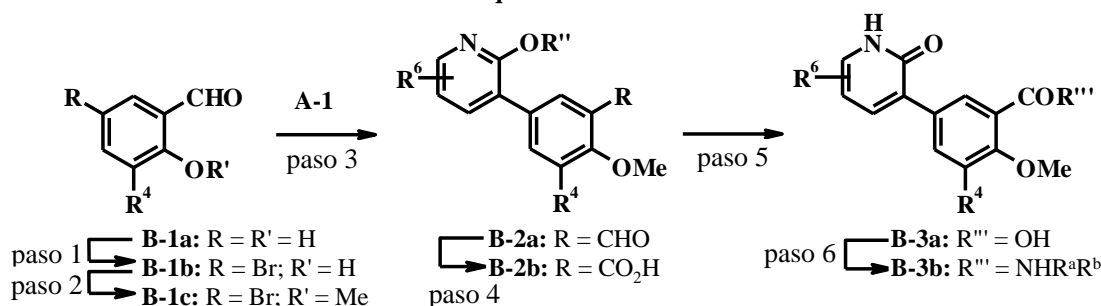
Esquema A



Se obtienen los derivados de 3-fenil-1H-piridin-2-ona por una condensación de Suzuki del ácido 2-alcoxi-piridin-3-il-borónico o de un éster de ácido borónico (A-1) sustituido sobre el anillo arilo por un grupo saliente tal como se representa en la secuencia a del esquema A. La posterior destrucción del enlace O=R" permite obtener la piridona deseada. La condensación puede realizarse también del modo descrito en la secuencia b, en la que se intercambian el ácido borónico y el grupo saliente. Se pueden adoptar tanto la secuencia a como la secuencia b y el método óptimo normalmente viene determinado por la disponibilidad de los materiales de partida requeridos.

La reacción de Suzuki es una condensación catalizada con paladio de un ácido borónico y un haluro o un triflato de arilo o de vinilo. Los catalizadores típicos incluyen la Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), Pd(OAc)₂ y PdCl₂(PPh₃)₂. Con el PdCl₂(dppf), se pueden condensar compuestos de alquil-borano primarios con haluros o triflatos de arilo o de vinilo sin eliminación beta. La reacción puede llevarse a cabo en muchos disolventes orgánicos, incluidos el tolueno, THF, dioxano, DCE, DMF, DMSO y MeCN, disolventes acuosos y en condiciones bifásicas. Las reacciones se efectúan por ejemplo a una temperatura entre t.amb. y 150°C. Los aditivos (p.ej., CsF, KF, TIOH, NaOEt y KOH) a menudo aceleran la condensación. Aunque los componentes de la reacción de Suzuki son muchos, por ejemplo el catalizador concreto de paladio, el ligando, los aditivos, el disolvente, la temperatura, se han publicado numerosos métodos de obtención. Se han descrito catalizadores muy activos (véase, p.ej., J.P. Wolfe y col., J. Am. Chem. Soc. 121(41), 9550-9561, 1999 y A.F. Littke y col., J. Am. Chem. Soc. 122(17), 4020-4028, 2000). Los expertos sabrán identificar el método satisfactorio sin perder el tiempo en experimentación innecesaria.

Esquema B



Los derivados 3-alquil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida (B-3b) se obtienen por condensación de Suzuki (paso 3) del compuesto A-1 (R' = H, R" = alquilo C₁₋₆ o bencilo) y un derivado de 2-alcoxi-3-alquil-5-bromo-benzaldehído B-1c que, a su vez, puede obtenerse por bromación de un salicilaldehído sustituido (paso 1). Por oxidación del aldehído se obtiene el ácido carboxílico B-3a que se condensa con una amina para generar la amida deseada. Los compuestos en los que R³ es hidrógeno pueden obtenerse a partir de 3-alquil-benzaldehídos.

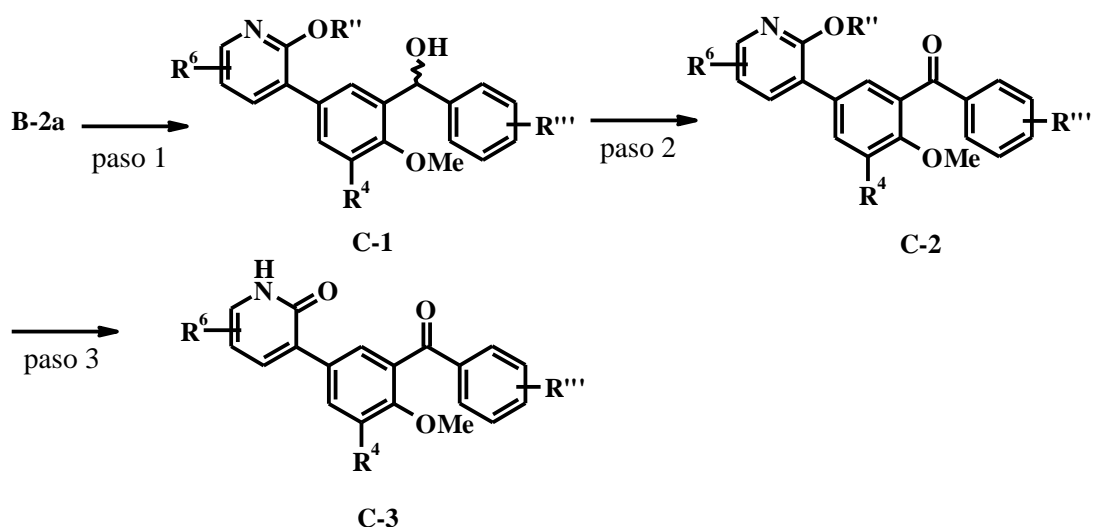
La oxidación de un aldehído a ácido carboxílico se efectúa en muchas condiciones, puede realizarse fácilmente en muchos agentes oxidantes, incluidos el permanganato potásico, ácido crómico, óxido de plata (Haines, Methods for the Oxidation of Organic Compounds; Academic Press: Nueva York, 1988, pp. 241-263 y 423-428; Houben-Weyl, "Aldehydes", J. Farbe, coord., Methoden der Organischen Chemie, volumen E 3, editorial Thieme, Stuttgart, 1983, pp. 634-635; J. March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons: Nueva York, NY, 1992, pp. 701-703). El

clorito sódico ha dado buenos resultados como reactivo para la oxidación de aldehídos a ácidos (B. Lindgren y T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **27**, 888, 1973; S.B. Balkrishna y col., *Tetrahedron* **37**, 2091-2096, 1981; E. Dalcanale y F. Montanari, *J. Org. Chem.* **51**, 567-569, 1986).

La transformación de un ácido carboxílico en amida puede efectuarse empleando un ácido carboxílico activado, por ejemplo un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido simétrico o mixto, y haciendo reaccionar el derivado activado con una amina, en un disolvente del tipo DMF, DCM, THF, con o sin agua como co-disolvente, a una temperatura entre 0° y 60°C por lo general en presencia de una base del tipo Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, DIPEA, TEA o piridina para obtener la amida. Los ácidos carboxílicos se convierten en sus cloruros de ácido empleando reactivos estándar, que los expertos conocen bien, por ejemplo el cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de fosforilo. Estos reactivos pueden utilizarse en presencia de bases tales como la DIPEA, TEA o piridina, en un disolvente inerte del tipo DCM o DMF.

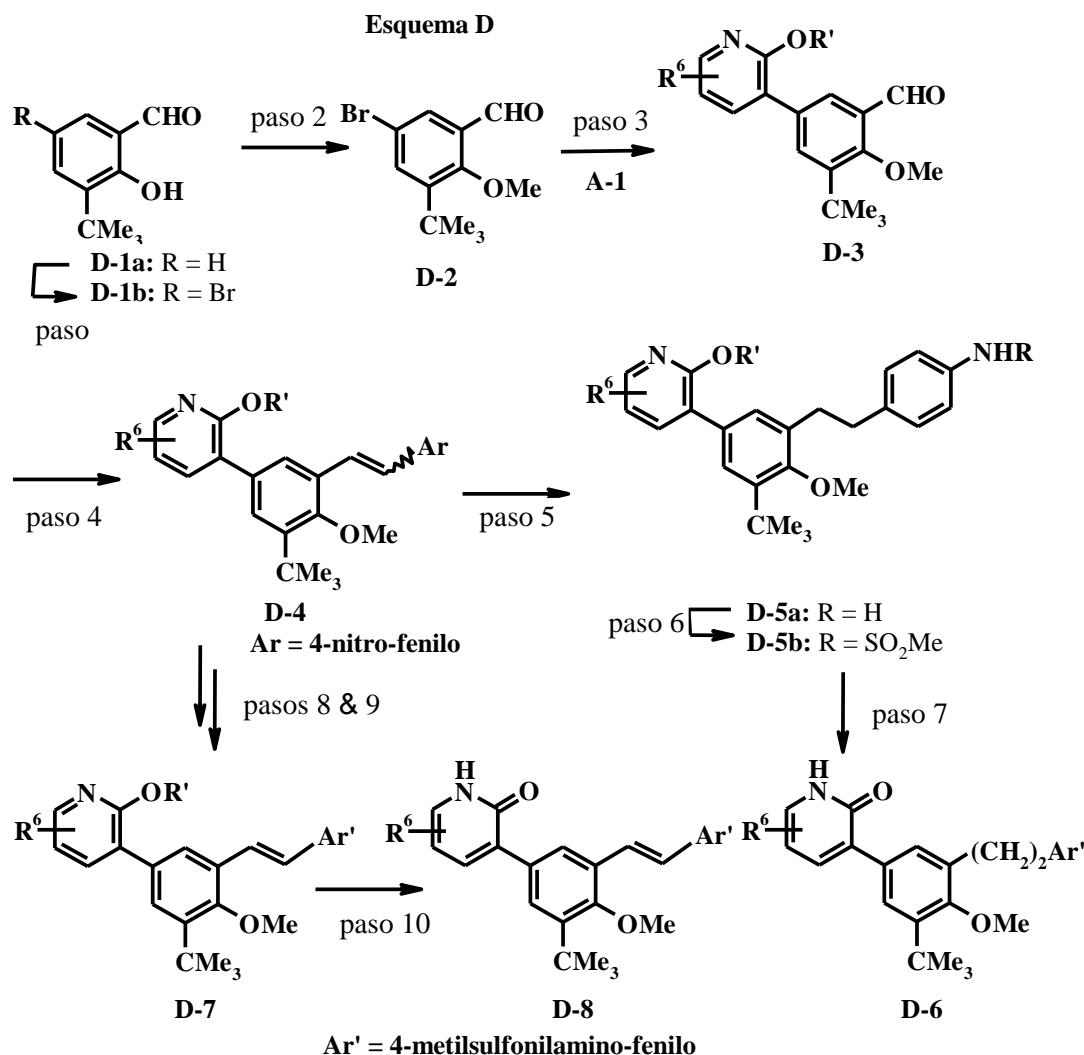
Como alternativa puede convertirse "in situ" un ácido carboxílico en un ácido activado empleando los métodos de condensación de péptidos, que los expertos ya conocen. Se hacen reaccionar directamente estos ácidos activados con aminas para obtener amidas. Dicha activación puede implicar el uso de un agente activador, por ejemplo EDIC o DCC, HOBT, BOP, PyBrOP o p-toluenosulfonato de 2-fluor-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama), con o sin una base del tipo NMM, TEA o DIPEA, en un disolvente inerte del tipo DMF o DCM, a una temperatura entre 0°C y 60°C. Como alternativa, la reacción puede realizarse en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o 1-hidrox-7-azabenzotriazol (HOAt) y TEA o DIPEA en DMF, DCM o THF (*Organic Synthesis*, E. Winterfeldt, coord., vol. 6, Pergamon Press, Oxford 1991, pp. 381-411; véase R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations*, 1989, VCH Publishers Inc., Nueva York; pp. 972-976).

Esquema C



Los derivados 3-(5-alkyl-3-benzoyl-4-methoxy-fenil)-1H-piridin-2-ona C-3 se obtienen poniendo en contacto un aril-litio o un reactivo de Grignard arilo con el compuesto B-2a. Los expertos comprenderán fácilmente que, en función de la naturaleza del sustituyente R''', puede ser necesaria la introducción de un grupo protector que permita la formación eficaz del reactivo organometálico arilo. Por oxidación del alcohol secundario resultante C-1 (paso 2) se obtiene la cetona deseada, que después se desalquila (paso 3) y se libera el resto piridona.

La oxidación de alcohol a cetona se lleva a cabo por ejemplo en disolventes del tipo DMF, NMP, DMSO, THF, dioxano, y DCM, a una temperatura entre 0°C y 100°C. Los reactivos típicos que se emplean son el dicromato de piridinio en DCM (E.J. Corey y col., *Tetrahedron Lett.* 399, 1979), DMSO/cloruro de oxalilo en DCM (Omura y col., *Tetrahedron* **34**, 1651, 1978), un complejo de piridina-trióxido de azufre, peryodinano de Dess-Martin (D.B. Dess y J.C. Martin, *J. Org. Chem.* **48**, 4155-4156, 1983) o ácido 2-yodoxibenzoico (Robert K. Boeckman, Jr. y col., *Collective Volume 10*, 696, 2004). Los alcoholes bencílico y alílico se oxidan de modo conveniente con dióxido de manganeso (IV).



Las 3-(3-tert-butil-4-metoxi-5-fenil-fenil)-1H-piridin-2-onas (p.ej. D-6) y 3-[3-tert-butil-4-metoxi-5-((E)-estiril)-fenil]-1H-piridin-2-onas (p.ej. D-8) pueden obtenerse a partir del compuesto D-2 que, a su vez, se obtiene a partir del 3-tert-butil-2-hidroxi-benzaldehído (D-1a) por bromación de la posición 5 con bromo elemental y alquilación del fenol, formándose el compuesto D-2. La alquilación del fenol se lleva a cabo normalmente en disolventes del tipo DMF, THF, NMP, MeCN, acetona, DCM y DCE, a una temperatura entre 0°C y 100°C. Las bases empleadas habitualmente son el K₂CO₃, hidruro sódico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica y hexametildisilazida potásica, en combinación con agentes alquilantes, tales como los haluros de alquilo, mesilatos de alquilo y triflatos de alquilo obteniéndose el compuesto D-2. La condensación de Suzuki del D-2 con un ácido 2-alcoxi- o 2-benciloxi-piridin-3-il-borónico (A-1) permite obtener el compuesto D-3.

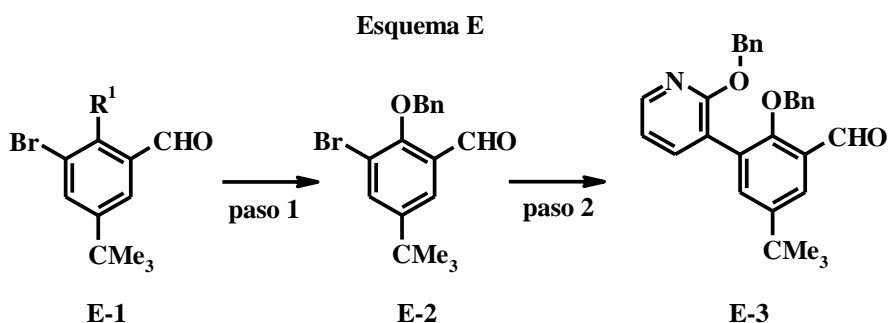
Las 3-[3-tert-butil-4-metoxi-5-((E)-estiril)-fenil]-1H-piridin-2-onas (p.ej. D-8) se obtienen a partir del D-3 realizando una homologación de Wittig con un bencil-trifenil-λ⁵-fosfano o un análogo sustituido del mismo (paso 4).

La reacción de Wittig es la reacción de un aldehído o una cetona con una trifenil-fosfonio-ilida para obtener un alqueno y óxido de trifenilfosfina (A. Maercker, Org. React. 14, 270-490, 1965; A.W. Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1971, pp. 81-90). Las reacciones de Wittig son el método más frecuente para condensar aldehídos o cetonas y obtener fosfina-ilidas monosustituidas. El reactivo de Wittig se obtiene normalmente a partir de una sal de fosfonio, que, a su vez, se obtiene por alquilación de Ph₃P con un haluro de alquilo. Para obtener el reactivo de Wittig (ilida), se suspende la sal de fosfonio en un disolvente del tipo Et₂O o THF y se añade una base fuerte, por ejemplo el fenil-litio o n-butil-litio. En el caso de ilidas simples, el producto suele ser principalmente el isómero Z (cis), aunque puede formarse también una cantidad menor del isómero E (trans). Esto se cumple sobre todo cuando se emplean cetonas. Si la reacción se realiza en DMF en presencia de Lil o NaI, el producto es casi exclusivamente el isómero Z. Si el producto deseado fuera el isómero E, entonces podrá adoptarse la modificación de Schlosser. Como alternativa, la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (B.E. Maryanoff y A.B. Reitz, Chem. Rev. 89, 863-927, 1989) produce predominantemente alquenos E. La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (reacción HWE) es una condensación de carbaniones

fosfonato estabilizados con aldehídos (o cetonas). A diferencia de las fosfonio-ilidas empleadas para la reacción de Wittig, los carbaniones fosfonato estabilizados son más nucleófilos y más básicos.

Los compuestos contemplados en la presente invención, en los que R² es un resto amino-feniletilo opcionalmente sustituido pueden obtenerse a partir de un fosfonato de nitrobenzilo. A saber, por condensación del D-3 y (4-nitro-bencil)-fosfonato de dietilo y posterior reducción del sustituyente nitro (paso 5) se obtiene la amina D-5a. Los agentes reductores idóneos incluyen, p.ej., al LiAlH₄, LiBH₄, Fe, Sn o Zn, en un disolvente inerte, p.ej. MeOH, EtOH, diglme (dimetiléter del dietilenglicol), benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, DCM, DCE, THF, dioxano o mezclas de los mismos. Si se desea, cuando el reactivo reductor es Fe, Sn o Zn, la reacción puede llevarse a cabo en condiciones ácidas, en presencia de agua. La hidrogenación catalítica permite la reducción concomitante del estireno y del sustituyente nitro. Como alternativa, puede condensarse un bencil-trifenil-λ⁵-fosfano opcionalmente sustituido con el compuesto D-3 y convertirse de modo similar en un resto feniletilo opcionalmente sustituido. La sulfonilación o acilación de la amina resultante, si se desea, puede realizarse tratando la amina con un ácido carboxílico activado o un haluro de sulfonilo.

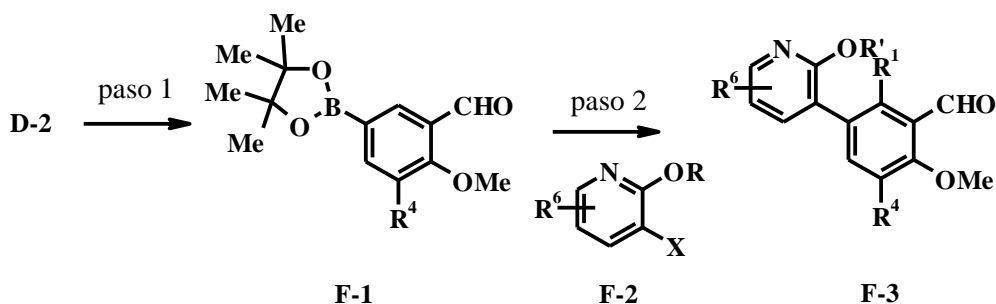
Los compuestos, en los que R² es un resto ((E)-estiril)-fenilo pueden obtenerse por condensación de los derivados de tolueno sustituido con el D-3. Esto es muy práctico cuando el tolueno está sustituido por grupos electronegativos que aumentan la acidez de los protones del grupo metilo y permiten la formación de los mismos, que se añaden al carbonilo y se someten a una deshidratación posterior del carbinol formado inicialmente (véase el ejemplo 38)



La obtención de los compuestos de la presente invención sustituidos en la posición 2 puede realizarse por una secuencia similar partiendo del compuesto E-1. Si R¹ es un grupo hidroxilo, el fenol ácido se protege de modo conveniente en forma de éter de bencilo. La incorporación de la piridona latente en forma de benciloxi-piridina permite la eliminación concomitante de los dos éteres bencilicos y la reducción de la olefina. Como alternativa, la incorporación de la piridona latente en forma de metoxi-piridina permite la desbencilación y desmetilación graduales (véase el ejemplo 7). Los expertos podrán apreciar que se pueden emplear también otros grupos funcionales, si se desea. Se pueden obtener otros compuestos en los que R¹ es alcoxi o alcoxi sustituido dentro del alcance de la presente invención por alquilación del fenol antes del paso 2 con un agente alquilante apropiado. La conversión del E-3 en el producto final se realiza del modo representado en el esquema D. Las 3-[3-tert-butil-4-metoxi-5-((E)-estiril)-fenil]-1H-piridin-2-onas pueden obtenerse por hidrogenólisis de los éteres bencilicos en presencia de la olefina (véase el ejemplo 50).

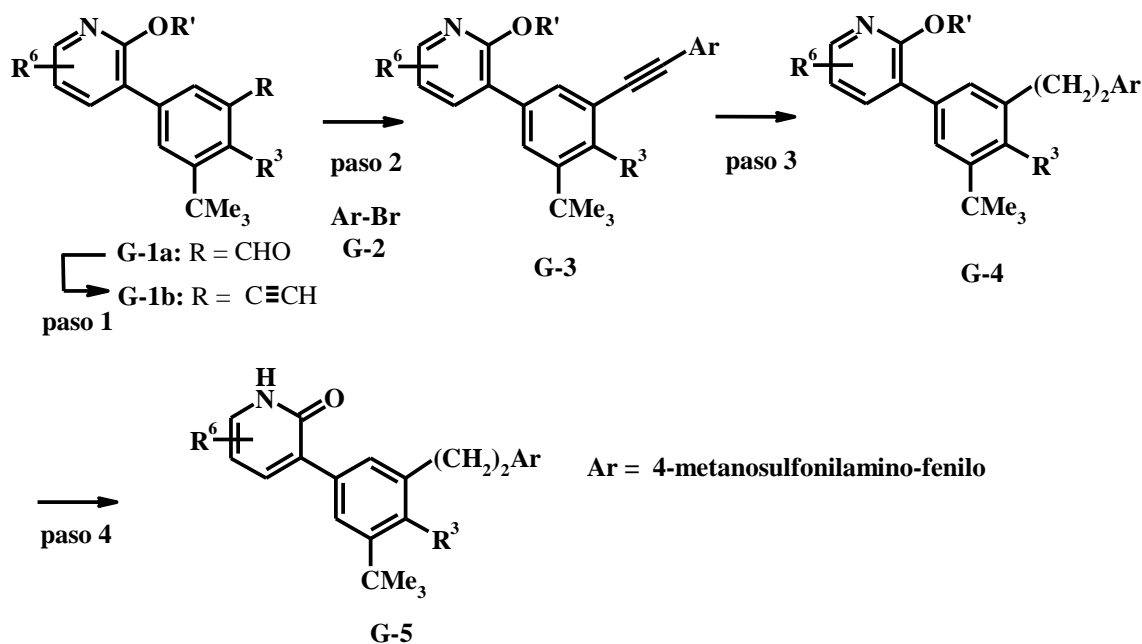
La introducción de sustituyentes en la posición 2 se efectúa partiendo de la 2,6-dibromo-4-tert-butilanilina. Se obtiene fácilmente un grupo acilamino por acilación de la amina y posterior introducción de la piridona. La introducción de la piridona y el grupo R² puede efectuarse fácilmente mediante una reacción de condensación cruzada catalizada con paladio. Las piridonas se introducen del modo indicado anteriormente y una cadena lateral de dos carbonos puede incorporarse con una condensación de Sonogashira del modo ilustrado en el esquema H o con una adición de Suzuki del modo ilustrado en el esquema R. El resto ciano puede introducirse sometiendo la anilina a una reacción de Sandmeyer y desplazando la sal de diazonio con un cianuro. La hidrólisis del nitrilo en condiciones estándar permite obtener los restos carboxilo, alcoxicarbonilo o carbamoilo.

Esquema F



- 5 Si fuera conveniente incorporar el ácido borónico al anillo bencénico en lugar del anillo de la piridina (esquema A, secuencia b), se pone en contacto el D-2 con el 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bis-[1,3,2]dioxaborolanilo para obtener el compuesto F-1 que se somete a una condensación de tipo Suzuki con una 2-alcoxi-piridina apropiadamente sustituida F-2, en la que X es halógeno, trifluorsulfonilo o toluenosulfonilo, obteniéndose el compuesto F-3 que se convierte en los productos finales del modo representado en los esquema facilitados.

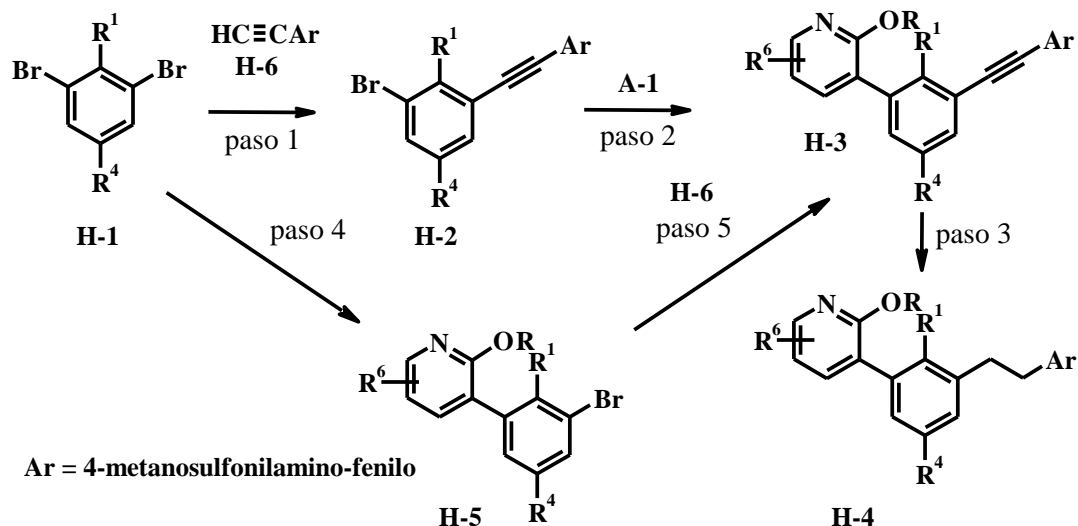
Esquema G



- 10 Como alternativa, la cadena lateral feniletilo puede transformarse convirtiendo el aldehído G-1a en el acetileno G-1b y condensando con un haluro de arilo por ejemplo la N-(4-bromo-fenil)-metanosulfonamida (G-2) u otro halo- o trifluorsulfonilo-benceno oportunamente sustituido para obtener el compuesto G-3 (es decir, una condensación de Sonogashira). Pueden utilizarse con ventaja muchos yoduros de arilo o heteroarilo sustituidos. La reducción del acetileno se efectúa por métodos convencionales y la desalquilación del éter de piridinilo permite obtener la piridona deseada. El acetileno se obtiene condensando el compuesto G-1a con (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfonato de dietilo (R. Muller y col., Syn. Lett. 6, 521, 1996)
- 15 La condensación de Sonogashira (K. Sonogashira y col., Tetrahedron Lett. 4467-4470, 1975; K. Sonogashira, Comprehensive Organic Synthesis; B.M. Trost y I. Fleming, coord.; Pergamon Press, Oxford, 1991; vol. 3, capítulo 2.4, p. 521) se efectúa normalmente en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el Pd(PPh₃)₄ o Pd(II)Cl₂(PPh₃)₂ y una sal cuprosa, por ejemplo el CuI, una dialquil- o trialquilamina del tipo dietilamina, diisopropilamina, TEA y similares, a una temperatura entre t.amb. y 100°C. La reacción puede llevarse a cabo
- 20 empleando una base amina como disolvente o con otros disolventes orgánicos, incluidos los hidrocarburos, éteres, alcoholes, DMA acuosa y similares. La existencia de procedimientos alternativos aporta flexibilidad a la planificación de la síntesis, lo cual permite la introducción de muchos restos arilo y heteroarilo sustituidos. La condensación de

Hiyama es una condensación cruzada afín, catalizada con paladio, de un trialcoxisilil-acetileno, un trifluorsililacetileno o un trialquilsililacetileno y un haluro de arilo y puede utilizarse para la obtención de los compuestos de la presente invención (Y. Hatanaka y T. Hiyama, J. Org. Chem. 53(4), 918-920, 1988; N.A. Strotman y col., Angew. Chem. Int. Ed., 46, 3556-3558, 2007).

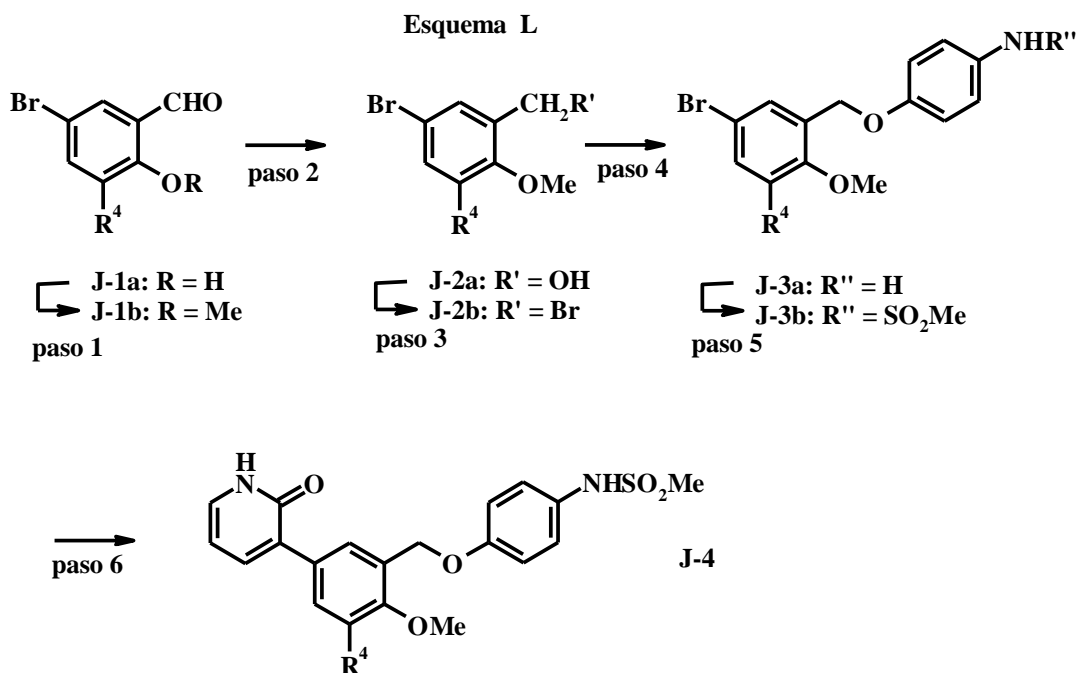
Esquema H



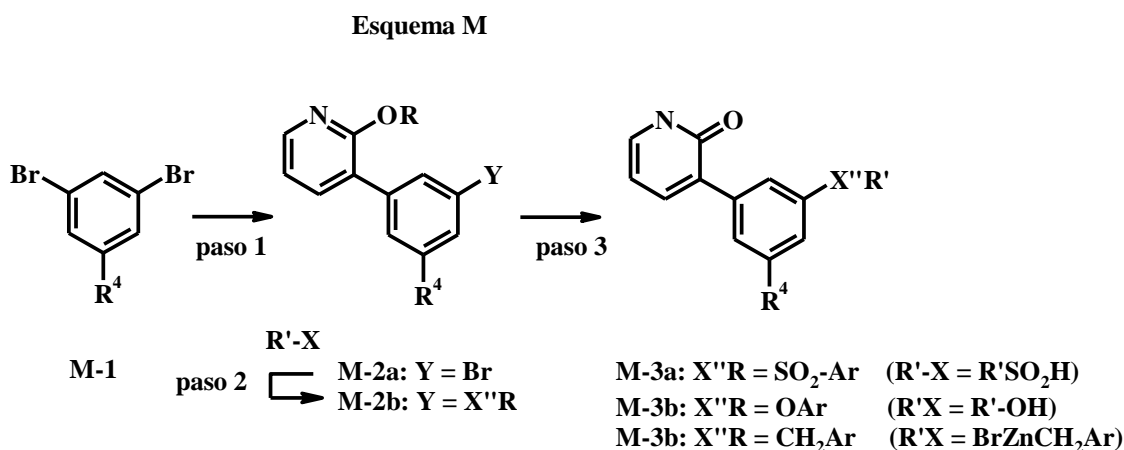
5

La cadena lateral feniletilo puede introducirse en forma de unidad aislada empleando una condensación de tipo Sonogashira de un fenil-acetileno, por ejemplo el H-6, y el bromuro de arilo H-1 (esquema H). La introducción del anillo piridona protegido mediante una condensación de tipo Suzuki del compuesto A-1 permite obtener el H-3, que se convierte en los compuestos deseados aplicando procedimientos ya descritos antes. La secuencia de los pasos es flexible y de este modo la condensación de Suzuki pueden efectuarse en primer lugar, formándose el compuesto H-5, que después se convierte en el diaril-acetileno H-3.

10

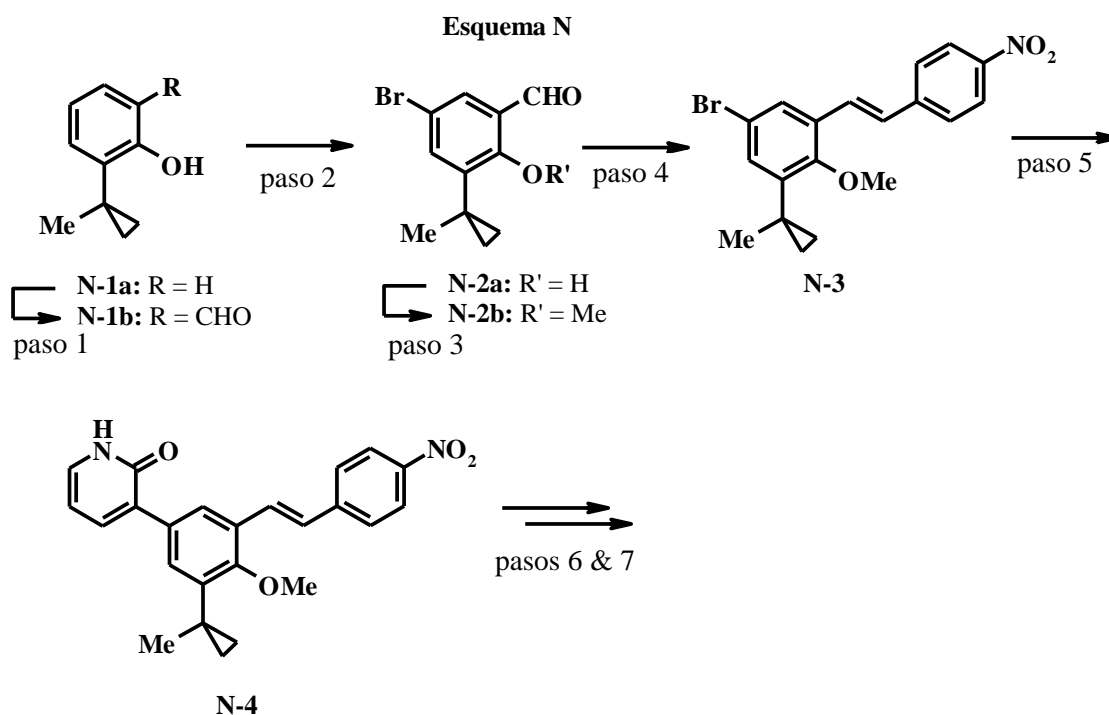


5 Los derivados de 4-[5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benciloxi]-fenilo se obtienen por alquilación de un bromuro de 2-bromo-bencilo (J-2b) y posterior introducción de la piridona por condensación de Suzuki con el ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-borónico del modo representado en el esquema L. Los expertos podrán apreciar que se pueden sintetizar muchos fenoles de sustituciones diversas que pueden emplearse en lugar de la N-(4-hidroxi-fenil)-metanosulfonamida que se ha representado antes a título ilustrativo, pero no para limitar esta invención.



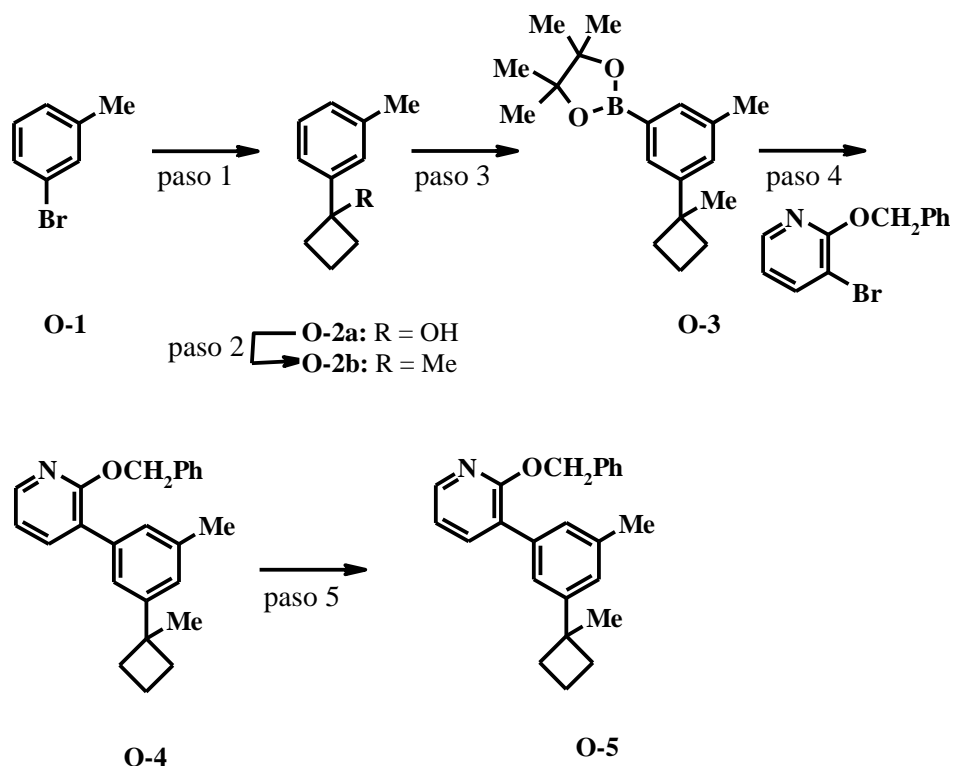
10 La introducción de un aril-éter o arilsulfona en la posición 3 de las fenil-1H-piridin-2-onas puede realizarse mediante un desplazamiento catalizado con paladio de un halógeno o de un triflato. Ya se ha descrito la condensación C-O catalizada con paladio de haluros de arilo inactivados con alcoholes y fenoles (M. Palucki y col., J. Am. Chem. Soc. 119(14), 3395-96, 1997; G. Mann y col., J. Am. Chem. Soc. 121(13), 3224-3225, 1999). De modo similar, por condensación de haluros y triflatos de arilo y ácidos aril-sulfónicos catalizada con paladio permite obtener diaril-sulfonas (S. Cacchi y col., J. Org. Chem. 69(17), 5608-14, 2004; S. Cacchi y col., Synlett 3, 361, 2003). La introducción de un resto aralquilo o alquilo en la posición 3 de las fenil-1H-piridin-2-onas puede realizarse efectuando una condensación de Negishi (E.-I. Negishi, Acc. Chem. Res. 15, 340-348, 1982). La reacción de Negishi se cataliza con paladio Pd(0) y el paladio está ligado con preferencia a un ligando bidentado que incluye al Pd(dppf)Cl₂ y Pd(dppe)Cl₂ (J.M. Herbert, Tetrahedron Lett. 45, 817-819, 2004). La reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente aprótico inerte y los disolventes etéreos idóneos habituales que incluyen al dioxano, DME y THF. La reacción se realiza habitualmente a temperatura elevada.

15

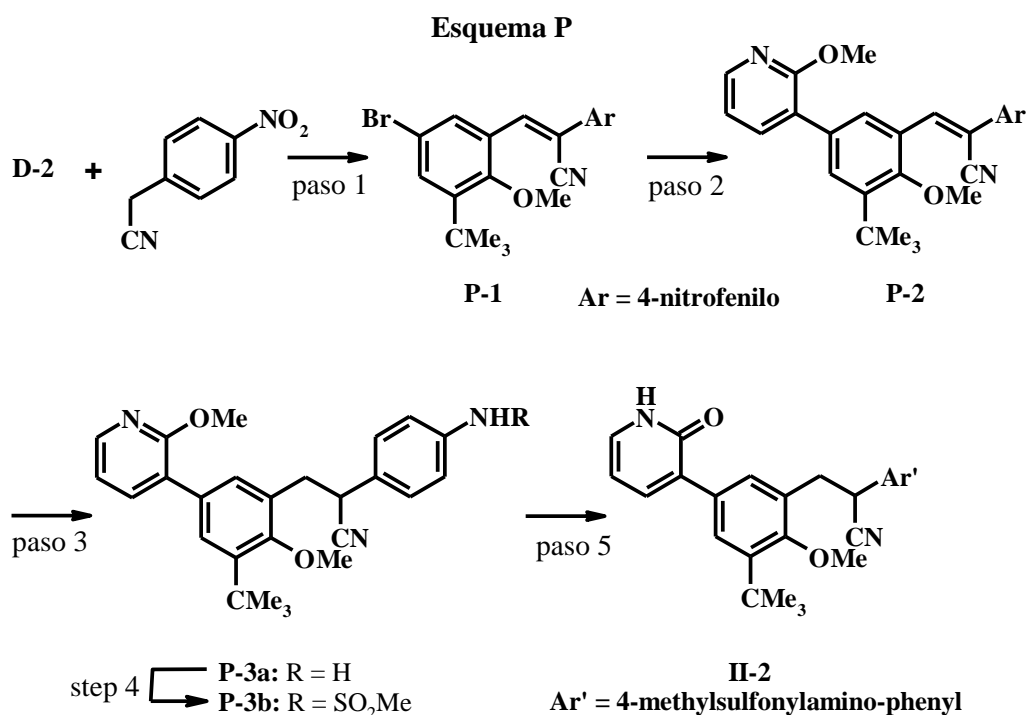


5 Los compuestos contemplados en la presente invención con un sustituyente 1-metil-ciclopropilo se obtienen a partir del 2-(1-metil-ciclopropil)-fenol (CASRN 4333684-77-6) del modo representado en el esquema N. Los compuestos contemplados en la presente invención, la 3-[3-(1-metil-ciclobutil)-fenil]-1H-piridin-2-ona y la 3-[3-(1-metil-ciclopentil)-fenil]-1H-piridin-2-ona, se obtienen por condensación de un reactivo arilo de Grignard con una cicloalcanona y conversión del alcohol terciario resultante en un alcano terciario, del modo representado en el esquema O. La sustitución del carbinol por un alquilo se efectúa con TiCl_4 y un dialquil-cinc del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 21. La introducción de un éster de ácido borónico, condensación mediada con paladio con una 2-benciloxi-3-bromopiridina y desbencilación del grupo éter permite transformar el anillo de piridona.

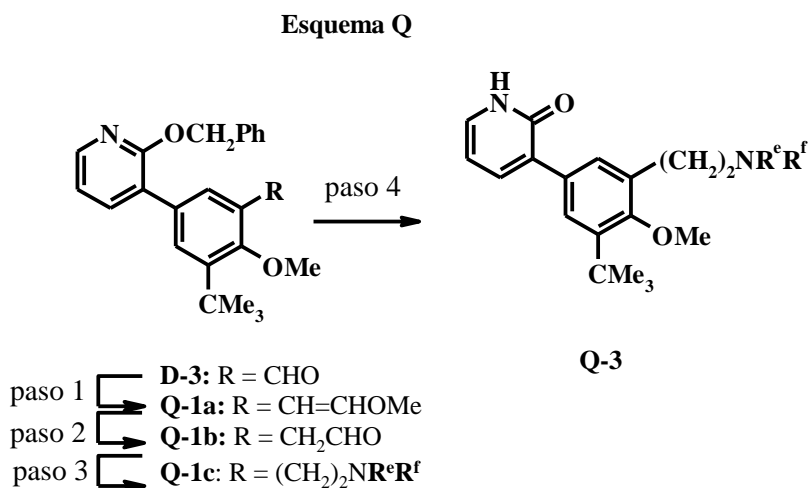
Esquema O



5 Los compuestos sustituidos por feniletilo contemplados en la presente invención, que contienen un sustituyente en el enlace alqueno, pueden obtenerse por condensación de un derivado de fenil-acetonitrilo sustituido con el compuesto D-2 obteniéndose el compuesto P-1. Por reducción de la olefina y del grupo nitro, si estuviera presente, se obtiene el compuesto P-3a que en el presente ejemplo está sulfonilado. El sustituyente ciano puede convertirse en otros grupos funcionales por hidrólisis o reducción en el carboxialdehído correspondiente, que puede convertirse en un ácido carboxílico y después condensarse con una amina o reducirse para formar el correspondiente alcohol primario. Los ejemplos representativos se recogen en la tabla I.

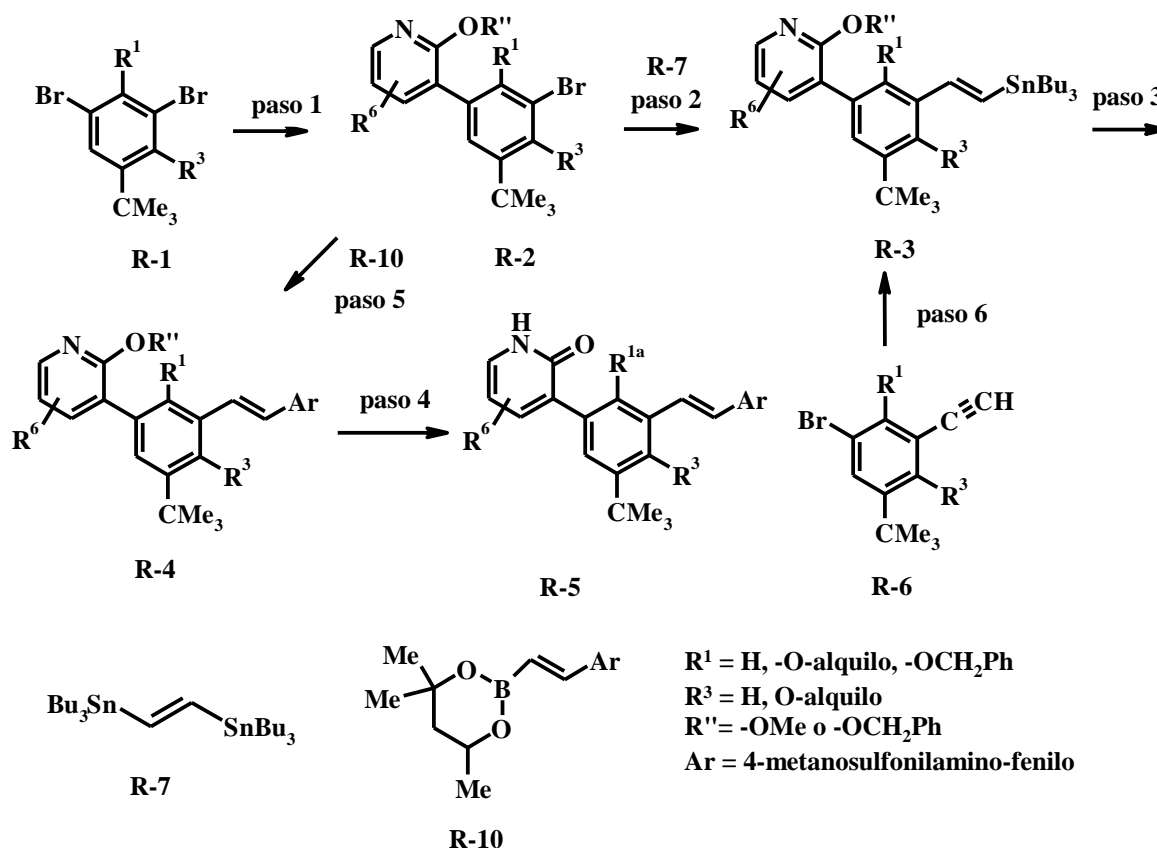


5 Los compuestos de la presente invención que tienen un sustituyente dialquilaminoetilo pueden obtenerse por una aminación reductora del [5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenil]-acetaldehído Q-1b que se obtiene por una homologación de Wittig del compuesto D-3 con metoximetileno-trifenil-λ⁵-fosfano e hidrólisis del enol-éter resultante Q-1a. Por aminación reductora con una amina primaria o secundaria se obtiene el compuesto Q-1c que después puede convertirse en la piridona por hidrogenólisis o por hidrólisis ácida.



10 La aminación reductora se lleva a cabo normalmente combinando una amina y un compuesto carbonilo en presencia de un hidruro metálico complejo, por ejemplo el NaBH₄, LiBH₄, NaBH₃CN, Zn(BH₄)₂, triacetoxiborhidruro sódico o un complejo borano/piridina, de modo conveniente a un pH de 1-7, opcionalmente en presencia de un agente deshidratante, por ejemplo tamices moleculares o Ti(IV)(O-i-Pr)₄ para facilitar la formación del compuesto intermedio imina a temperatura ambiente. Como alternativa se puede formar la imina en atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, p.ej. en presencia de Pd/C, con una presión de hidrógeno de 1 a 5 bares, con preferencia a una temperatura entre 20°C y la temperatura de ebullición del disolvente. Puede ser también ventajoso
 15 proteger los grupos reactivos durante la reacción mediante grupos protectores convencionales, que después de la reacción se eliminan de nuevo por métodos convencionales. Los procedimientos de aminación reductora se han revisado p.ej. en R.M. Hutchings y M.K. Hutchings, Reduction of C=N to CHNH by Metal Hydrides, en: Comprehensive Organic Synthesis, col. 8, I. Fleming (coord.), Pergamon, Oxford 1991 pp. 47-54.

Esquema R



La obtención de las 5-((E)-estiril)-fenil]-1H-piridin-2-onas por una homologación de Wittig se representa en el esquema D. En los métodos alternativos se pueden efectuar también condensaciones catalizadas con paladio (esquema R). Por condensación del compuesto R-1 con un ácido piridinil-borónico en las condiciones aquí descritas se obtiene el compuesto R-2 (véase el ejemplo 35 para el caso en el que R¹ y R³ son hidrógeno). Por condensaciones sucesivas de tipo Stille con el compuesto R-7 (paso 2) permiten obtener inicialmente un R³ que después se condensa (paso 4) con un compuesto haloarilo sustituido, por ejemplo la N-(2-fluor-4-yodo-fenil)-metanosulfonamida o la 2-amino-5-yodo-piridina obteniéndose el resto R⁴.

La reacción de condensación cruzada de Stille es una condensación catalizada con paladio de un aril- o vinil-estannano con un haluro de arilo o vinilo o con compuestos aril- o vinil-sulfoniloxi (J.K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **25**, 508-524, 1986; A.F. Littke y G.C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **38**, 2411-2413, 1999). Pueden emplearse reactivos de Pd que son productos comerciales, incluidos el Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ y Pd₂(dba)₃. Los ligandos fosfina son acelerantes útiles, cuando no son componentes del catalizador de paladio. Los ligandos que son donantes relativamente poco generosos de electrones tienden a proporcionar la máxima aceleración (V. Farina y B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 9585-9595, 1991). Se han incorporado aditivos, incluido el CuI, para acelerar la reacción (V. Farina y col., *J. Org. Chem.* **59**, 5905-5911, 1994). La reacción se lleva a cabo normalmente en disolventes apróticos y temperatura elevada.

Como alternativa, el fenil-acetileno (R-6, ver esquema G y paso 3 del ejemplo 9 de la conversión de un derivado de benzaldehído en el correspondiente fenilacetileno) puede someterse a una hidroestannilación por radicales libres (E.J. Corey y R.H. Wollenberg, *J. Org. Chem.* **40**, 2265, 1975; M.E. Jung y L.A. Light, *Tetrahedron Lett.* **23**, 3851, 1982) formándose el compuesto R-3 que puede someterse a una condensación de Stille catalizada con paladio ya descrita antes. Otra estrategia alternativa adicional es la condensación de Suzuki del compuesto R-2 y un vinil-[1,3,2]dioxaborinano (242) para obtener directamente un aril-estireno (R-4).

Puede determinarse la actividad de los compuestos de la invención como inhibidores del HCV por cualquier método apropiado, ya conocido de los expertos, incluidos los ensayos "in vivo" e "in vitro". Por ejemplo la actividad inhibidora de la NS5B del HCV de los compuestos de la fórmula I puede determinarse con procedimientos estándar de ensayo, descrito en Behrens y col., *EMBO J.* **15**, 12-22, 1996, Lohmann y col., *Virology* **249**, 108-118, 1998 y Ranjith-Kumar y col., *J. Virology* **75**, 8615-8623, 2001. A menos que se indique otra cosa, los compuestos de esta invención han demostrado actividad inhibidora de NS5b HCV "in vitro" en dichos ensayos estándar. Las condiciones de ensayo de

la polimerasa del HCV aplicadas para los compuestos de la presente invención se describen en el ejemplo 3. Se han desarrollado sistemas de replicón de base celular para el HCV, en los que las proteínas no estructurales replican de modo estable el RNA vírico subgenómico en células Huh7 (V. Lohmann y col., Science 285, 110, 1999 y K.J. Blight y col., Science 290, 1972, 2000. Las condiciones de ensayo de replicón de base celular aplicadas a los compuestos de la presente invención se describen en el ejemplo 4. En ausencia de replicasa HCV funcional purificada, formada por proteínas víricas no estructurales y proteínas de hospedante, nuestros conocimientos de la síntesis de RNA de los *Flaviviridae* procede de estudio en los que se emplean RNA-polimerasas dependientes de RNA recombinantes y activas y de la validación de estos estudios en el sistema de replicón de HCV. La inhibición de la polimerasa de HCV recombinante purificada con compuestos en ensayos bioquímicos “in vitro” puede validarse empleando el sistema de replicón, para ello la polimerasa existe en el complejo de replicasa, asociado con otros polipéptidos víricos y celulares, en una estequiometría apropiada. La demostración de la inhibición de base celular de la replicación del HCV puede ser más predictiva de la función “in vivo” que la demostración de la actividad inhibidora de la NS5B del HCV en ensayos bioquímicos “in vitro”.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas y vehículos de dosificación para la administración oral. La administración oral puede realizarse en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías de administración, incluidas la continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente mejorador de penetración), bucal, nasal, inhalación y supositorios, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es en general el oral aplicando un régimen conveniente de dosificación diaria, que puede ajustarse al grado de dolor y a la respuesta del paciente al principio activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, puede envasarse dentro de una forma de composición farmacéutica y dosificación unitaria. Las composiciones farmacéuticas y las formas unitarias de dosificación pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz del ingrediente activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria que se pretenda emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes o cápsulas rellenas para el uso oral; o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contendrá del 5 % al 95 % de compuesto o compuestos activos (p/p). El término “preparación” o “forma de dosificación” indica tanto formulaciones sólidas como líquidas del compuesto activo y los expertos en la materia sabrán entender que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones en función del órgano o tejido diana y de la dosis y de los parámetros farmacocinéticos deseados.

El término “excipiente” empleado en la descripción indica un compuesto que es útil para preparar una composición farmacéutica, es sano en general, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido e incluye a los excipientes que son aceptables para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico en humanos. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos o bien, en general, se administrarán mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente idóneos, elegidos en función de la vía de administración deseada y de la práctica farmacéutica estándar.

“Farmacéuticamente aceptable” indica que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica que es segura en general, no tóxica y no molesta en sentido biológico ni en ningún otro sentido e incluye que es aceptable para el uso farmacéutico humano.

Una forma de “sal farmacéuticamente aceptable” de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al principio activo, que estaría ausente en la forma de no sal y puede afectar a la farmacodinámica del principio activo en lo que respecta a su actividad en el cuerpo. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica, por ejemplo con la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, las tabletas, las píldoras, las cápsulas, los sellos, los supositorios y los gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o varias sustancias que actúan además como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material encapsulante. En los polvos, el vehículo se halla en general en forma de sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla en general con el vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compactan en forma y tamaño deseados. Los vehículos idóneos incluyen, pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Las formulaciones de forma sólida pueden contener, además del principio activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas son también apropiadas para la administración oral e incluyen la formulación líquida que incluye a las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Estas incluyen las preparaciones de forma sólida que se pretende convertir en preparaciones en forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse también en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitano o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el principio activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el principio activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo las gomas naturales o sintéticas, las resinas, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en formas unitarias de dosificación de tipo viales, jeringuillas prerrellenadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes multidosis a los que se añade un conservante. Las composiciones pueden adoptar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos aceitosos o no acuosos, incluyen al propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.ej. oleato de etilo) y pueden contener auxiliares de formulación, por ejemplo conservantes, humectantes, emulsionantes o agentes de suspensión, estabilizantes y/o agentes dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede adoptar la forma de polvo, obtenida por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución para la constitución antes del uso con un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas, lociones o como parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa a la que se añaden los agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y contendrán además en general uno o varios agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las píldoras que contienen los principios activos en una base aromatizada, normalmente sucrosa, acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; los enjuagues bucales que contienen el principio activo en un vehículo líquido apropiado.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y en ella se dispersa de forma homogénea el principio activo, por ejemplo por agitación. La mezcla fundida homogénea se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. En la técnica ya se conocen como apropiados los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen tales vehículos. Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Se aplican las soluciones o suspensiones directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrarse en una forma de dosis única o de dosis múltiple. En el último caso de un cuentagotas o una pipeta, esto puede realizarse por el mismo paciente que se administre un volumen apropiado, predeterminado, de la solución o suspensión. En el caso de un nebulizador, esto puede lograrse por ejemplo mediante una bomba nebulizadora calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de aerosol, en particular al tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. El compuesto tendrá en general un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Este tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. El principio activo se aloja en un envase presurizado con un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo el diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluorometano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. El aerosol puede contener además de modo conveniente un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse

mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base pulverulenta idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, tales como la hidroxipropilmetil-celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en una forma unitaria de dosificación, por ejemplo en cápsulas o cartuchos, p.ej. de gelatina o en envases de tipo blíster, a partir de los cuales se puede administrar el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con recubrimiento entérico, adaptado a una administración con liberación persistente o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de entrega son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando la tolerancia del paciente es crucial para el régimen de tratamiento. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se alojan con frecuencia en un soporte sólido adherido sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación persistente se insertan subcutáneamente a la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Las formulaciones idóneas junto con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en el manual Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para obtener numerosas formulaciones destinadas a una vía concreta de administración sin por ello inestabilizar las composiciones de la presente invención ni comprometer su actividad terapéutica.

La modificación de los compuestos presentes para hacerlos más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede llevarse fácilmente a la práctica mediante modificaciones menores (formación de sal, esterificación, etc.), que son bien conocidas de los expertos en la materia. Los expertos en la materia saben además modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de gestionar mejor la farmacocinética de los compuestos presentes para que tengan el efecto beneficioso máximo en los pacientes.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" empleado en la descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis deberá ajustarse a los factores individuales de cada caso particular. Tal dosis puede variar dentro de amplios límites, en función de numerosos factores, como son la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos que el paciente esté tomando, la vía y la forma de administración y las preferencias y la exigencia del facultativo que atiende al paciente. Para la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal al día en régimen de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosis diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, especialmente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y muy especialmente preferida entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis podría situarse entre 7 mg y 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias subdosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. Los expertos en tratar enfermedades del tipo descrito aquí serán capaces, sin realizar experimentación innecesaria y en base a sus conocimientos y experiencia personal y considerando las enseñanzas de esta aplicación, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

En las formas de ejecución de la invención, el compuesto activo o una sal del mismo pueden administrarse en combinación con otros agentes antivíricos, por ejemplo la ribavirina, un inhibidor nucleósido de polimerasa de HCV, otro inhibidor no nucleósido de polimerasa de HCV o un inhibidor de proteasa de HCV. Cuando el compuesto activo o su derivado o su sal se administran en combinación con otro agente antivírico, la actividad puede incrementarse con respecto al compuesto original. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, la administración puede ser concurrente o sucesiva, en lo que respecta a los derivados nucleósidos. La "administración concurrente" indica una administración de los agentes al mismo tiempo o en diferentes tiempos. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede realizarse con una formulación única que contenga dos o más principios activos mediante una administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un principio activo individual.

Se da por supuesto que las referencias hechas al tratamiento son extensivas a la profilaxis al tratamiento en condiciones ya existentes. Además, el término "tratamiento" de una infección del HCV se emplea aquí para indicar también el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado patológico asociado con una infección mediada por el HCV o de los síntomas clínicos de la misma.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como aquí se utiliza, significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a las exigencias individuales en cada caso particular. La dosis puede variar dentro de amplios límites dependiendo de numerosos factores tales como la

5 gravedad de la enfermedad que ha de tratarse, la edad y estado general de salud del paciente, otros medicamentos con los que está siendo tratado el paciente, la vía y forma de administración y las preferencias y experiencia del practicante médico implicado. Para la administración oral deberá ser apropiado en monoterapia y/o en terapia de combinación una dosis diaria de entre alrededor de 0,01 y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal y mas preferido de 1,0 a alrededor de 10 mg/kg se peso corporal y día. Así pues, para administración a una persona de 70 kg el rango de la dosis será de alrededor de 7 mg a 0,7 g por día. La dosis diaria puede administrarse como una sola dosis o en dosis divididas, típicamente entre 1 y 5 dosis por día. En general la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo para el paciente individual. Un experto ordinario en el tratamiento de las enfermedades aquí descritas podrá, sin experimentación indebida y en confianza con el conocimiento personal, experiencia y las exposiciones de esta solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos del presente invento para una enfermedad y paciente dados.

10 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, y opcionalmente uno o más agentes antivíricos adicionales, es una cantidad eficaz para reducir la carga vírica o para lograr una respuesta vírica sostenida a la terapia. Los indicadores útiles de una respuesta sostenida, además de la carga vírica, incluyen, pero no se limitan a: la fibrosis hepática, la elevación de los niveles de transaminasa en suero y la actividad necroinflamatoria en el hígado. Un ejemplo habitual que se pretende que sea ilustrativo pero no limitante de un marcador es la alanina-transaminasa (ALT) en suero, que se mide mediante ensayos clínicos estándar. En algunas formas de ejecución de la invención, un régimen de tratamiento eficaz es aquel que reduce los niveles de la ALT a menos de 45 IU/ml de suero.

15 La modificación de los compuestos presentes para hacerlos más solubles en agua o en otros vehículos, por ejemplo, puede realizarse fácilmente mediante transformaciones menores (formación de sal, esterificación, etc.), que todos los expertos ya conocen. Los expertos saben además que se puede modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto concreto para conseguir que la farmacocinética de los presentes compuestos sea óptima y permite conseguir los efectos beneficiosos máximos en los pacientes.

20 Los siguientes ejemplos ilustran la obtención y la evaluación biológica de los compuestos dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y obtenciones que se describen a continuación tienen como finalidad el facilitar a los expertos una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. En modo alguno deberán considerarse como limitadores del alcance de la invención, ya que son meramente ilustrativos y representativos del mismo.

30 Ejemplo 1

3-(3-tert-butil-4-difluormetoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona (I-6)

35 paso 1 - A una mezcla de 4-bromo-2-tert-butil-fenol (640 mg, 2,795 mmoles) y carbonato potásico (1,20 g, 8,682 mmoles) en DMF (8 ml) se le añade el clorodifluoracetato de etilo (1,1 ml, 8,687 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche, se enfría a t.amb. y se diluye con EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con agua, con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con hexano, obteniéndose 259 mg (33%) de 4-bromo-2-tert-butil-difluormetoxi-benceno (20) en forma de aceite incoloro.

40 paso 2 - En un sintetizador de microondas se calienta a 115°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el compuesto 20 (129 mg, 0,464 mmoles), el ácido 2-metoxi-3-piridina-borónico (37, 108 mg, 0,706 mmoles, CASRN 163105-90-6), Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0,034 mmoles) y Na₂CO₃ (147 mg, 1,387 mmoles) en una mezcla de MeOH (3 ml) y DCM (1 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida. Se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 5 % de EtOAc), obteniéndose 82 mg (58%) de la 3-(3-tert-butil-4-difluormetoxi-fenil)-2-metoxi-piridina (22) en forma de aceite.

45 paso 3 - En un tubo sellado se calienta a 70°C durante una noche una mezcla del 22 (82 mg, 0,267 mmoles), HBr del 48% (90 µl, 0,784 mmoles) y HOAc (4 ml). Se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa eluyendo con EtOAc al 66% en hexanos, obteniéndose 39 mg (rendimiento = 50 %) del compuesto I-6 en forma de sólido ligeramente amarillo.

50 Ejemplo 2

3-(5-tert-butil-2-metoxi-fenil)-6-etil-1H-piridin-2-ona (I-109)

55 paso 1 - En un tubo sellado se calienta a 100°C durante una noche una mezcla de 2-bromo-6-metoxipiridina (5,00 g), tributilvinil-estaño (9,30 ml) y PdCl₂(PPh)₃ en dioxano (100 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se eliminan los componentes orgánicos volátiles a presión reducida. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a

través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 2,00 g de la 2-metoxi-6-vinil-piridina (24) en forma de aceite incoloro.

5 paso 2 - Se agita a t.amb. con 1 atmósfera de H₂ durante 45 min una mezcla del 24 (1,95 g) y Pd al 10 % en p. sobre C (50 mg) en EtOAc (15 ml) y EtOH (15 ml). Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 5 % de EtOAc), obteniéndose 560 mg de la 2-etil-6-metoxipiridina (26) en forma de aceite incoloro.

10 paso 3 - En un tubo sellado se calienta a 90°C durante una noche una mezcla del 26 (530 mg), HBr del 48% (1,05 ml) y HOAc (10 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra, obteniéndose la 2-etil-6-hidroxipiridina (28) en forma de sólido ligeramente amarillo.

paso 4 - A una solución del 28 (250 mg) en CCl₄ (10 ml) se le añade a t.amb. la NBS (730 mg). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h y se enfría a t.amb. Se recoge por filtración el sólido precipitado y se lava con MeOH, obteniéndose el producto 3,5-dibromo-2-etil-6-hidroxipiridina (30), (330 mg), en forma de sólido blanco.

15 paso 5 - A una suspensión del 30 (320 mg) en THF (10 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de n-BuLi (2,0M en ciclohexano, 1,25 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 2 h, se trata con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 50 % de EtOAc), obteniéndose 45 mg de la 3-bromo-6-etil-2-hidroxi-piridina (32) en forma de sólido blanco.

20 paso 6 - Se irradia en un reactor de microondas a 120°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el 32 (45 mg), ácido 5-tert-butil-2-metoxibencenoborónico (CASRN 128733-85-7, 69 mg), Na₂CO₃ (58 mg) y Pd(PPh₃)₄ (26 mg) en una mezcla de MeOH (4 ml) y DCM (1 ml). Se eliminan los componentes orgánicos volátiles a presión reducida. Se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose 10 mg del compuesto I-105 en forma de sólido blanco.

25 El I-13 puede obtenerse a partir del 4-tert-butil-2,6-dibromo-fenol (CASRN 98-22-6) con condensación de Suzuki con el 37 aplicando un procedimiento similar al paso 2 del ejemplo 1 y desmetilando el éter de piridinilo aplicando un procedimiento similar al paso 3 del ejemplo 1. El I-9 se obtiene de modo similar excepto que se reemplaza el 4-tert-butil-2,6-dibromo-fenol por el 2,6-dibromo-4-(1,1-dimetil-propil)fenol.

30 El I-4 puede obtenerse a partir del 2-tert-butil-4-bromo-anisol (33, CASRN 14804-34-3) por condensación de Suzuki con el 37 aplicando un procedimiento similar al paso 2 del ejemplo 1 y desmetilando el éter de piridinilo aplicando un procedimiento similar al paso 3 del ejemplo 1. El 33 puede obtenerse por alquilación de Friedel-Crafts del 4-bromoanisol con cloruro de tert-butilo y AlCl₃.

El I-3 puede obtenerse por condensación de Suzuki de 3-bromo-2-hidroxi-piridina (CASRN 13466-43-8) y ácido 3-tert-butil-5-metil-bencenoborónico (CASRN 193905-93-0) aplicando un procedimiento similar al paso 2 del ejemplo 1.

35 El I-16 puede obtenerse con condensación de Suzuki del 37 y 2-cloro-6-bromo-4-tert-butil-fenol (35, CASRN 53751-70-9) y el 37 aplicando un procedimiento similar al paso 2 del ejemplo 1 y desmetilación de la piridina según paso 3 del ejemplo 1. El fenol 35 puede obtenerse poniendo en contacto el 2-bromo-4-tert-butil-fenol con cloruro de sulfurilo. El I-1 y el I-2 pueden obtenerse de modo similar, excepto que el 35 se sustituye por el 4-tert-butil-bromobenceno (CASRN 3972-64-3) y 2-bromo-4-tert-butil-fenol (CASRN 2198-66-5), respectivamente.

40 El I-15 puede obtenerse a partir del 2,6-dibromo-4-tert-butil-fenol (CASRN 98-22-6). La condensación secuencial de Suzuki con el 37 y ácido bencenoborónico aplicando condiciones similares a las del paso 2 del ejemplo 1 y desmetilación aplicando condiciones similares a las del paso 3 del ejemplo 1 permite obtener el compuesto I-15.

El I-7 puede obtenerse por condensación de Suzuki de la 3-bromo-5-metil-1H-piridin-2-ona (CASRN 17282-02-9) y ácido 3-tert-butil-5-metil-benceno-borónico aplicando condiciones similares a las del paso 2 del ejemplo 1.

45 Ejemplo 3

3-tert-butil-N-(4-metanosulfonilamino-2-metil-fenil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida (I-69)

50 paso 1 - A una solución del 3-tert-butil-2-hidroxibenzaldehído (CASRN 24623-65-2, 5,00 g) en DCM (20 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de Br₂ (1,45 ml) en DCM (15 ml) durante un período de 30 min. Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante durante 1 h y se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida, obteniéndose 7,23 g del 5-bromo-3-tert-butil-2-hidroxibenzaldehído (B-1b, R⁴ = tert-Bu) en forma de sólido ligeramente amarillento.

paso 2 - Se calienta a 50°C durante 1 h una mezcla del B-1b (R⁴ = tert-Bu, 3,83 g), Mel (2,32 ml) y K₂CO₃ (6,18 g) en DMF (50 ml), se enfría a t.amb. y se diluye con éter y agua. Se lava la fase orgánica tres veces con agua, después

con salmuera, se seca (MgSO_4) y se concentra, obteniéndose 3,99 g del 5-bromo-3-tert-butil-2-metoxibenzaldehído B-1c ($\text{R}^4 = \text{tert-Bu}$) en forma de sólido amarillo.

5 paso 3 - En un reactor de microondas se irradia a 120°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el B-1c (1,08 g), el 37 (0,91 g), Na_2CO_3 (1,05 g) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (460 mg) en una mezcla de MeOH (20 ml) y DCM (5 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida. Se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano del 0 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 300 mg del compuesto B-2a ($\text{R}^n = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{tert-Bu}$ y $\text{R}^6 = \text{H}$, 39, CASRN 417715-87-8).

10 paso 4 - A una solución del B-2a (1,40 g) en una mezcla de tert-BuOH (30 ml) y agua (30 ml) se le añade el 2-metil-2-butenol (10 ml), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7,80 g) y NaClO_2 (3,80 g). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C y se deja calentar a t.amb. durante un período de 1,5 h, después se añade una solución acuosa 1N de HCl para ajustar la mezcla reaccionante a un pH inferior a 7. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 0 al 15 % de MeOH), obteniéndose 720 mg del compuesto B-2b ($\text{R}^n = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{tert-Bu}$ y $\text{R}^6 = \text{H}$) en forma de sólido blanco.

15 paso 5 - En un tubo sellado se calienta a 70°C durante 6,5 h una mezcla del B-2b (700 mg), HBr del 48 % (1,23 ml) y HOAc (8 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 0 al 15 % de MeOH), obteniéndose 600 mg del compuesto B-3a ($\text{R}^n = \text{H}$, $\text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{tert-Bu}$; 39) en forma de sólido blanco.

20 paso 6 - A una solución del B-3a (40 mg) en DMF (2 ml) se le añaden sucesivamente a 0°C la N-(4-amino-3-metilfenil)-metanosulfonamida (CASRN 108791-97-5, 57 mg), HOBt (27 mg) y EDCI (38 mg). Se saca la mezcla reaccionante del baño de enfriamiento y se agita durante 1,5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae con EtOAc. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO_2 , obteniéndose 57 mg del compuesto I-69 en forma de sólido.

25 Los siguientes compuestos pueden obtenerse de modo similar excepto que en el paso 6, se reemplaza la N-(4-amino-3-metilfenil)-metanosulfonamida por la amina entre paréntesis: I-19 (ciclopropilamina, CASRN 765-30-0), I-34 (fenetilamina, CASRN 64-04-0), I-35 (2-fenil-propilamina, CASRN 582-22-9), I-36 (2-piridin-3-il-propilamina, CASRN 20173-24-4), I-37 (bencil-amina), I-38 (C-piridin-4-il-metilamina, CASRN 3731-53-1), I-40 ((4-aminometil-fenil)-dimetil-amina, CASRN 19293-58-4), I-41 (N,N-dimetilamino-anilina, CASRN 99-98-9), I-42 (3-pirrolidin-1-il-propilamina, CASRN 23159-07-1), I-43 (N^1, N^1 -dimetil-etano-1,2-diamina, CASRN 108-00-9), I-44 (1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona), I-68 (anilina), I-76 (N-[(4-aminofenil)metil]-metanosulfonamida, CASRN 81880-95-7), I-77 (1-metil-piperidin-3-ilamina, CASRN 42389-57-1), I-78 (alcohol 2-metil-3-amino-bencílico, CASRN 57414-76-3), I-79 (2-metil-anilina, CASRN 95-53-4), I-90 (5-amino-piperidin-2-ona, CASRN 154148-70-6), I-91 (1-metil-piperidin-4-ilamina, CASRN 41838-46-4), I-92 (N,N-dimetil-ciclohexano-1,4-diamina, CASRN 42389-50-4), I-93 ((2-amino-ciclohexil)-metanol, CASRN 89854-92-9), I-97 ((3-amino-fenil)-metanol, CASRN 1877-77-6), I-101 (ciclohexilamina, CASRN 108-91-4), I-105 (piperidin-3-il-metanol, CASRN 4606-65-9), I-185 (2-metil-3-hidroxi-anilina (CASRN 53222-92-7).

40 El I-88 y el I-89 pueden obtenerse de modo similar, excepto que en el paso 6 se reemplaza la N-(4-amino-3-metilfenil)-metanosulfonamida por la 3-(N-Boc-amino)piperidina (CASRN 73874-95-0) y 3-(N-Boc-amino)piperidina (CASRN 172603-05-3), respectivamente. Se efectúa la eliminación del grupo protector Boc aplicando las condiciones estándar (TFA/DCM o HCl 1N en dioxano).

Ejemplo 4

45 N-{3-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzoil]-fenil}-metanosulfonamida (I-100, esquema C)

50 paso 1 - A una solución del 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-benzaldehído (B-2a, $\text{R}^4 = \text{tert-Bu}$, $\text{R}^6 = \text{H}$, 110 mg, 0,368 mmoles) en THF (5 ml) se le añade a 0°C una solución de cloruro de 3-(bis-(trimetilsilil)amino)fenil-magnesio (1,0 M en THF, 0,750 ml, 0,750 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa 1N de HCl y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 25 al 50 % de EtOAc), obteniéndose 79 mg (55%) del (3-amino-fenil)-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-metanol (34) en forma de aceite incoloro.

55 paso 2 - A una solución del 34 (79 mg, 0,202 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade a t.amb. el MnO_2 (359 mg, 4,129 mmoles). Se agita vigorosamente la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 h, se filtra el sólido a través de un lecho de CELITE® Y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 5 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 69 mg del producto

(rendimiento = 88 %), la (3-amino-fenil)-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-metanona (36), en forma de aceite incoloro.

5 paso 3 - En un tubo sellado se calienta a 60°C durante una noche una solución del 36 (69 mg, 0,177 mmoles), HBr del 48 % (0,075 ml, 0,654 mmoles) y AcOH (3 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexanos, obteniéndose 44 mg (rendimiento = 66 %) de la 3-[3-(3-amino-benzoil)-5-tert-butil-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona (38 [I-59]) en forma de sólido ligeramente amarillo.

10 paso 4 - A una solución del 38 (29 mg, 0,077 mmoles) en piridina (2 ml) se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (10 µl, 0,129 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y se lava con una solución saturada de CuSO₄. Se lava la fase orgánica con agua y se concentra. Se recoge el residuo en una mezcla de THF (4 ml) y NaOH acuoso 1N (4 ml), se agita a t.amb. durante una noche, se neutraliza con una solución acuosa 1N de HCl y se extrae con EtOAc. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc/hexanos, obteniéndose 27 mg (rendimiento = 77 %) del compuesto I-100 en forma de sólido blanco mate.

15 El I-47, I-49, I-50, I-52, y I-57 se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 1, se reemplaza el cloruro de 3-(bis-(trimetilsilil)amino)fenil-magnesio por el bromuro de fenil-magnesio, bromuro de 3-fluorfenil-magnesio (CASRN 17318-03-5), bromuro de 4-fluorfenil-magnesio (CASRN 352-13-6), bromuro de 3,5-difluorfenil-magnesio (CASRN 62351-47-7) y bromuro de 3-metiltien-2-il-magnesio (CASRN 95184-07-9), respectivamente.

20 El I-54 y I-55 pueden obtenerse de modo similar excepto que en el paso 1 se reemplaza el cloruro de 3-(bis-(trimetilsilil)amino)fenil-magnesio por el bromuro de (3-benciloxi)fenil-magnesio (CASRN 36281-96-6) y el bromuro de (4-benciloxi)fenil-magnesio (CASRN 120186-59-6). El grupo protector bencilo se elimina por hidrogenólisis catalítica.

25 El I-63 se obtiene de modo similar por condensación del B-2a (R⁴ = tert-Bu, R⁶ = H) y el cloruro de 3-cianofenil-magnesio (CASRN 511903-65-6). La oxidación del carbinol se efectúa con MnO₂ con arreglo al procedimiento del paso 2 de este ejemplo, obteniéndose el 3-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzoil]-benzonnitrilo (41). La hidrólisis del nitrilo se efectúa con hidrido(ácido dimetil-fosfinoso-kP)[hidrógeno-bis-(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) en EtOH a reflujo. La desmetilación con HBr/HOAc se efectúa con arreglo al procedimiento del paso 5 del ejemplo 3.

30 Se obtiene el I-66 por hidrogenación catalítica del 41 con níquel Raney (MeOH/NH₄OH), obteniéndose la 3-[3-(3-aminometil-benzoil)-5-tert-butil-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona. La conversión de la amina en la sulfonamida y la descomposición del éter de piridinilo se efectúan con arreglo a los procedimientos del paso 3 y 4 del ejemplo 6.

Ejemplo 5

3-[3-(2-amino-piridina-4-carbonil)-5-tert-butil-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona (I-84, esquema C)

35 paso 1 - En atmósfera de argón, a una solución de 2-cloro-4-yodo-piridina (1,577 g, 6,586 mmoles) en THF (15 ml) se le añade a -40°C una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2,0M en Et₂O, 2,6 ml, 5,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -40°C durante 30 min y se le añade por goteo, con una jeringuilla, una solución del B-2a (R⁴ = tert-Bu, Rⁿ = Me, 787 mg, 2,632 mmoles) en THF (15 ml). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb., se agita durante una noche, se trata con una solución acuosa 1N de HCl (10 ml) y se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc. Se lava el extracto orgánico con agua, con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 30 % de EtOAc), obteniéndose 588 mg (54%) del [3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-(2-cloro-piridin-4-il)-metanol (40) en forma de sólido blanco.

45 paso 2 - A una solución del 40 (124 mg, 0,301 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade a t.amb. el MnO₂ (528 mg, 6,073 mmoles). Se agita vigorosamente la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se filtra el sólido a través de un lecho de CELITE. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 5 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 106 mg (86%) de la [3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-(2-cloro-piridin-4-il)-metanona (42) en forma de aceite incoloro.

50 paso 3 - Se purga 3 veces con argón un matraz que contiene el compuesto 42 (106 mg, 0,259 mmoles), benzofenona-imina (0,070 ml, 0,417 mmoles), Pd₂(dba)₃ (11,5 mg, 0,013 mmoles), BINAP racémico (23,8 mg, 0,038 mmoles) y tert-butóxido sódico (35 mg, 0,364 mmoles) y después se le añade tolueno (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche y se enfría a t.amb. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se filtra a través de CELITE y se concentra el líquido filtrado. Se recoge el residuo en una mezcla de MeOH (5 ml) e hidroxilamina (solución al 50 % en peso en agua, 0,5 ml) y se agita a t.amb. durante una noche y después se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de

EtOAc/hexano (del 25 al 75 % en EtOAc), obteniéndose la (2-amino-piridin-4-il)-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-metanona (44) en forma de aceite amarillo pálido.

5 paso 4 - En un tubo sellado se calienta durante una noche a 60°C una solución del 44 (60 mg, 0,153 mmoles), HBr del 48 % (0,060 ml, 0,523 mmoles) y AcOH (4 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa y se eluye con EtOAc, obteniéndose 41 mg (70%) del I-84 en forma de sólido amarillo.

Ejemplo 6

10 N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil)-3-fluor-fenil)-metanosulfonamida (I-33, esquema D)

15 paso 1 - A una solución de bromuro de 4-nitro-benciltrifenilfosfonio (1,53 g, 3,20 mmoles) en DMF (8 ml) se le añade a 0°C el NaH (dispersión al 60 % en aceite, 227 mg, 5,68 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min y después se le añade una solución del B-2a (R⁴ = tert-Bu, Rⁿ = Me, 320 mg, 1,07 mmoles) en DMF (7 ml). Se calienta gradualmente la solución resultante a t.amb. y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa 1N de HCl y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 8 % de EtOAc), obteniéndose 351 mg (78%) de la 3-{3-tert-butil-4-metoxi-5-[2-(4-nitro-fenil)-vinil]-fenil}-2-metoxi-piridina (44) en forma de aceite anaranjado.

20 paso 2 - A una solución del anterior compuesto 44 (351 mg, 0,840 mmoles) en EtOAc (15 ml) y MeOH (15 ml) se le añade Pd(OH)₂ (al 20 % en peso sobre carbón, 166 mg, 0,237 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante con una atmósfera de hidrógeno durante 45 min, se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado. Se disuelve de nuevo el residuo en una mezcla de MeOH (15 ml) y EtOAc (15 ml) y se le añade una nueva cantidad de Pd(OH)₂ (166 mg, 0,237 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante con una atmósfera de hidrógeno durante una noche, se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos, obteniéndose 106 mg (32%) de la 4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenilamina (46) en forma de aceite incoloro.

30 paso 3 - A una solución del 46 (106 mg, 0,272 mmoles) en piridina (5 ml) enfiada a 0°C se le añade el cloruro de metanosulfonilo (0,035 ml, 0,450 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb., se agita durante 1,5 h y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución acuosa saturada de CuSO₄ y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 104 mg (82%) de la 4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (46) en forma de aceite incoloro.

35 paso 4 - En un tubo sellado se calienta a 65°C durante una noche una mezcla del 46 (104 mg, 0,222 mmoles), HBr del 48 % (0,100 ml, 0,871 mmoles) y AcOH (3 ml). Se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc/hexanos, obteniéndose 51 mg (51%) del compuesto I-33 en forma de sólido blanco.

40 El I-21 puede obtenerse de modo similar excepto que en el paso 1 se reemplaza el bromuro de 4-nitro-benciltrifenilfosfonio por el bromuro de 4-fluor-benciltrifenilfosfonio y se omite el paso 4.

45 El I-22 puede obtenerse de modo similar excepto que en el paso 1, en la condensación se reemplaza el bromuro de 4-nitro-benciltrifenilfosfonio por (dimetoxi-fosforil)-acetato de metilo (condiciones de reacción HWFE) y se hidroliza el éster resultante en medio básico. El I-18 puede obtenerse de modo similar excepto que se reemplaza el B-2a por el 2-benciloxi-3-bromo-5-tert-butil-6-metoxi-benzaldehído que puede obtenerse a partir del 47 por alquilación del fenol con bromuro de bencilo. Por hidrogenación se consigue la reducción concomitante de la olefina y la eliminación del grupo protector bencilo, obteniéndose la 6-tert-butil-8-(2-metoxi-piridin-3-il)-croman-2-ona. Por hidrólisis de la lactona se obtiene el compuesto I-18.

El I-32 puede obtenerse de modo similar excepto que en el paso 1 se reemplaza el bromuro de 4-nitro-benciltrifenilfosfonio por el bromuro de 3-nitro-benciltrifenilfosfonio.

50 El I-14 puede obtenerse a partir del 3-bromo-5-tert-butil-2-hidroxi-benzaldehído (47) convirtiendo sucesivamente el aldehído en un grupo vinilo por homologación de Wittig con bromuro de metil-trifenilfosfonio y hexametildisilazano sódico, condensación de la olefina resultante con el 37 aplicando un procedimiento similar al paso 2 del ejemplo 1, reducción del grupo vinilo con Pd(OH)₂ y H₂ y finalmente desmetilación del éter de piridinilo aplicando un procedimiento similar al paso 3 del ejemplo 1. El I-30 puede obtenerse de modo similar excepto que el 47 se reemplaza por el B-1c (R⁴ = tert-Bu).

55

El I-11 puede obtenerse a partir del 47 por procedimientos similares. Condensación de Suzuki del 3-bromo-5-tert-butil-benzaldehído con el 37 aplicando un procedimiento similar al paso 2 del ejemplo 1 y reducción del aldehído con borhidruro sódico. Se puede desalquilar el compuesto intermedio resultante aplicando un procedimiento similar al paso 3 del ejemplo 1 e hidrogenólisis del bromuro de bencilo con Pd(OH)₂ y H₂, obteniéndose el compuesto I-11. El I-10 puede obtenerse de modo similar excepto que se omite el paso final de la hidrogenólisis.

El I-29 puede obtenerse a partir del D-2 por condensación de Suzuki con el 37 y posterior reducción del aldehído al alcohol bencilico correspondiente con borhidruro sódico y posterior hidrogenólisis del alcohol para obtener el alcano correspondiente (H₂ y Pd(OH)₂). La desmetilación del éter de piridinilo puede efectuarse aplicando un procedimiento similar al paso 3 del ejemplo 1.

El I-26 puede obtenerse a partir del D-2 por oxidación de Baeyer-Villiger y posterior alquilación del fenol resultante, obteniéndose 2,3-dimetoxi-4-bromo-tert-butil-benceno y posterior condensación de Suzuki con el 37 y desmetilación del éter de piridinilo aplicando un procedimiento similar al paso 3 del ejemplo 1. El I-23 puede obtenerse de modo similar excepto que se omite la alquilación del producto fenólico de la oxidación de Baeyer-Villiger.

Ejemplo 7

15 N-(4-{2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-51, esquema E)

20 paso 1 - En un reactor de microondas se irradia a 115°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el 3-bromo-5-tert-butil-2-hidroxi benzaldehído E-1b (R¹ = OH, R⁴ = tert-Bu, 858 mg, 3,339 mmoles), el compuesto 37 (766 mg, 5,008 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (240 mg, 0,208 mmoles) y Na₂CO₃ (891 mg, 8,406 mmoles) en una mezcla de MeOH (10 ml) y DCM (2 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 3 al 5 % de EtOAc), obteniéndose 737 mg (77%) del 5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-benzaldehído (48) en forma de aceite amarillo pálido.

25 paso 2 - Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del 48 (737 mg, 2,59 mmoles), bromuro de bencilo (0,625 ml, 5,26 mmoles) y K₂CO₃ (734 mg, 5,31 mmoles) en DMF (10 ml) y se reparte entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica tres veces con agua, salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 812 mg (84%) del 2-benciloxi-5-tert-butil-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-benzaldehído (50) en forma de aceite amarillo pálido.

30 paso 3 - A una solución del bromuro de 4-nitro-benciltrifenilfosfonio (1,07 g, 2,238 mmoles) en DMF (8 ml) se le añade a 0°C el NaH (dispersión al 60 % en aceite, 156 mg, 3,90 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min y se le añade una solución del 50 (281 mg, 0,749 mmoles) en DMF (6 ml). Se calienta gradualmente la mezcla resultante a t.amb. y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa 1N de HCl (6 ml) y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 5 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 311 mg (84%) de la 3-{2-benciloxi-5-tert-butil-3-[2-(4-nitro-fenil)-vinil]-fenil}-2-metoxi-piridina (52) en forma de aceite amarillo.

40 paso 4 - Se agita con una atmósfera de H₂ durante una noche una mezcla del 52 (311 mg, 0,630 mmoles) y Pd(OH)₂ (al 20% en peso sobre carbón, 103 mg, 0,146 mmoles) en EtOAc (10 ml) y MeOH (10 ml). Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 25 % de EtOAc), obteniéndose 156 mg (66%) del 2-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4-tert-butil-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenol (54) en forma de aceite incoloro.

45 paso 5 - A una solución del 54 (156 mg, 0,415 mmoles) en piridina (5 ml) se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (0,050 ml, 0,643 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb., se agita durante 1,5 h y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución acuosa saturada de CuSO₄, salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 50 % de EtOAc), obteniéndose 115 mg (61%) de la N-(4-{2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (56) en forma de aceite incoloro.

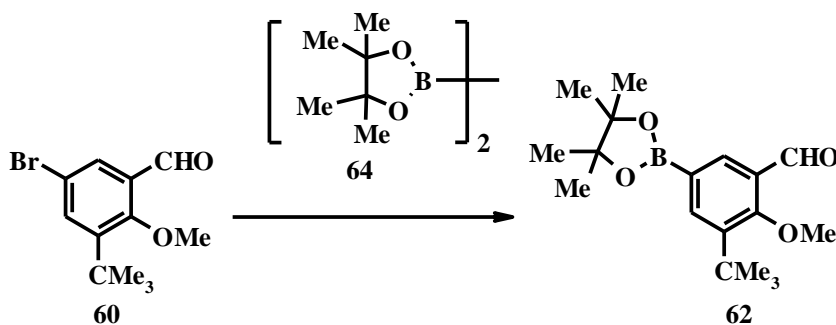
50 paso 6 - En un tubo sellado se calienta a 65°C durante una noche una mezcla del 56 (115 mg, 0,253 mmoles), HBr del 48 % (0,120 ml, 1,046 mmoles) y AcOH (4 ml). Se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc/hexanos, obteniéndose 76 mg (68%) del compuesto I-51 en forma de sólido blanco.

55 El I-20 puede obtenerse de modo similar, excepto que en el paso 3 se reemplaza el bromuro de 4-nitro-benciltrifenilfosfonio por el bromuro de 4-fluor-benciltrifenilfosfonio y se omite el paso 5.

Ejemplo 8

N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-64, esquema F)

5 paso 1 - Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una mezcla de 5-bromo-2-cloro-2-picolina (4,855 g, 23,51 mmoles), alcohol bencilico (2,60 ml, 25,12 mmoles), KOH (2,93 g, 52,32 mmoles) y éter 18-corona-6 (0,34 g, 1,29 mmoles) en tolueno (30 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con agua-hielo y se extrae con EtOAc. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 2 % en hexanos, obteniéndose 5,006 g (78%) de la 2-benciloxi-3-bromo-6-metil-piridina (58) en forma de aceite incoloro.



10 paso 2 - En atmósfera de argón se calienta a 70°C durante 14 h una mezcla del 60 (0,60 g), bis-(pinacolato)diboro (64, 0,69 g), Pd(dppf)₂Cl₂ (54 mg) y KOAc (542 mg) en DME (30 ml) y después a 90°C durante 7 h más. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con agua y éter. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 12 % de EtOAc), obteniéndose 478 mg del compuesto 62 contaminado con una pequeña cantidad del 64.

15 paso 3 - En un reactor de microondas se irradia a 115°C durante 30 min un tubo sellado que contiene una mezcla del 62 (100 mg, 0,314 mmoles), el 58 (131 mg, 0,471 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0,031 mmoles), Na₂CO₃ (88 mg, 0,830 mmoles), MeOH (3 ml) y DCM (1 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida. Se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 4 % de EtOAc), obteniéndose 56 mg (45%) del 5-(2-benciloxi-6-metil-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-benzaldehído (66) en forma de aceite incoloro, que solidifica en reposo.

20 paso 4 - A una solución del bromuro de 4-nitro-benciltrifenilfosonio (829 mg, 1,734 mmoles) en DMF (5 ml) se le añade a 0°C el NaH (dispersión al 60 % en aceite, 133 mg, 3,32 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min a 0°C y se le añade una solución del 66 (215 mg, 0,553 mmoles) en DMF (5 ml). Se calienta gradualmente la mezcla resultante a t.amb. y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa 1N de HCl (6 ml) y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 4 % de EtOAc), obteniéndose 180 mg (64%) de la 2-benciloxi-3-{3-tert-butil-4-metoxi-5-[2-(4-nitro-fenil)-vinil]-fenil}-6-metil-piridina (68) en forma de aceite anaranjado.

25 paso 5 - Se agita con una atmósfera de hidrógeno durante 2 h una mezcla del 68 (180 mg, 0,354 mmoles) y Pd(OH)₂ (al 20 % en peso sobre C, 75 mg, 0,107 mmoles) en EtOAc (10 ml) y MeOH (10 ml), se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 75 al 100 % de EtOAc), obteniéndose 68 mg (49%) de la 3-{3-[2-(4-amino-fenil)-etil]-5-tert-butil-4-metoxi-fenil}-6-metil-1H-piridin-2-ona (70) en forma de espuma.

30 paso 6 - A una solución del 70 (68 mg, 0,174 mmoles) en piridina (4 ml) se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (0,016 ml, 0,206 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb., se agita durante 1,5 h y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución acuosa saturada de CuSO₄, salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc al 66% en hexanos, obteniéndose 28 mg (rendimiento = 34 %) del compuesto I-64 en forma de sólido blanco mate.

El I-67 puede obtenerse de modo similar excepto que en el paso 3 se reemplaza el compuesto 58 por la 2-benciloxi-3-bromo-5-fluor-piridina.

45 Ejemplo 9

N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-3-fluor-fenil)-metanosulfonamida (I-102, esquema G)

5 paso 1 - A una solución de la 4-bromo-3-fluor-anilina (1,00 g, 5,263 mmoles) en piridina (5 ml) se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (0,500 ml, 6,424 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb., se agita durante una noche y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución acuosa saturada de CuSO₄, salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 5 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 1,235 g (88%) de la N-(4-bromo-3-fluor-fenil)-metanosulfonamida (72) en forma de sólido blanco.

10 paso 2 - En un reactor de microondas se irradia a 115°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el 5-bromo-3-tert-butil-2-metoxibenzaldehído (3,99 g, 14,72 mmoles), el ácido 2-benciloxi-3-piridina-borónico (5,07 g, 22,14 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (1,32 g, 1,142 mmoles) y Na₂CO₃ (3,93 g, 37,08 mmoles) en una mezcla de MeOH (33 ml) y DCM (9 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida. Se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 19 % de EtOAc), obteniéndose 5,506 g (99%) del compuesto G-1a (R³ = OMe, R⁶ = H, 74) en forma de aceite anaranjado, que solidifica en reposo.

20 paso 3 - A una solución del 74 (1,00 g, 2,667 mmoles) en MeOH (20 ml), enfriada a -78°C, se le añade una solución de metóxido sódico (0,5M en MeOH, 11,00 ml, 5,500 mmoles) y después se le añade por goteo una solución de 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (712 mg, 4,000 mmoles) en MeOH (10 ml). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante resultante a t.amb., se agita durante una noche y se trata con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida. Se reparte el residuo en bruto entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 4 % de EtOAc), obteniéndose 679 mg (69%) del compuesto G-1b (R³ = OMe, R⁶ = H, 76) en forma de aceite incoloro.

30 paso 4 - En atmósfera de argón se calienta a 60°C durante una noche una mezcla del 76 (149 mg, 0,402 mmoles), el 72 (72 mg, 0,269 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (23 mg, 0,033 mmoles), Cu(I)I (2,9 mg, 0,015 mmoles) y TEA (4 ml) en THF (4 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 30 % de EtOAc), obteniéndose 59 mg (39%) de la N-(4-[5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-feniletinil]-3-fluor-fenil)-metanosulfonamida (78) en forma de aceite anaranjado.

35 paso 5 - Se agita a t.amb. con una presión de H₂ de 35 psi durante 4,5 h un matraz Parr que contiene una mezcla del 78 (82 mg, 0,147 mmoles) y Pd(OH)₂ (al 20 % en peso sobre carbón, 59 mg, 0,084 mmoles) en EtOAc (6 ml) y MeOH (6 ml) y después con una presión de 43 psi durante 6 h. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc, obteniéndose 35 mg (50%) del compuesto I-102 en forma de sólido blanco.

El I-103 puede obtenerse de modo similar excepto que en el paso 1 se reemplaza la 4-bromo-3-fluor-anilina por la 4-bromo-2-fluor-anilina.

Ejemplo 10

40 N-(4-{2-[2-amino-5-tert-butil-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-98) y N-[4-tert-butil-2-[2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-acetamida (I-80, esquema H)

45 paso 1 - A una solución de 4-etinil-anilina (4,00 g, 34,00 mmoles) DCM (60 ml) se le añaden sucesivamente a 0°C la piridina (3,32 ml, 40,8 mmoles) y después por goteo el cloruro de metanosulfonilo (3,17 ml, 40,80 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante, se deja calentar de 0°C a t.amb. durante 3 h y después se vierte sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con DCM (2 x 100 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos, obteniéndose 5,92 g (88%) de la N-(4-etinil-fenil)-metanosulfonamida (80) en forma de sólido.

50 paso 2 - En un reactor de microondas se irradia a 125°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el H-1 (R¹ = NH₂, R⁴ = tert-Bu, 1,00 g, 3,30 mmoles), 37 (0,596 g, 3,96 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,376 g, 0,16 mmoles) y Na₂CO₃ (1,036 g, 9,90 mmoles) en MeOH (15 ml) y DCM (5 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida. Se reparte el residuo entre DCM y agua. Se sigue extrayendo la fase acuosa con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos, obteniéndose 0,706 g (62%) de la 2-bromo-4-tert-butil-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenilamina (82) en forma de sólido ligeramente marrón.

55

5 paso 3 - En atmósfera de argón se calienta a 80°C durante 5 h una mezcla del 82 (0,285 g, 0,80 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,018 g, 0,004 mmoles), Pd(II)Cl₂(PPh₃)₂ (0,059 g, 0,08 mmoles), el compuesto 80 (0,332, 1,60 mmoles) y DIPEA (2 ml) en THF (5 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 60 % de EtOAc), obteniéndose 0,137 g (36%) de la N-{4-[2-amino-5-tert-butil-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil-etil]-fenil}-metanosulfonamida (84) en forma de sólido amarillo.

10 paso 4 - En un frasco Parr se agita a t.amb. con una presión de hidrógeno de 40 psi durante 45 min una mezcla del 84 (0,131 g, 0,29 mmoles) y Pd(OH)₂ (al 20 % en peso sobre carbón, 0,100 g) en EtOAc (20 ml) y MeOH (20 ml). Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 0,093 g (66%) de la N-(4-{2-[2-amino-5-tert-butil-3-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (86) en forma de sólido blanco mate.

15 paso 5 - En un tubo sellado se calienta a 70°C durante una noche una mezcla del 86 (0,050 g, 0,11 mmoles), HBr del 48 % (0,050 ml) y AcOH (2 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ y se eluye con MeOH al 10 % en DCM, obteniéndose 32 mg (66%) de la N-(4-{2-[2-amino-5-tert-butil-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (88) en forma de sólido.

20 paso 6 - A una solución del 88 (0,087 g, 0,19 mmoles) en DCM (5 ml) se le añade a 0°C la piridina (23 µl) y el anhídrido acético (0,02 ml, 0,23 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb., se agita durante una noche y se diluye con DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separa la fase acuosa y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc al 40 % en hexanos, obteniéndose 0,045 g (46%) de la N-[4-tert-butil-2-[2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-6-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-acetamida (90) en forma de sólido blanco mate.

25 paso 7 - En un tubo sellado se calienta a 70°C durante una noche una mezcla del 90 (44 mg, 0,9 mmoles), HBr del 48 % (0,050 ml) y AcOH (2 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 10 % en CH₂Cl₂, obteniéndose 16 mg (38%) del compuesto I-80 en forma de sólido blanco mate.

30 El I-98 se obtiene de modo similar, sometiendo el 88 a una desmetilación descrita en el paso 7. El I-74 puede obtenerse de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza el compuesto H-1 (R¹ = NH₂, R⁴ = tert-Bu) por el H-1 (R¹ = H, R⁴ = tert-Bu).

Ejemplo 11

N-(4-{2-[5-tert-butil-2-ciano-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-87) (esquema H)

35 paso 1 - A una mezcla agitada del H-1 (R¹ = NH₂, R⁴ = tert-Bu, 13,08 g, 42,60 mmoles, CASRN 10546-67-5) en agua (16 ml) y HOAc (26 ml) se le añade ácido sulfúrico concentrado (11,20 ml, 119,28 mmoles). Se calienta la mezcla para disolver por completo los sólidos y se enfría a 10°C. Se enfría la solución a 10°C y se le añade una solución acuosa de nitrito sódico (3,08 g, 46,86 mmoles) en agua (30 ml) durante un período de 10 min con agitación vigorosa hasta que la mezcla se convierte en una solución ligeramente marrón.

40 A una mezcla de CuSO₄ (7,68 g, 51,12 mmoles) en agua (30 ml) e hielo (40 g) se le añade el KCN (13,00 g, 213,01 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de 20°C mediante la adición de más hielo. Se disuelve el precipitado que se había formado inicialmente. A continuación se añaden a la mezcla el NaHCO₃ (26,80 g, 340,81 mmoles) y benceno (60 ml). Se añade por goteo a esta solución entre 50 y 55°C la solución que contiene la sal de diazonio durante 30 min, agitando vigorosamente. Se agita la mezcla durante 30 min más, después de finalizada la adición. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con benceno (200 ml). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa 2N de NaOH, con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se somete el residuo a recristalización fraccionada en una mezcla de DCM y éter, obteniéndose 7,84 g (58%) del 2,6-dibromo-4-tert-butil-benzonitrilo (92) en forma de sólido ligeramente marrón.

50 paso 2 - En atmósfera de argón se calienta a 80°C durante una noche una mezcla del 92 (0,750 g, 1,90 mmoles), Cu(I)I (0,027 g, 0,09 mmoles), Pd(II)(PPh₃)₂Cl₂ (0,203 g, 0,19 mmoles), el 80 (0,748 g, 2,85 mmoles) y DIPEA (5 ml) en THF (5 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 40 % en hexanos, obteniéndose 0,293 g (24%) de la N-[4-(3-bromo-5-tert-butil-2-ciano-fenil-etil)-fenil]-metanosulfonamida (94) en forma de sólido ligeramente marrón.

55 paso 3 - En un reactor de microondas se irradia a 125°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el 94 (0,290 g, 0,67 mmoles), ácido 2-benciloxi-3-piridina-borónico (0,184 g, 0,80 mmoles, 141), Pd(PPh₃)₄ (0,220 g, 0,07 mmoles) y Na₂CO₃ (0,609 g, 2,01 mmoles) en MeOH (9 ml) y DCM (3 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a

presión reducida. Se reparte el residuo entre DCM y agua y se sigue extrayendo la fase acuosa con DCM. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos, obteniéndose 0,230 g (64%) de la N-{4-[3-(2-benciloxi-piridin-3-il)- 5-tert-butil-2-ciano-feniletinil]-fenil}-metanosulfonamida (96) en forma de sólido ligeramente marrón.

paso 4 - En un matraz Parr se agita a t.amb. con una presión de hidrógeno de 40 psi una mezcla del 96 (0,095 g, 0,18 mmoles) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (al 20 % en peso sobre carbón, 0,100 g) en EtOAc (20 ml) y MeOH (20 ml). Pasados 30 min se añade más $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,100 g) y se agita la mezcla reaccionante durante 2 h. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO_2 y se eluye con MeOH al 10 % en DCM, obteniéndose 0,024 g (30%) del compuesto I-87 en forma de sólido ligeramente marrón.

El I-94 puede obtenerse aplicando procedimientos similares a los descritos en los pasos de 2 a 4 excepto que en el paso 2, se reemplaza el compuesto 92 por el 3,5-dibromo-tert-butil-benceno y en el paso 3 se reemplaza el ácido 2-benzoxi-3-piridina-borónico por el ácido 2-benzoxi-5-fluor-3-piridina-borónico.

El I-85 puede obtenerse aplicando procedimientos similares a los descritos en los pasos de 2 a 4 excepto que en el paso 2 se reemplaza el compuesto 92 por el 3,5-dibromo-tert-butil-benceno y se reemplaza la N-(4-etinil-fenil)-metanosulfonamida (80) por el sulfamato de N-(4-etinil-fenil)-N',N'-dimetilo.

El I-83 puede obtenerse aplicando procedimientos similares a los descritos en los pasos de 2 a 4 excepto que en el paso 2 se reemplaza el compuesto 92 por el 3,5-dibromo-tert-butil-benceno y se reemplaza la N-(4-etinil-fenil)-metanosulfonamida (80) por la N-(4-etinil-fenil)-acetamida.

El I-86 puede obtenerse aplicando procedimientos similares a los descritos en los pasos de 2 a 4 excepto que en el paso 2 se reemplaza el compuesto 92 por el 3,5-dibromo-tert-butil-benceno y se reemplaza la N-(4-etinil-fenil)-metanosulfonamida (80) por la 1-(4-etinil-fenil)-3-metil-urea.

Ejemplo 12

N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-benzamida (I-70) (esquema K)

paso 1 - En un microondas se calienta a 115°C durante 35 min una mezcla de 5-bromo-1-tert-butil-2-metoxi-3-nitro-benceno (0,48 g, 1,7 mmoles; CASRN 474554-50-2), el compuesto 37 (0,28 g, 1,8 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ (0,19 g, 0,17 mmoles) y Na_2CO_3 (0,53 g, 5,0 mmoles) en DCM/MeOH (3:1, 8 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,44 g (82%) de la 3-(3-tert-butil-4-metoxi-5-nitrofenil)-2-metoxipiridina (98) en forma de sólido amarillo.

paso 2 - A una solución del 98 (0,98 g, 3,1 mmoles) en EtOAc/MeOH (2:1, 30 ml) se le añade Pd al 10 % sobre C (0,10 g). Se hace burbujear una corriente de hidrógeno a través de la solución durante 20 min y se agita la solución a t.amb. durante 16 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra, obteniéndose la 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxipiridin-3-il)fenilamina (100).

paso 3 - A una solución del 100 (0,24 g, 0,85 mmoles) y TEA (0,18 ml, 1,3 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade a 0°C el cloruro de 4-nitrobenzoilo (0,19 g, 1,0 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 3 h y se calienta a t.amb. Se diluye la mezcla con más DCM, se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto así obtenido por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,36 g (97%) de la N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]-4-nitrobenzamida (102) en forma de sólido ligeramente amarillo.

paso 4 - A una solución del 102 (0,36 g, 0,82 mmoles) en EtOAc/MeOH (2:1, 15 ml) se le añade Pd al 10 % sobre C (0,035 g). Se hace burbujear una corriente de hidrógeno a través de la solución durante 20 min y se recupera por filtración el precipitado sólido blanco que se ha formado, obteniéndose la 4-amino-N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]benzamida (104).

paso 5 - A una solución del 104 (0,10 g, 0,25 mmoles) en piridina (2 ml) se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (0,034 g, 0,30 mmoles). Se continúa la agitación a 0°C durante dos h y después a t.amb. durante dos h más. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se lava sucesivamente con una solución acuosa de CuSO_4 y HCl 2N, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 (EtOAc/hexano), obteniéndose 0,12 g de la N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]-4-metanosulfonilaminobenzamida (106) en forma de aceite incoloro.

paso 6: En un tubo sellado se calienta a 60°C durante 15 h una solución del 106 (0,12 g, 0,25 mmoles), HBr del 48 % (40 μl) y HOAc (3 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con EtOAc y se lava con agua. Después de añadir una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , precipita un sólido blanco, que se recoge y se tritura con Et_2O , obteniéndose el compuesto I-70.

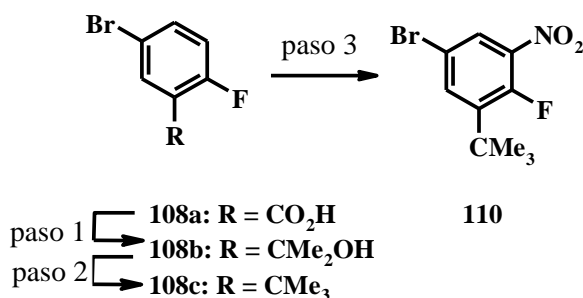
El I-72 puede obtenerse de modo similar excepto que se omite el paso 5. El I-81 se obtiene de modo similar excepto que en el paso 1, se reemplaza el 37 por el ácido 5-fluor-2-metoxi-3-piridinaborónico (107, CASRN 957120-32-0).

Los siguientes compuestos pueden obtenerse de modo similar excepto que en el paso 3 se reemplaza el ácido 4-nitro-benzoico por el ácido benzoico que se indica entre paréntesis: I-115 (ácido 2-etoxi-4-nitro-benzoico, CASRN 2486-66-0); I-116 (ácido 2-cloro-4-nitro-benzoico); I-121 (ácido 3-fluor-4-nitro-benzoico, CASRN 403-21-4); I-129 (ácido 3-metil-4-nitro-benzoico, CASRN 3113-71-1); I-130 (ácido 3-metoxi-4-nitro-benzoico, CASRN 5081-36-7); I-131 (ácido 3-cloro-4-nitro-benzoico, CASRN 39608-47-4); I-132 (ácido 4-nitro-2-trifluormetil-benzoico, CASRN 320-37-3), I-136 (ácido 5-nitro-2-piridinacarboxílico, CASRN 30651-24-2); I-281 (ácido 2-fluor-3-nitro-benzoico, CASRN 403-24-7), I-282 (ácido 2-metil-4-nitro-benzoico, CASRN 1975-51-5) y I-285 (ácido 2-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-nitro-benzoico, CASRN 99842-09-8). El I-277 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 5 se reemplazan el cloruro de metanosulfonylo y la piridina por el cloruro de acetilo y la TEA.

Los siguientes compuestos se obtienen de modo similar excepto que se omite el paso 5: I-278 (ácido 3-metil-4-nitro-benzoico, CASRN 3113-71-1), I-279 (ácido 4-nitro-2-trifluormetil-benzoico, CASRN 320-37-6), I-280 (ácido 2-metil-4-nitro-benzoico), I-283 (ácido 5-nitro-2-piridina, CASRN 30651-24-2) y I-284 (ácido 2-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-nitro-benzoico).

Ejemplo 13

N-[3-tert-butil-2-fluor-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonylamino-benzamida (I-73)



20 paso 1 - A una solución del 108a (1,0 g, 4,6 mmoles) en tolueno (20 ml) se le añade lentamente a t.amb. una solución de Me_3Al (2,0 M en tolueno, 11,4 ml, 22,8 mmoles). Se agita la mezcla y se calienta a reflujo durante 8 h, se enfría a 0°C , se trata por goteo con ácido clorhídrico 2N y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,65 g (61%) del 2-(5-bromo-2-fluorfenil)-2-propanol 108b en forma de sólido blanco.

25 paso 2 - A una solución del 108b (0,65 g, 2,8 mmoles) en DCM (20 ml) enfriada a -78°C se le añade el TiCl_4 (0,61 ml, 5,6 mmoles) y se agita la mezcla resultante a -78°C durante 90 min. Se añade el Me_2Zn (1,0M en heptano, 11,1 ml, 11,1 mmoles) y se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. Pasadas 2 h se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se extrae con DCM. Se lavan los extractos con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto 108c.

30 paso 3 - Se trata el material en bruto con H_2SO_4 concentrado (2 ml) con agitación y se enfría a 0°C . Se añade por goteo el HNO_3 (del 69%) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 min. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y Et_2O y se concentra la fase orgánica. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano, obteniéndose 0,68 g (88%) del compuesto 110 en forma de sólido amarillo.

35 La conversión del 110 en la N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonylamino-benzamida (I-73) se realiza aplicando procedimientos similares a los descritos en los pasos de 1 a 6 del ejemplo 12.

El I-60 puede obtenerse de modo similar excepto que en el paso 3 del ejemplo 12 se reemplaza el cloruro de 4-nitro-benzoilo por el cloruro de benzoilo.

Ejemplo 14

N-[4-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benciloxi]-fenil]-metanosulfonylamida (I-71) (esquema L)

40 Obtención del ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-borónico (112) - A una solución de la 3-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridina (3,3 g, 19 mmoles) en THF (200 ml) enfriada a -76°C se le añade por goteo durante 15 min la TMEDA (6,5 g, 56 mmoles) y después el n-butil-litio (2,5M en hexano, 58 mmoles). Se agita la mezcla resultante a -76°C durante 15 min y se calienta a t.amb. Una vez alcanzada una temperatura interna de 19°C , se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añaden por goteo durante 15 min el $\text{B}(\text{OMe})_3$ (4,0 g, 39 mmoles). Una vez finalizada la adición, se

calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 15 h. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade una pequeña cantidad de hielo y después HCl acuoso 2M (100 ml). Se elimina el THF a presión reducida y se lava dos veces la solución acuosa con DCM. Se añade lentamente NaOH acuoso concentrado hasta alcanzar pH 5 y se forma un precipitado. Se enfría la mezcla a 0°C y se agita durante 10 min. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua fría y se seca con vacío, obteniéndose 1,83 g (69%) del compuesto 112 en forma de sólido amarillo.

paso 1: A una solución del 5-bromo-3-tert-butil-2-metoxibenzaldehído (0,30 g, 1,1 mmoles; CASRN 417715-87-8) en EtOH (5 ml) se le añade a 0°C el NaBH₄ (0,042 g, 1,1 mmoles). Se agita la mezcla durante 1 h y se reparte entre HCl 1N y Et₂O. Se concentra la fase etérea, se disuelve el alcohol bencílico en bruto en DCM y se trata sucesivamente con CBr₄ (0,55 g, 1,7 mmoles) y PPh₃ (0,45 g, 1,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h, se concentra y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,34 g (90%) del 5-bromo-1-bromometil-3-tert-butil-2-metoxibenceno (114).

paso 2 - Se agita a 50°C durante 2 h una mezcla del 114 (0,20 g, 0,59 mmoles), 4-nitrofenol (0,082 g, 0,59 mmoles) y K₂CO₃ (0,12 g, 0,89 mmoles) en DMF. Se enfría la mezcla a t.amb. y se reparte entre agua y Et₂O. Se concentra la fase etérea y se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,19 g (83%) del 5-bromo-1-tert-butil-2-metoxi-3-(4-nitro-fenoximetil)benceno (116) en forma de sólido blanco.

paso 3 - A una solución del 116 (0,19 g, 0,49 mmoles) en MeOH-agua (1:1, 20 ml) se le añade NH₄Cl (0,26 g, 4,9 mmoles) e hierro en polvo (0,14 g, 2,5 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a reflujo y se agita durante 1 h. Se enfría la mezcla a t.amb., se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas que se lava con MeOH. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se extrae la fracción acuosa resultante con EtOAc. Se lavan los extractos con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,24 g (64%) de la 4-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxibenciloxi)fenilamina (118) en forma de aceite amarillo.

paso 4 - A una solución del 118 (0,20 g, 0,55 mmoles) en piridina (3 ml) enfriada a 0°C se le añade el cloruro de metanosulfonilo (0,081 g, 0,71 mmoles). Se continúa la agitación a 0°C durante 30 min y después a t.amb. durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se lava sucesivamente con una solución acuosa de CuSO₄ y HCl 2N, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,20 g (84%) de la N-[4-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxibenciloxi)fenil]metanosulfonamida (120) en forma de sólido blanco.

paso 5 - En un sintetizador de microondas se irradia a 115°C durante 35 min una mezcla del 120 (0,20 g, 0,46 mmoles), el 112 (0,095 g, 0,69 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,053 g, 0,046 mmoles) y Na₂CO₃ (0,15 g, 1,4 mmoles) en DCM/MeOH (3:1, 8 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH/NH₄OH y se tritura el producto recuperado con éter, obteniéndose el compuesto I-71 en forma de sólido.

Ejemplo 15

3-(3-bencenosulfonil-5-tert-butil-fenil)-1H-piridin-2-ona (I-107) (esquema I)

paso 1 - En un sintetizador de microondas se irradia a 100°C durante 10 min un tubo sellado que contiene el 3,5-dibromo-tert-butilbenceno (1,00 g, 3,425 mmoles, CASRN 129316-09-2), el compuesto 37 (522 mg, 3,413 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (194 mg, 0,168 mmoles) y Na₂CO₃ (942 mg, 8,888 mmoles) y una mezcla de MeOH/DCM (8/2 10 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida. Se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 2 % de EtOAc), obteniéndose 0,633 g (58%) de la 3-(3-bromo-5-tert-butil-fenil)-2-metoxi-piridina (122) en forma de aceite incoloro.

paso 2 - En un matraz de Schlenk se purga con argón 3 veces una mezcla del 122 (150 mg, 0,469 mmoles), la sal sódica del ácido bencenosulfónico (94 mg, 0,573 mmoles), Pd₂(dba)₃ (45 mg, 0,049 mmoles), 4,5-bis-(difenilfosfina)-9,9-dimetilxantina (56 mg, 0,097 mmoles, Xantphos, CASRN 161265-03-8), cloruro de tetrabutilamonio (156 mg, 0,561 mmoles) y Cs₂CO₃ (234 mg, 0,718 mmoles) y después se le añade tolueno (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C en atmósfera de argón durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se diluye con EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 0,119 g (67%) del compuesto I-107 en forma de aceite ligeramente marrón.

Ejemplo 16

3-(3-tert-butil-5-fenoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona (I-45)

paso 1 - En un matraz de Schlenk se purga con argón una mezcla de la 3-(3-bromo-5-tert-butil-fenil)-2-metoxi-piridina (123 mg, 0,384 mmoles), fenol (46 mg, 0,489 mmoles), Pd(OAc)₂ (4,1 mg, 0,018 mmoles), 2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (9,9 mg, 0,023 mmoles) y K₃PO₄ (167 mg, 0,787 mmoles) y después se le añade tolueno (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante en atmósfera de argón a 115°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se filtra a través de CELITE y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 2 % de EtOAc), obteniéndose 40 mg (41%) de la 3-(3-tert-butil-5-fenoxi-fenil)-2-metoxi-piridina (124).

paso 2 - En un tubo sellado se calienta a 70°C durante una noche una solución del 124 (52 mg, 0,157 mmoles), HBr del 48 % (50 µl, 0,436 mmoles) y HOAc (3 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc al 66 % en hexanos, obteniéndose 48 mg (96%) del compuesto I-45 en forma de espuma.

Ejemplo 17

3-(3-bencil-5-tert-butil-fenil)-1H-piridin-2-ona (I-46)

paso 1 - En un matraz de Schlenk se purga con argón 3 veces una mezcla de la 3-(3-bromo-5-tert-butil-fenil)-2-metoxi-piridina (184 mg, 0,575 mmoles) y PdCl₂(dppf)₂ (40 mg, 0,049 mmoles), después se le añaden THF (5 ml) seguido del bromuro de bencil-cinc (0,5M en THF, 2,3 ml, 1,150 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante una noche, se enfría a t.amb., se filtra a través de un lecho de CELITE y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 4 % de EtOAc), obteniéndose 156 mg (82%) de la 3-(3-bencil-5-tert-butil-fenil)-2-metoxi-piridina (126) en forma de aceite incoloro.

paso 2 - En un tubo sellado se calienta a 70°C durante una noche una solución del 126 (156 mg, 0,471 mmoles), HBr del 48 % (150 µl, 1,30 mmoles) y HOAc (4 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc al 66 % en hexanos, obteniéndose 124 mg (83%) del compuesto I-46 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 18

N-(4-{2-[2-metoxi-3-(1-metil-ciclopropil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-108) y 3-[3-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-1H-piridin-2-ona (I-99) (esquema N)

paso 1 - A una solución de 2-(1-metilciclopropil)fenol (0,55 g, 3,4 mmoles; CASRN 433684-77-6) en MeCN (7 ml) se le añaden el paraformaldehído (0,68 g, 23 mmoles), MgCl₂ (0,48 g, 0,051 mmoles) y TEA (1,3 g, 13 mmoles). Se agita la mezcla y se calienta a reflujo durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se reparte entre DCM y HCl acuoso 1M, se secan los extractos orgánicos (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,34 g (58%) del 2-hidroxi-3-(1-metilciclopropil)-benzaldehído (128) en forma de aceite ligeramente amarillo.

paso 2: A una solución del 128 (0,34 g, 1,9 mmoles) en DCM-MeOH (3:2, 20 ml) se le añade el tribromuro de tetra-butilamonio (0,98 g, 2,0 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 75 min. Se elimina el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava sucesivamente la fase de EtOAc con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,45 g (91%) del 5-bromo-2-hidroxi-3-(1-metilciclopropil)benzaldehído (130) en forma de sólido ligeramente amarillo.

paso 3 - A una solución del 130 (0,44 g, 1,7 mmoles) en DMF (4 ml) se le añaden K₂CO₃ (0,60 g, 4,4 mmoles) e yodometano (0,32 g, 2,3 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 60°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se reparte entre agua y Et₂O. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,47 g (96%) del 5-bromo-2-metoxi-3-(1-metilciclopropil)benzaldehído (132) en forma de sólido ligeramente amarillo.

paso 4: Se añaden a 0°C el hidruro sódico (dispersión al 60 %, 0,10 g, 2,6 mmoles) y el éter 15-corona-5 (0,038 g, 0,17 mmoles) al THF (5 ml) y se agitan durante 5 min. A la mezcla reaccionante se le añade por goteo durante 5 min una solución de (4-nitrobencil)fosfonato de dietilo (0,52 g, 1,9 mmoles) en THF (5 ml) y se continúa la agitación a 0°C durante 5 min. A esta mezcla reaccionante se le añade por goteo durante 10 min una solución del 132 (0,47 g, 1,7 mmoles) en THF (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min y a t.amb. durante 90 min. Se añade agua cuidadosamente y se reparte la mezcla entre agua y EtOAc. Se lava sucesivamente la fase de EtOAc con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,67 g (94%) del 5-bromo-2-metoxi-1-(1-metilciclopropil)-3-[(E)-2-(4-nitrofenil)vinil]benceno (134) en forma de sólido amarillo (0,67 g, 94%).

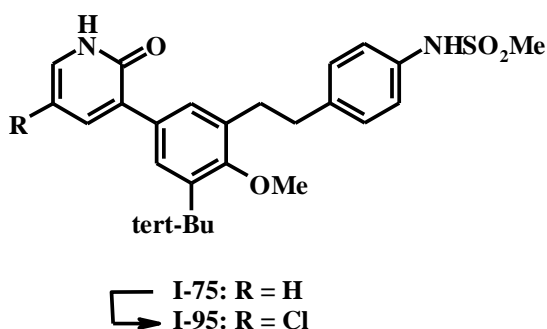
5 paso 5 - En un sintetizador de microondas se irradia a 115⁰C durante 30 min una mezcla del 134 (0,17 g, 0,44 mmoles), el 112 (0,073 g, 0,53 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,051 g, 0,044 mmoles) y Na₂CO₃ (0,14 g, 1,3 mmoles) en DCM/MeOH (3:1, 6 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre DCM y agua y se lava la fase de DCM con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto resultante por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,15 g (79%) de la 3-{4-metoxi-3-(1-metilciclopropil)-5-[(E)-2-(4-nitrofenil)vinil]fenil}-1H-piridin-2-ona (136) en forma de sólido amarillo.

10 paso 6: A una suspensión del 136 (0,14 g, 0,35 mmoles) en MeOH-EtOAc (2:1, 7,5 ml) se le añade Pd al 10 % sobre C (0,014 g), y se agita la mezcla reaccionante con presión de hidrógeno mantenida con un balón durante 16 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de tierra de diatomeas y se enjuaga el lecho sucesivamente con EtOAc, MeOH y DCM. Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran a presión reducida y se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,095 g (76%) de la 3-[3-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4-metoxi-5-(1-metilciclopropil)fenil]-1H-piridin-2-ona (I-99) en forma de polvo ligeramente amarillo.

15 paso 7: A una solución del I-99 (0,081 g, 0,22 mmoles) en piridina (2 ml) se le añade a 0⁰C el cloruro de metanosulfonilo (0,030 g, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0⁰C durante 10 min y a t.amb. durante 135 min. Se reparte la mezcla entre DCM y una solución acuosa de CuSO₄ y se concentra el extracto orgánico. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,076 g (78%) de la N-(4-{2-[2-metoxi-3-(1-metilciclopropil)-5-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil]etil}fenil)metanosulfonamida (I-108) en forma de polvo blanco mate.

Ejemplo 19

20 N-(4-{2-[3-tert-butil-5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-95) (esquema N)

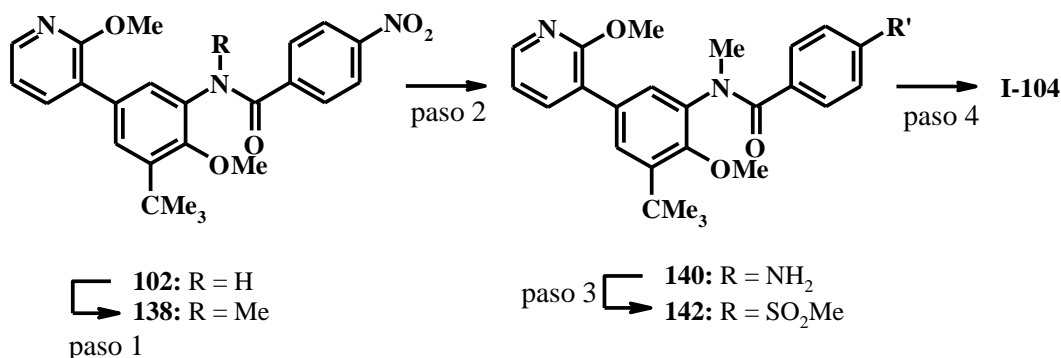


25 Se agita una mezcla del I-75 (0,10 g, 0,22 mmoles) y N-clorosuccinimida (0,030 g, 0,23 mmoles) en MeCN y se calienta a reflujo durante 2 h. Se concentra la mezcla, se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano y se lava con agua para eliminar la succinimida, obteniéndose el compuesto I-95 en forma de sólido.

El I-96 se obtiene de modo similar, excepto que se reemplaza la N-clorosuccinimida por la N-bromosuccinimida (88%), en forma de sólido amarillo.

Ejemplo 20

30 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-N-metil-benzamida (I-104)



pasos 1 & 2 - A una solución del 102 (0,24 g, 0,55 mmoles) en THF (5 ml) se le añade hidruro sódico (0,033 g, 0,83 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. hasta que cesa el desprendimiento de gas y se le añade yodometano (0,069

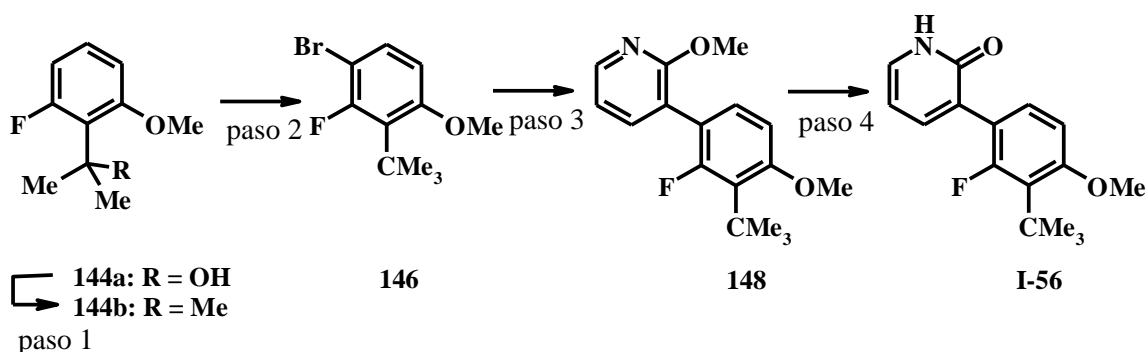
ml, 1,1 mmoles). Se agita la mezcla resultante durante 3 h, se trata con agua y se extrae con EtOAc. Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en bruto en EtOAc/hexano (2:1, 10 ml) al que se ha añadido Pd al 10 % sobre C (0,025 g). Se hace burbujear una corriente de hidrógeno a través de la solución durante 20 min y se agita la solución resultante a t.amb. durante 3 h. Se filtra la solución, se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,23 g (97%) de la 4-amino-N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]-N-metilbenzamida (140) en forma de espuma blanca.

paso 3 - A una solución del 140 (0,15 g, 0,36 mmoles) en piridina (3 ml) enfriada a 0°C se le añade el cloruro de metanosulfonilo (0,053 g, 0,46 mmoles) y se agita la solución resultante a 0°C durante 2 h, después a t.amb. durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se lava sucesivamente con una solución acuosa de CuSO₄ y HCl 2N, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano, obteniéndose 0,17 g (97%) de la N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]-4-metanosulfonilamino-N-metilbenzamida (142) en forma de espuma blanca (0,17 g, 94%)

paso 4: A una solución del 142 (0,17 g, 0,33 mmoles) en HOAc (3 ml) se le añade HBr acuoso concentrado (del 48%, 0,11 ml) y se calienta la solución en un tubo sellado a 60°C durante 15 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con EtOAc y se lava sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH/NH₄OH, obteniéndose 0,15 g (93%) de la N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil]-4-metanosulfonilamino-N-metilbenzamida (I-104) en forma de polvo blanco.

Ejemplo 21

3-(3-tert-butil-2-fluor-4-metoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona (I-56)



paso 1 - A una solución del 144a (0,30 g, 1,6 mmoles; CASRN 935285-84-0) en DCM (5 ml) se le añade por goteo a -76°C el TiCl₄ (0,62 g, 3,3 mmoles) durante 10 min. Se agita la solución resultante a -76°C durante 90 min, se le añade por goteo una solución de Me₂Zn (1,0M en heptano, 6,5 mmoles) durante 15 min, se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 4 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (20 ml), se agita durante 30 min y se extrae con DCM. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con hexano, obteniéndose 0,13 g (45%) del compuesto 144b en forma de aceite amarillo.

paso 2 - A una solución del 144b (0,12 g, 0,66 mmoles) en MeCN (4 ml) se le añade el NBS (0,13 g, 0,72 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se reparte entre Et₂O y agua. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con hexano, obteniéndose 0,16 g (93%) del compuesto 146 en forma de aceite ligeramente amarillo.

paso 3 - En un sintetizador de microondas se irradia a 115°C durante 35 min una mezcla del 146 (0,15 g, 0,59 mmoles), el 37 (0,13 g, 0,88 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,068 g, 0,059 mmoles) y Na₂CO₃ (0,19 g, 1,8 mmoles) en DCM/MeOH (3:1, 6 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se reparte entre EtOAc y agua, se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,15 g (87%) del compuesto 148 en forma de aceite incoloro.

paso 4 - A una solución del 148 (0,14 g, 0,49 mmoles) en HOAc (3 ml) se le añade HBr acuoso concentrado (0,17 ml), y se agita la mezcla a 70°C en un tubo sellado durante 15 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte sobre agua-hielo (5 ml), se ajusta a pH 4 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos sucesivamente con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,13 g (93%) del compuesto I-56 en forma de polvo blanco mate.

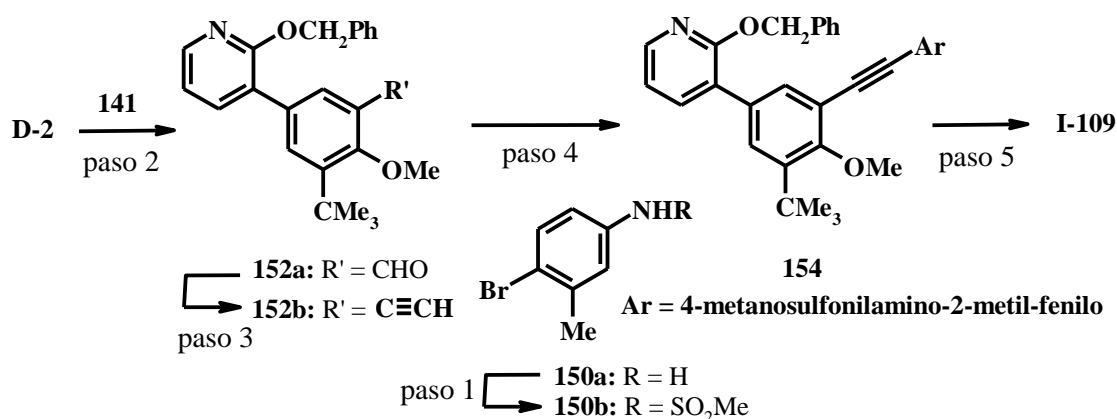
El I-61 puede obtenerse de modo similar excepto que el material de partida es el 2-(1-metil-ciclopropil)-fenol que se metila sobre (véase el paso 3 del ejemplo 18). Entonces pueden efectuarse los pasos 2–4 del presente ejemplo.

El I-53 puede obtenerse a partir del 3,5-dibromo-tert-butilbenceno por condensación mediada por paladio con el 107, obteniéndose la 3-(3-bromo-5-tert-butil-fenil)-5-fluor-1H-piridin-2-ona que se convierte en el compuesto I-53 por condensación de Negishi catalizada con paladio con el Me₂Zn.

El I-62 puede obtenerse de modo similar omitiendo el paso 1 y reemplazando el 144b por el 1-metoxi-2-(1-metoxi-1-metil-etil)-benceno.

Ejemplo 22

N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-3-metil-fenil)-metanosulfonamida (I-109)



10

ácido 2-benciloxi-piridin-3-il-borónico (141) – Se calienta a 70°C durante 26 h una solución de 2-benciloxi-3-bromo-piridina (2,50 g, 9,47 mmoles), Pd(II)Cl₂(PPh₃)₂ (232 mg, 0,28 mmoles), KOAc (2,32 g, 23,67 mmoles), bis-(pinacolato)diborano (2,95 g, 11,36 mmoles) y DME (75 ml). Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre Et₂O y agua. Se separa la fase orgánica, se seca y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 5 % de EtOAc, obteniéndose 1,81 g del ácido 2-benciloxi-piridin-3-il-borónico que contiene una pequeña cantidad del bis-(pinacolato)diborano.

15

paso 1 - A una solución del 150a (2,00 g, 10,749 mmoles) en piridina (10 ml) se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (1,00 ml, 12,868 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se diluye la solución con EtOAc, se lava sucesivamente con una solución saturada de CuSO₄, una solución de HCl 1N dos veces, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 15 % al 30 % de EtOAc), obteniéndose 2,4 g (85%) del compuesto 150b en forma de sólido blanco.

20

paso 2 - En un sintetizador de microondas se irradia a 115°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el compuesto D-2 (3,99 g, 14,72 mmoles), el 141 (5,07 g, 22,14 mmoles), Pd(PPh₃)₄, (1,32 g, 1,142 mmoles) y Na₂CO₃ (3,93 g, 37,08 mmoles) en una mezcla de MeOH (33 ml) y DCM (9 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 5,506 g (99%) del compuesto 142a en forma de aceite anaranjado, que solidifica en reposo.

25

paso 3 - A una solución del 152a (1,00 g, 2,667 mmoles) en MeOH (20 ml) se le añade a -78°C el metóxido sódico (0,5M en MeOH, 11 ml, 5,5 mmoles). Se añade por goteo una solución de 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (712 mg, 4,00 mmoles) en MeOH (10 ml) y se calienta gradualmente la suspensión blanca resultante a t.amb. y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO₃ y se concentra. Se diluye el residuo en bruto con EtOAc, se lava con una solución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 4 % de EtOAc), obteniéndose 679 mg (69%) del compuesto 152b en forma de aceite incoloro.

35

paso 3 - Se purga 3 veces con argón una solución del 152b (150 mg, 0,404 mmoles), el 150b (75 mg, 0,282 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg, 0,028 mmoles), CuI (2,3 mg, 0,012 mmoles) en DMF (4 ml) y TEA (4 ml). Se calienta la suspensión a 60°C durante una noche en atmósfera de argón. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc, se lava tres veces con HCl 1N, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 % al 30 % de EtOAc), obteniéndose 30 mg (19%) del compuesto 154 en forma de aceite anaranjado.

40

5 paso 4 - A una solución del 154 (60 mg, 0,108 mmoles) en EtOAc (20 ml) y MeOH (20 ml), se le añade Pd(OH)₂ al 20% sobre C (23 mg, 0,033 mmoles). Se trasvasa la mezcla reaccionante a un matraz Parr y se hidrogena con agitación con una presión de hidrógeno de 45 psi durante 6 h. El análisis LC-EM indica que la reacción es incompleta. Se filtra la mezcla reaccionante y se trasvasa el líquido filtrado a un matraz Parr y se le añade Pd(OH)₂ al 20% sobre C fresco (21 mg, 0,030 mmoles). Se hidrogena la mezcla reaccionante en un agitador Parr con una presión de hidrógeno de 45 psi durante una noche, se filtra, se concentra, se purifica en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 26 mg (52%) del compuesto I-109 en forma de sólido blanco.

10 El I-110 puede obtenerse de modo similar excepto que en el paso 1 se reemplaza el 150a por la N-(4-bromo-2-metilfenil)-metanosulfonamida.

Ejemplo 23

N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-ciano-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-177, esquema P)

15 paso 1 - A una solución de fosfato potásico (106 mg, 0,499 mmoles) en EtOH (5 ml) se le añade una solución del D-2 (272 mg, 1,004 mmoles) y 4-nitrofenilacetnitrilo (190 mg, 1,173 mmoles) en EtOH (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 295 mg (71%) del compuesto P-1 en forma de espuma amarilla.

20 paso 2 - En un sintetizador de microondas se irradia a 115°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el compuesto P-1 (667 mg, 1,607 mmoles), el 37 (370 mg, 2,419 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (149 mg, 0,129 mmoles) y Na₂CO₃ (448 mg, 4,227 mmoles) en una mezcla de MeOH (7 ml) y DCM (3 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con DCM, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 658 mg (92%) del compuesto P-2 en forma de aceite amarillo pálido.

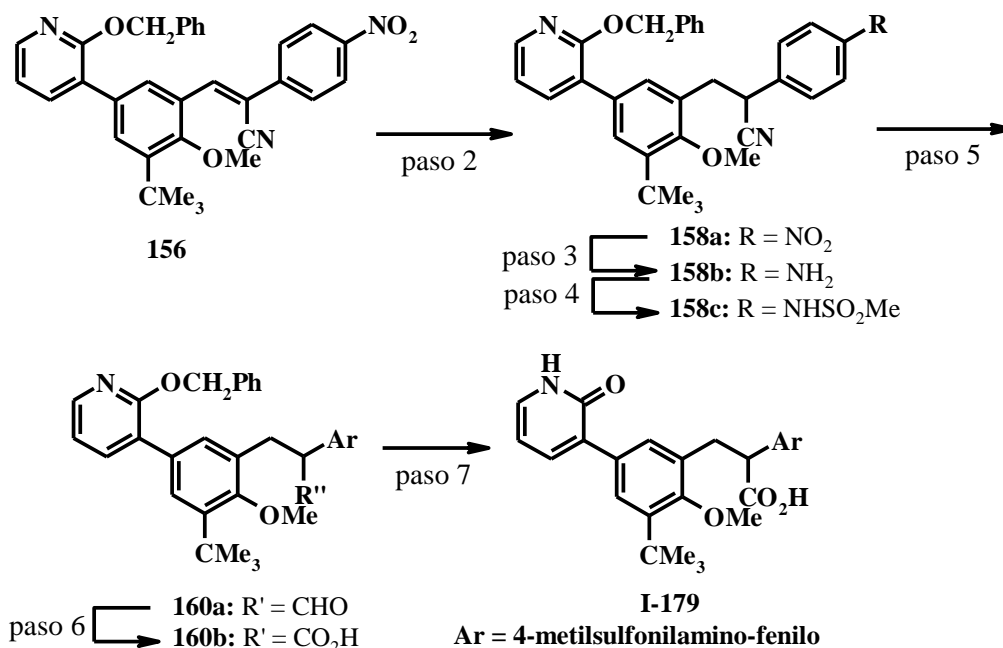
25 paso 3 - A una solución del P-2 (658 mg, 1,485 mmoles) en EtOAc (30 ml) y MeOH (30 ml) se le añade Pd al 20 % sobre C (173 mg, 0,247 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. con una atmósfera de hidrógeno durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 al 30 % de EtOAc), obteniéndose 270 mg (44%) del compuesto P-3a en forma de aceite incoloro.

30 paso 4 - A una solución de la amina P-3a (270 mg, 0,651 mmoles) y piridina (0,150 ml, 1,855 mmoles) en DCM (5 ml) enfriada a 0°C se le añade el cloruro de metanosulfonilo (0,060 ml, 0,772 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se diluye la solución con DCM, se lava sucesivamente con una solución saturada de CuSO₄ y una solución 1N de HCl, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 30 al 50 % de EtOAc), obteniéndose 281 mg (88%) del compuesto P-3b en forma de espuma blanca.

35 paso 5 - En un tubo sellado se calienta a 60°C durante una noche una solución del P-3b (91 mg, 0,185 mmoles), HBr del 48% (0,090 ml, 0,784 mmoles) en HOAc (3 ml). Se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante sobre una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ e hielo, se extrae con EtOAc, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 44 mg (50%) del compuesto I-177 en forma de sólido blanco mate.

Ejemplo 24

ácido 3-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-propiónico (I-179)



5 paso 1 - En un sintetizador de microondas se irradia a 115°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el compuesto P-1 (934 mg, 2,251 mmoles), el 141 (773 mg, 3,376 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (182 mg, 0,157 mmoles) y Na₂CO₃ (600 mg, 5,661 mmoles) en una mezcla de MeOH (11 ml) y DCM (3 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 943 mg (81%) del compuesto 156 en forma de espuma amarilla.

10 paso 2 - A una solución del 156 (943 mg, 1,817 mmoles) en MeOH (2 ml) y THF (10 ml) se le añade a 0°C el NaBH₄ (105 mg, 2,776 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h y se trata con una solución acuosa de NH₄Cl. Se evaporan los disolventes orgánicos y se extrae el residuo resultante con EtOAc. Se secan los extractos (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 899 mg (95%) del compuesto 158a en forma de espuma blanca, que se emplea sin más purificación.

15 paso 3 - A una solución del 158a (793 mg, 1,52 mmoles) en DMF (30 ml) y EtOAc (30 ml) se le añade cloruro de estaño dihidratado (1,72 g, 7,62 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se reparte entre EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃ y se filtra a través de CELITE. Se separa la fase orgánica, se lava tres veces con agua, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 al 50 % de EtOAc), obteniéndose 472 mg (63%) del compuesto 158b en forma de espuma blanca.

20 paso 4 - A una solución del 158b (537 mg, 1,094 mmoles) y piridina (0,220 ml, 2,720 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (0,110 ml, 1,415 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se diluye la solución con DCM, se lava con una solución 1N de HCl, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 al 30 % de EtOAc), obteniéndose 534 mg (86%) del compuesto 158c en forma de espuma blanca.

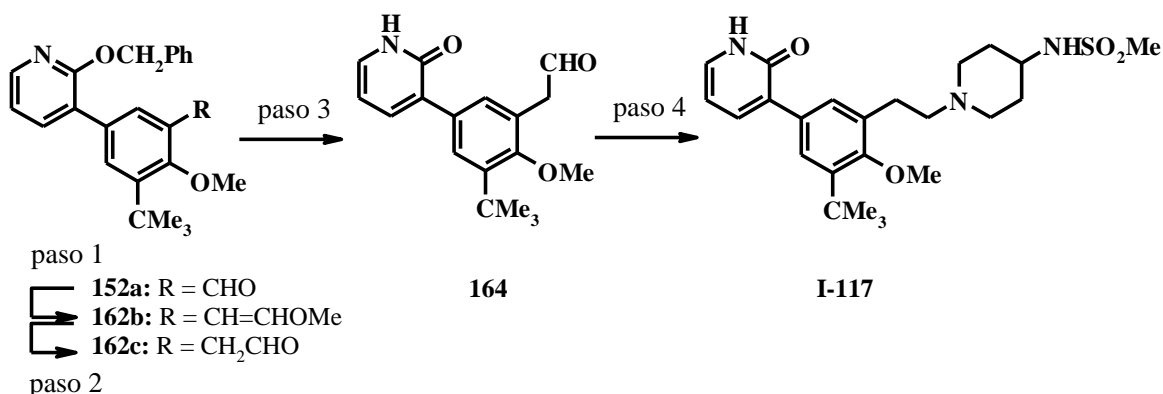
25 paso 5 - A una solución del 158c (534 mg, 0,938 mmoles) en DCM (8 ml) se le añade una solución de DIBAL (2,05 ml, 1,0M en DCM, 2,05 mmoles). Después de 1 h a t.amb., se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se diluye con éter de dietilo (20 ml). Se añade HCl 1N (6 ml) y se agita la suspensión durante 2 h. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 al 75 % de EtOAc), obteniéndose 282 mg (53%) del compuesto 160a en forma de espuma blanca.

30 paso 6 - Se agita a 0°C una solución del 160a (172 mg, 0,301 mmoles), clorito sódico (69 mg, 0,763 mmoles), NaH₂PO₄ (52 mg, 0,377 mmoles), 2-metil-2-buteno (0,640 ml, 6,050 mmoles) en tert-butanol (3 ml), agua (3 ml), THF (3 ml) y se calienta gradualmente a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se lava con una solución de NH₄Cl, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 50 al 100 % de EtOAc), obteniéndose 72 mg (41%) del compuesto 160b en forma de espuma blanca.

paso 7 - A una solución del 160b (72 mg, 0,122 mmoles) en EtOAc (15 ml) y MeOH (15 ml) se le añade Pd(OH)₂ al 20 % sobre C (29 mg, 0,041 mmoles). Se trasvasa la mezcla reaccionante a un matraz Parr y se hidrogena en un agitador Parr durante 2 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra y purifica en una placa de CCF preparativa de SiO₂ eluyendo con EtOAc, obteniéndose 20 mg (33%) del compuesto I-177 en forma de sólido blanco.

5 Ejemplo 25

N-(1-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piperidin-4-il)-metanosulfonamida (I-117, esquema Q)



10 paso 1 - A una solución de cloruro de metoximetil-trifenilfosfonio (1,71 g, 4,988 mmoles) en THF (10 ml) se le añade a -78°C una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica (5,5 ml, 1,0M en THF, 5,5 mmoles). Pasados 35 min se añade una solución del 152a (362 mg, 0,965 mmoles) en THF (10 ml), se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución de NH₄Cl y se concentra. Se diluye el residuo en bruto con EtOAc, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (del 0 al 5 % de EtOAc), obteniéndose 82 mg del compuesto Q-1a en forma de aceite incoloro, que se analiza por RMN resultando ser una olefina trans. Se purifican de nuevo otros 245 mg de fracciones mixtas empleando un gradiente de Et₂O/hexano (del 0 al 5 % de Et₂O), obteniéndose 215 mg de un aceite incoloro en forma de mezcla de olefinas cis y trans. Los dos isómeros combinados se emplean para el paso 2.

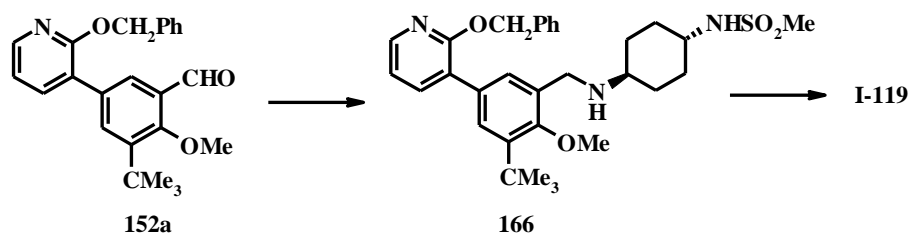
20 paso 2 - Se calienta a 60°C durante 6 h una solución del Q-1a (303 mg, 0,752 mmoles) y HCl 1N (8 ml) en dioxano (10 ml). Se eliminan los componentes volátiles con vacío, se diluye el residuo en bruto con EtOAc, se lava con una solución acuosa de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 137 mg del compuesto Q-1b en forma de aceite incoloro, que se emplea sin más purificación.

25 paso 3 - A una solución del Q-1b (187 mg, 0,625 mmoles) y N-(4-piperidinil)metanosulfonamida (145 mg, 0,815 mmoles, CASRN 70724-72-0) en DCE (10 ml) se le añade el HOAc (5 gotas). Pasada una h se añade el triacetoxiborhidruro sódico (265 mg, 1,25 mmoles). Después de 3 h se trata la mezcla reaccionante con NaOH 1N y se agita durante 30 min. Se extrae la mezcla reaccionante con DCM, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con MeOH/DCM, obteniéndose 34 mg (12%) del compuesto Q-1c en forma de sólido blanco mate.

La desbencilación se efectúa por hidrogenólisis del modo descrito en el paso 7 del ejemplo 24.

30 Ejemplo 26

N-{4-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-bencilamino]-ciclohexil}-metanosulfonamida (I-119)



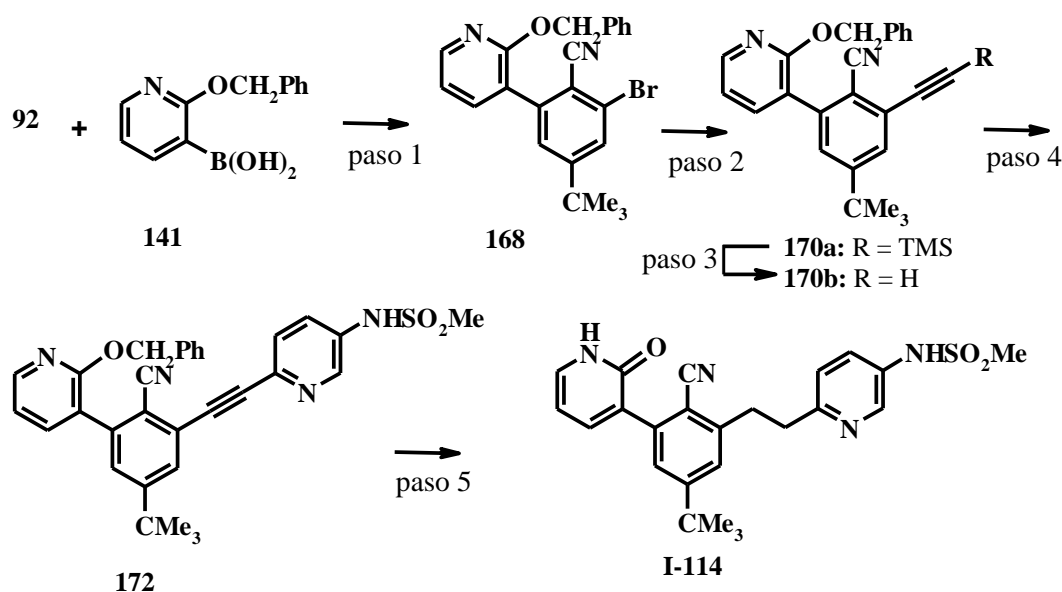
35 paso 1 - A una solución de N-(trans-4-aminociclohexil)-metanosulfonamida, (91 mg, 0,474 mmoles, CASRN 264608-37-9) y el 152a (128 mg, 0,341 mmoles) en DCE (15 ml) se le añade el HOAc (5 gotas) y MeOH (2 ml). Pasada 1 h, se añaden el IPA (2 ml) y tamices moleculares de 3Å y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C. Después de 1 h

se añade el triacetoxiborhidruro sódico (149 mg, 0,703 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución de NaHCO₃ y se concentra. Se diluye el residuo en bruto con EtOAc, se lava con NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 0 al 5 al 10% de MeOH), obteniéndose 88 mg (47%) del compuesto 166 en forma de aceite incoloro.

paso 2 - En un tubo sellado se calienta a 60°C durante 3 h una solución del 166 (56 mg, 0,102 mmoles), HBr del 48% (0,050 ml, 0,436 mmoles) en HOAc (4 ml). Se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante sobre una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ e hielo, se extrae con EtOAc, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, obteniéndose 20 mg (rendimiento = 17 %) de producto, que se sigue purificando por HPLC en fase inversa, obteniéndose 8 mg del compuesto I-119 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 27

N-(6-{2-[5-tert-butil-2-ciano-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida (I-114)



paso 1 - En un tubo de microondas se añaden sucesivamente al compuesto 92 (0,500 g, 1,9 mmoles) el 141 (0,526 g, 2,3 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,220 g, 0,1 eq.), Na₂CO₃ (0,609 g, 3 eq.) y MeOH/DCM (9 ml/3 ml). Se irradia la mezcla reaccionante en un sintetizador de microondas a 125°C durante 30 min, se enfría, se concentra y se reparte entre DCM y agua (25 ml/25 ml). Se lava la fase acuosa dos veces con DCM (25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 20 % en hexano, obteniéndose 0,402 g (50%) del compuesto 168 en forma de sólido ligeramente marrón.

paso 2 - A una solución del 168 (0,788 g, 1,9 mmoles) y THF se le añaden el CuI (0,018 g, 0,05 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,131 g, 0,1 eq.), trimetilsilil-acetileno (0,8 ml, 3 eq.) y DIPEA (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 h, se añade más yoduro de cobre (0,05 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,1 eq.) y trimetilsilil-acetileno (3 eq.) y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y agua y se lava la fase acuosa dos veces con EtOAc (25 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 0,497 g (60%) del compuesto 170a en forma de sólido amarillo vidrioso.

paso 3 - A una solución del 170a (0,450 g, 1 mmol) y en MeOH (5 ml) se le añade el K₂CO₃ (0,045 g, 0,32 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano, obteniéndose 0,165 g (44%) del compuesto 170b en forma de sólido vidrioso ligeramente amarillo.

paso 4 - A una solución del 170b (0,160 g, 0,44 mmoles) y 165 (0,195 g, 1,5 eq.) y THF (15 ml) se le añaden el CuI (0,004 g, 0,05 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,031 g, 0,1 eq.) y DIPEA. Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche, se concentra y se reparte entre EtOAc/agua (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava dos veces con EtOAc (25 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo-marrón. Se purifica el aceite por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un

gradiente de EtOAc/hexano (del 20 al 100 % de EtOAc), obteniéndose 0,070 g (30%) del compuesto 172 en forma de sólido ligeramente marrón.

- 5 paso 5 - A una solución del 172 (0,070 g, 0,13 mmoles) y EtOAc/MeOH (20 ml/20 ml) se le añade Pd(OH)₂ al 20 % sobre C (0,100 g). Se agita la mezcla reaccionante en un agitador Parr con una presión de hidrógeno de 40 psi. Pasadas 3 h, se añade más Pd(OH)₂/C (0,100 g) y se continúa la agitación durante 1 h y se filtra a través de un papel de filtro de tipo vidrio en un embudo Hirsch para separar el catalizador. Se concentra el líquido filtrado y se recupera el producto purifica en una placa de CCF preparativa de SiO₂. Se eluye la placa hasta la mitad con EtOAc al 80% en hexano, se seca rápidamente con una corriente de nitrógeno y se vuelve a eluir con EtOAc al 40 % en hexano, obteniéndose 0,028 g (48%) del compuesto I-114 en forma de polvo blanco mate.
- 10 Obtención de la N-(6-yodo-piridin-3-il)-metanosulfonamida (165) - A una solución de la 2-yodo-5-aminopiridina (2,0 g, 9 mmoles, CASRN 29958-12-1) en DCM (15 ml) enfriada a 0°C se le añaden la piridina (0,88 ml, 1,2 eq.) y después el cloruro de metanosulfonilo. Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h, se calienta a t.amb. y se reparte entre una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y DCM (20 ml). Se lava la fase acuosa tres veces con DCM (25 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se tritura el aceite
- 15 amarillo-marrón resultante con diclorometano, obteniéndose 1,299 g (48%) del compuesto 165 en forma de polvo blanco.

Ejemplo 28

4-tert-butil-2-[2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida (I-122)

- 20 A una solución del I-87 (0,067 g) en etanol (5 ml) se le añade una cantidad catalítica de hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP)[hidrógeno-bis-(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se añade más catalizador de platino (II) y se agita la mezcla reaccionante durante dos h más y se concentra la solución. Se reparte el aceite marrón resultante entre EtOAc y hexano (20 ml y 20 ml) y se lava la fase acuosa dos veces con EtOAc (20ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc al 40
- 25 % en hexano, obteniéndose 0,008 g (12%) del compuesto I-122.

Ejemplo 29

3-tert-butil-N-[3-(metanosulfonilamino-metil)-fenil]-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida (I-112)

- 30 Al compuesto B-3a (R^m = R⁶ = H, 0,040 g, 0,14 mmoles) disuelto en DMF (3 ml) se le añaden la N-[(3-aminofenil)metil]-metanosulfonamida (0,055 g, 2 eq., CASRN 856193-46-9), EDCI (0,038 g, 2 eq.) y HOBt (0,053 g, 2 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se concentra. Se recoge la mezcla en bruto en EtOAc y agua (25 ml/25 ml) y se lava la fase acuosa dos veces con EtOAc (20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc al 80 % en hexano, obteniéndose 0,019 g (28%) del compuesto I-112.

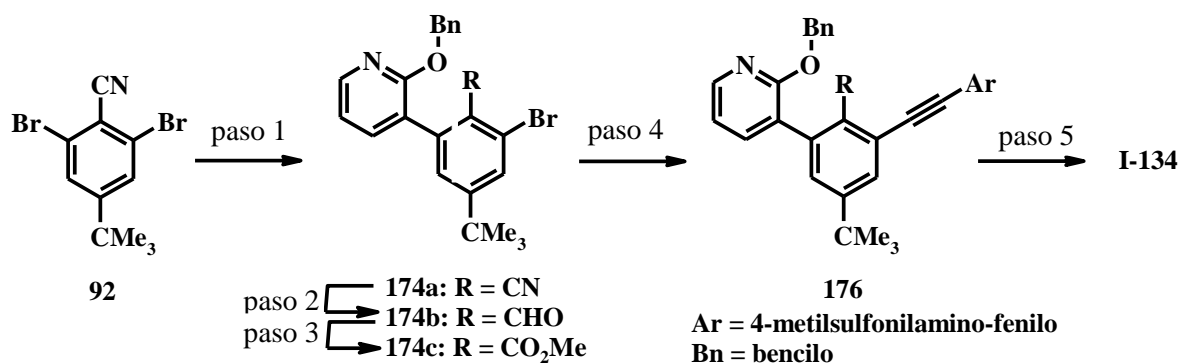
Ejemplo 30

- 35 3-tert-butil-N-(4-carbamoilmetoxi-fenil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida (I-113)

- 40 A una solución del B-3a (R^m = R⁶ = H, 0,040 g, 0,14 mmoles) en DMF (3 ml) se le añaden la 2-(3-aminofenoxi)-acetamida (0,046 g, 2 eq., CASRN 62877-06-9), EDCI (0,038 g, 2 eq.) y HOBt (0,053 g, 2 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se concentra. Se reparte la mezcla en bruto entre EtOAc y agua (25 ml/25 ml) y se lava la fase acuosa dos veces con EtOAc (20 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc al 80 % en hexano, obteniéndose 0,005 g (8%) del compuesto I-132.

Ejemplo 31

ácido 4-tert-butil-2-[2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzoico (I-135) y 4-tert-butil-2-[2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzoato de metilo (I-134)



paso 1 - En un sintetizador de microondas se irradia a 100°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el compuesto 141 (0,72 g, 3,15 mmoles), el 92 (1,00 g, 3,15 mmoles), Na₂CO₃ (1,00 g, 9,45 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (0,36 g, 0,315 mmoles) en una mezcla de MeOH (12 ml) y DCM (4 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se filtra a través de un lecho de CELITE y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 2 al 25 % de EtOAc), obteniéndose 1,00 g (75%) del compuesto 174a.

paso 2 - A una solución del 174a (1,00 g, 2,4 mmoles) en tolueno (20 ml) enfriada a -78°C se le añade por goteo una solución de DIBAL (2,9 ml, 1M en DCM). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 3 h y se vierte sobre H₂SO₄ acuoso del 5 % enfriado con hielo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 5 al 35 % de EtOAc), obteniéndose 0,73 g (72%) del compuesto 174b.

paso 3 - A una mezcla del 174b (0,73 g, 1,72 mmoles), Na₂HPO₄·H₂O (2,85 g 2,06 mmoles), 2-metil-2-buteno (2,40 g, 3,70 ml, 3,44 mmoles) en tert-BuOH (30 ml), H₂O (30 ml) y THF (10 ml) enfriada a 5°C se le añade el NaClO₂ (0,39 g, 4,30 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche y se vierte sobre una mezcla de hielo-HCl 1N. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc. Se lavan los extractos con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,76 g (100%) del ácido deseado. A una solución del ácido y MeOH (5 ml) y DCM (15 ml) enfriada a 5°C se le añade por goteo el trimetilsilil-diazometano (1,29 ml, 2N en hexanos, 2,58 mmoles). Pasados 30 minutos, se evapora el disolvente y se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 2 al 15 % de EtOAc), obteniéndose 0,674 g (86%) del compuesto 174c.

paso 4 - A una mezcla del 174c (0,17 g, 0,37 mmoles), 4-metanosulfonilfenil-acetileno (0,11 g, 0,56 mmoles), CuI (7,0 mg, 0,037 mmoles) en DMF (3 ml) se le añade la TEA (1,5 ml). Se calienta la mezcla a 75°C durante 3 h, se enfría y se diluye con EtOAc. Se lava sucesivamente la solución de EtOAc con HCl 1N, agua, salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 65 % de EtOAc), obteniéndose 39 mg (19%) del compuesto 176.

paso 5 - Se agita (en un hidrogenador Parr) con una presión de H₂ de 60 psi, a t.amb. durante 4 h, una suspensión del 176 (39 mg, 0,068 mmoles) y Pd(OH)₂ al 20% sobre C (16 mg) en MeOH (20 ml) y EtOAc (10 ml). Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con MeOH al 5 % en DCM, obteniéndose 26 mg (80%) del compuesto I-134.

Se agita a t.amb. durante una noche una solución del I-134 (19 mg, 0,039 mmoles), LiOH 1N (0,5 ml), THF (1 ml), MeOH (1 ml) y agua (0,5 ml). Se evapora el disolvente, se diluye el residuo con agua y se basifica. Se trata la mezcla resultante con éter y se acidifica la solución acuosa a pH 1 con HCl 1N y se extrae con EtOAc. Se lava la solución de EtOAc con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 14,6 mg (80%) del compuesto I-135.

Ejemplo 32

N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-126)

paso 1 - A una suspensión de hidruro sódico (0,17 g, 4,159 mmoles, al 60% en aceite mineral) en THF (5 ml) que contiene 0,1 equivalentes del éter 15-corona enfriada a 0°C se le añade una solución de (4-nitro-bencil)-fosfonato de dietilo (1,14 g, 4,159 mmoles) en THF (5 ml). Una vez ha cesado el desprendimiento de gas, se añade una suspensión del 74 (1,132 g, 3,781 mmoles) y se agita a t.amb. durante una noche. Se añade otro equivalente de NaH a la mezcla reaccionante parcialmente completa y se continúa la agitación durante 1 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y Et₂O, se lava sucesivamente el extracto orgánico con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con una mezcla

1:1 de EtOAc/hexano, obteniéndose la 3-{3-tert-butil-4-metoxi-5-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-fenil}-2-metoxi-piridina (178).

La conversión del 178 en el I-126 por reducción del grupo nitro, mesilación y desalquilación del éter metílico puede efectuarse de modo similar a los procedimientos descritos en los pasos de 2 a 4 del ejemplo 6. Como alternativa, la reducción selectiva del grupo nitro puede efectuarse con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con arreglo al método del paso 3 del ejemplo 24.

Ejemplo 33

N-(6-{2-[5-tert-butil-2-ciano-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida (I-114)

10 paso 1 – Se desgasifica con 3 ciclos de vacío y burbujeo de Ar una mezcla de la 5-amino-2-yodo-piridina (0,447 g, 2,031 mmoles), el G-1b ($\text{R}^3 = \text{OMe}$, $\text{R}^6 = \text{H}$, 0,3 g, 1,016 mmoles), $\text{Pd(II)Cl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,071 g, 0,102 mmoles), CuI (9,67 mg, 0,051 mmoles), DIPEA (1,774 ml, 10,16 mmoles) y THF (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y agua. Se lava el extracto de EtOAc con agua, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 70 % de EtOAc), obteniéndose 0,322 g de la 6-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-feniletinil]-piridin-3-ilamina (180) en forma de goma amarilla.

20 paso 2 – Se hidrogena en un agitador Parr con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 2 h una suspensión del 180 (0,322 g, 0,831 mmoles), Pd(OH)_2 al 20% sobre C (0,146 g) y EtOAc/MeOH (mezcla 1:1, 40 ml). Se filtra la suspensión resultante a través de CELITE y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 90 % de EtOAc), obteniéndose 0,183 g de la 6-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridin-3-ilamina (182) en forma de espuma amarilla.

25 paso 3 – A una solución del 182 (0,183 g, 0,467 mmoles), piridina (0,076 ml, 0,935 mmoles) y DCM (5 ml) se le añade por goteo el cloruro de metanosulfonilo (0,268 g, 2,337 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se concentra, se recoge en EtOAc, se lava con agua, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano, obteniéndose 0,099 g de la N-(6-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida (184) junto con un producto secundario bis-mesilado.

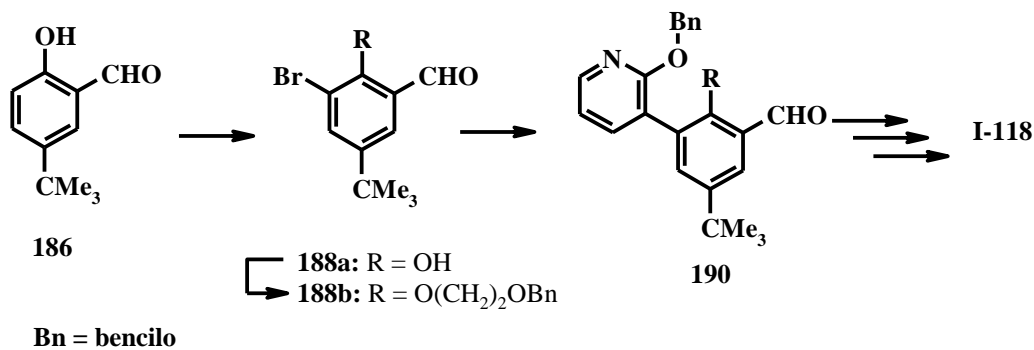
30 paso 4 – En un tubo de microondas se calienta a 70°C durante 5 h una solución del 184 (0,099 g, 0,211 mmoles), HBr del 48 % (0,096 ml) y HOAc (4 ml). Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (del 0 al 10 % de MeOH), obteniéndose 0,037 g del compuesto I-114 en forma de espuma incolora.

El I-128 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 1 se reemplaza la 5-amino-2-yodo-piridina por la 6-bromo-piridazin-3-ilamina.

El I-133 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 1 se reemplaza la 5-amino-2-yodo-piridina por la 5-bromo-pirazin-2-ilamina.

35 Ejemplo 34

N-(4-{2-[5-tert-butil-2-(2-hidroxi-etoxi)-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-118)



40 paso 1 – A una solución del 186 (10,0 g, 56,1 mmoles) y KOAc (13,75 g, 140,3 mmoles) en HOAc (120 ml) se le añade por goteo una solución de bromo (2,99 ml, 61,72 mmoles) y se calienta la solución resultante a 50°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se vierte sobre agua. Se filtra el precipitado, se lava con agua (2 x 500 ml) y se seca en una estufa a 65°C durante una noche, obteniéndose 14,0 g del compuesto 188a.

paso 2 – A una solución del 188a (1,0 g, 3,89 mmoles) en DMF (10 ml) enfriada a 0°C se le añade el NaH (0,187 g, 4,67 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral). Se agita la mezcla resultante durante 15 min, se le añade el éter de bencilo y 2-bromoetilo (1,54 g, 9,72 mmoles) y se saca la mezcla reaccionante del baño de enfriamiento. Después de alcanzar la t.amb. se calienta la mezcla a 65°C durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se reparte entre agua y éter. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, después con salmuera, se seca y se concentra, obteniéndose 1,92 g del compuesto 188b.

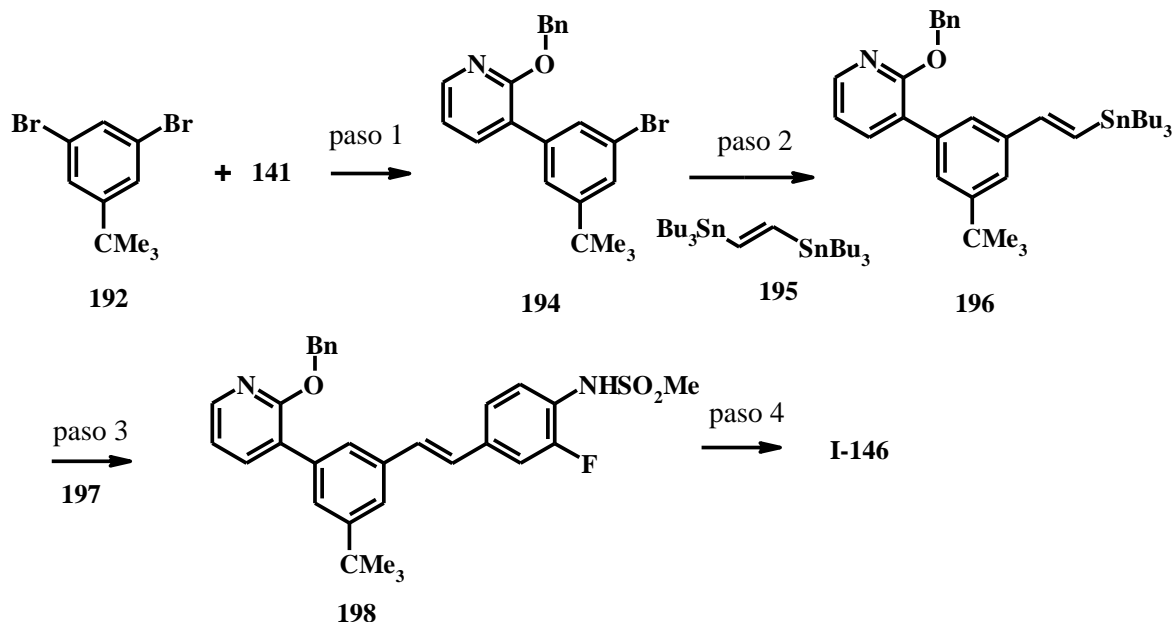
La condensación del 188b con el 141 para formar el compuesto 190 se efectúa por el procedimiento descrito en el paso 1 del ejemplo 7. La homologación de Wittig del 190 con bromuro de p-nitrobencil-fosfonio, la reducción del sustituyente nitro en un grupo amino (192) y la sulfonilación de la amina con cloruro de mesilo (194) se llevan a cabo del modo descrito en los pasos de 3 a 5 del ejemplo 7. El procedimiento de reducción se modifica del modo descrito a continuación para conseguir la reducción selectiva del grupo nitro. La desbencilación final se lleva a cabo del modo descrito a continuación.

4-{2-[2-(2-benciloxi-etoxi)-3-(2-benciloxi-piridin-3-il)-5-tert-butil-fenil]-vinil]-fenil}amina (192) - Se agita con 1 atm de hidrógeno durante 1,5 h una suspensión de la 2-benciloxi-3-{2-(2-benciloxi-etoxi)-5-tert-butil-3-[2-(4-nitro-fenil)-vinil]-fenil}-piridina (0,78 g), Ni Raney en agua (1,5 ml), MeOH (10 ml), THF (90 ml) y NH₄OH (0,1 ml). Se filtra el catalizador y se concentra la solución. Se disuelve el residuo en EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 40 % de EtOAc), obteniéndose 627 mg del compuesto epigrafiado en forma de aceite, que solidifica en reposo.

N-(4-{2-[3-tert-butil-6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-hidroxi-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-118) - Se agita con 1 atmósfera de hidrógeno durante 1 h una solución de la N-(4-{2-[2-(2-benciloxi-etoxi)-3-(2-benciloxi-piridin-3-il)-5-tert-butil-fenil]-vinil]-fenil)-metanosulfonamida (194, 159 mg), Pd(OH)₂/C (35 mg) y EtOAc (15 ml). Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, obteniéndose 0,102 g del compuesto I-118 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 35

N-(4-{(E)-2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-2-fluor-fenil)-metanosulfonamida (I-146)



N-(2-fluor-4-yodo-fenil)-metanosulfonamida (197) – A una solución de la 2-fluor-4-yodo-anilina (2,0 g, 83,44 mmoles) y piridina (10 ml) enfriada a 0°C se le añade el cloruro de mesilo (0,800 ml, 10,29 mmoles), se deja calentar la solución resultante a t.amb. y se mantiene en agitación durante una noche. Se diluye la solución con EtOAc y se lava sucesivamente con una solución saturada de CuSO₄ y HCl 1N, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (elución gradual del 5, al 10 y al 15% de EtOAc), obteniéndose 2,32 g del compuesto 197.

paso 1 – Se introducen en un tubo el compuesto 192 (2,50 g, 8,56 mmoles), el 141 (2,35 g, 10,27 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,494 g, 0,43 mmoles), Na₂CO₃ (1,36 g, 12,84 mmoles), MeOH (15 ml) y DCM (2 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 115°C durante 30 min. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 1 al 10 % de

EtOAc), obteniéndose 3,78 g del compuesto 194 en forma de aceite viscoso incoloro junto con 1,02 g de un producto secundario bis-arilado.

5 paso 2 – Se mantiene en atmósfera de Ar una mezcla del 194 (0,503 g, 1,27 mmoles), 1-[dibutil-((E)-2-tributylestannil-vinil)-estannil]-butano (195, 1,00 g), Pd(PPh₃)₄ (0,073 g, 0,06 mmoles), TEA (0,442 ml, 3,17 mmoles) y tolueno (10 ml) y se calienta a 90°C durante 3,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂, obteniéndose 0,469 g del compuesto 196 contaminado con pequeñas cantidades del 195. Se emplea el producto para el paso siguiente sin más purificación.

10 paso 3 – Se calienta a 90°C durante 24 h una solución del 196 (0,19 mmoles), el 197 (0,072 g, 0,23 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (11 mg, 0,01 mmoles), TEA y tolueno (1,5 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 30 % de EtOAc) y después por CCF preparativa, obteniéndose 31 mg del compuesto 198 en forma de aceite amarillo.

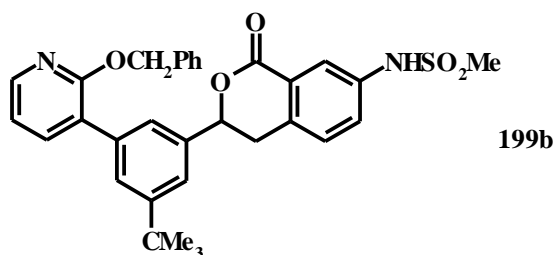
15 paso 4 – Se introducen en un tubo el 198 (0,028 g), HBr del 48 % (20 µl) y HOAc (1 ml), se sella y se calienta a 50°C durante 1,5 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se reparte entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se lava la fase orgánica sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 al 10 % de MeOH), obteniéndose 13 mg del compuesto I-146 en forma de sólido blanco.

El I-158 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 3 se reemplaza el 197 por el 2-bromo-5-metanosulfonil-amino-benzoato de metilo, obteniéndose el 2-((E)-2-[3-(2-benciloxi-piridin-3-il)-5-tert-butil-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo (199), que se desmetila del modo descrito en el paso 4 de este ejemplo.

20 El ácido 2-((E)-2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-benzoico (I-159) se obtiene a partir del compuesto 199 del modo siguiente:

25 paso a – Se agita a 50°C durante 3 h una solución del 199 (0,042 g) en LiOH 1 N (1 ml), MeOH (1 ml) y THF (1 ml), se enfría y se concentra con vacío. Se acidifica la solución y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos con salmuera, se secan, se filtran y se concentran, obteniéndose el ácido 2-((E)-2-[3-(2-benciloxi-piridin-3-il)-5-tert-butil-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-benzoico (199a).

30 paso b – Se calienta a reflujo durante 3 h una solución del 199a, TFA (3 ml), H₂O (1 ml) y DCM (10 ml), se enfría y se diluye con una mezcla de agua-hielo. Se ajusta el pH de la solución a aprox. 3 con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan, se filtran y se concentran, obteniéndose la N-{3-[3-(2-benciloxi-piridin-3-il)-5-tert-butil-fenil]-1-oxo-isocroman-7-il}-metanosulfonamida (199b)



paso c – Por desbencilación del 199b del modo descrito en el paso 4 de este ejemplo se obtiene el compuesto I-159.

Ejemplo 36

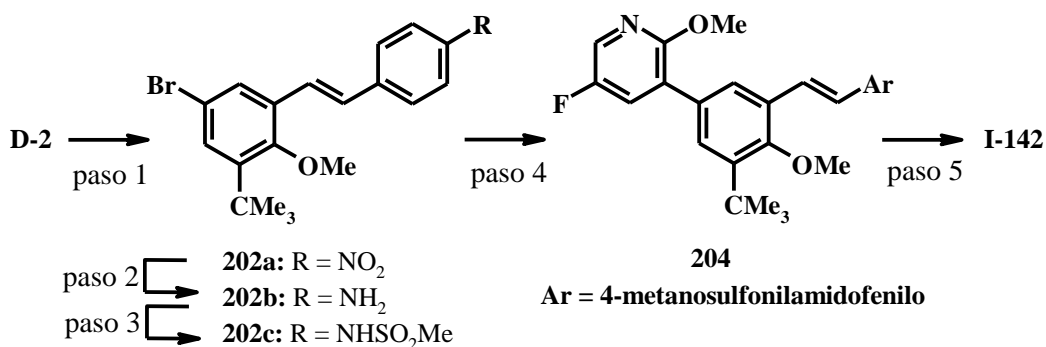
N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-3-ciano-fenil)-metanosulfonamida (I-147)

35 N-(4-bromo-3-ciano-fenil)-metanosulfonamida (200) - Se obtiene esta sulfonamida por el procedimiento descrito para el compuesto 197 en el ejemplo 35, excepto que se reemplaza la 2-fluor-4-yodo-anilina por la 4-bromo-3-ciano-anilina.

El I-147 se obtiene por condensación catalizada con paladio del 196 y 200 y posterior eliminación del éter bencilico mediada por HBr, del modo descrito en los pasos 3 y 4 del ejemplo 35.

40 Ejemplo 37

N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-142)



5 paso 1 – A una suspensión de NaH (0,3493 g, 8,73 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral) y THF seco (9 ml) se le añade el éter 15-corona-5 (0,27 ml, 1,36 mmoles) y se enfría la mezcla resultante a 0°C. Se añade lentamente una solución de (4-nitro-bencil)-fosfonato de dietilo (2,33 g, 8,53 mmoles) en THF seco (10,5 ml) manteniendo la temperatura a 0°C. Se agita la mezcla reaccionante durante 15 min y se le añade una solución del D-2 (1,93 g, 7,12 mmoles) en THF seco (21 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h, se deja calentar a t.amb. y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con H₂O (50 ml) y se extrae la solución resultante tres veces con Et₂O (3 x 60 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 5% en hexano, obteniéndose 2,70 g (98%) del compuesto 202a.

15 paso 2 – Se calienta a reflujo durante 4 h una mezcla del 202a (0,7883 g, 2,02 mmoles), hierro (0,471 g, 8,44 mmoles), NH₄Cl (0,8667 g, 16,2 mmoles), MeOH (25 ml) y H₂O (25 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se filtra. Se extrae el líquido filtrado tres veces con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 0,709 g (95%) del compuesto 202b en forma de sólido amarillo, que se emplea sin más purificación.

paso 3 - La conversión del 202b en la sulfonamida 202c se realiza con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 6.

20 paso 4 – En un vial de microondas se depositan el 202c (0,193 g, 0,442 mmoles), ácido 5-fluor-2-metoxi-piridin-3-il-borónico (0,0771 g, 0,451 mmoles), Na₂CO₃ (0,1228 g, 1,16 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,027 g, 0,023 mmoles), MeOH (1,2 ml) y DCM (0,3 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 115°C durante 35 min. Se enfría el vial a t.amb., se filtra su contenido y se lava el sólido con EtOAc. Se lava el líquido filtrado sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 al 50 % de EtOAc), obteniéndose 0,127 g (59%) del compuesto 204 en forma de aceite amarillo.

25 paso 5 - En un vial se depositan el 204 (0,087 g, 0,18 mmoles), HOAc (2 ml) y HBr del 48 % (38 µl), se sella y se calienta a 60°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se vierte sobre una mezcla de hielo y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrae la mezcla resultante tres veces con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 0,0706 g (84%) del compuesto I-142.

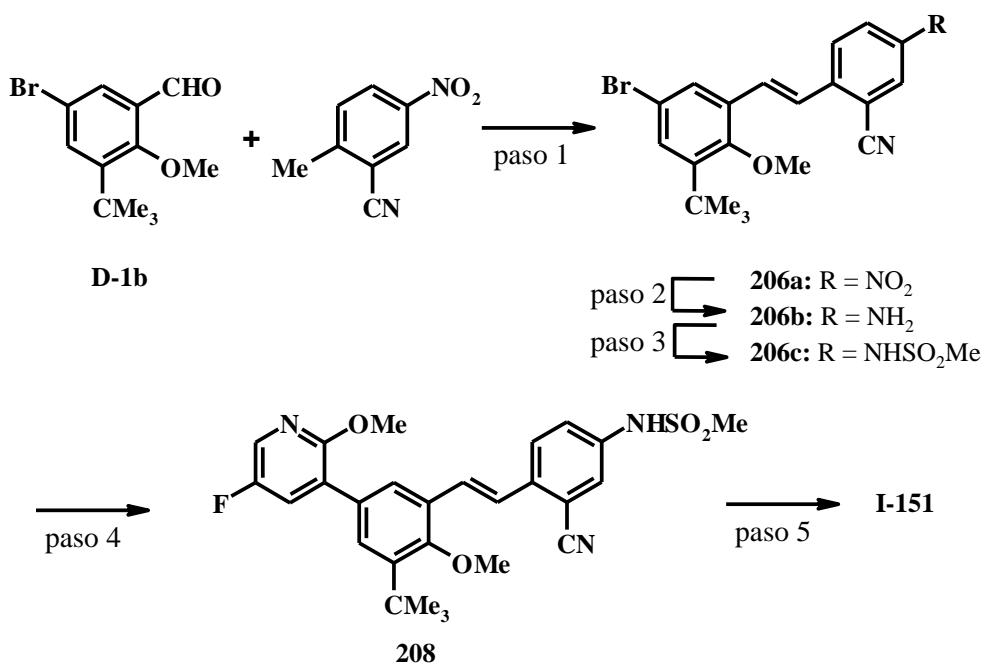
30 El I-126 se obtiene de modo similar excepto que se condensa el (4-nitro-bencil)-fosfonato de dietilo con el 214 en presencia de NaH y el éter 15-corona-5 (véase, p.ej., el paso 1 del ejemplo 41). La reducción del grupo nitro con hierro/NH₄Cl, la conversión de la amina en la sulfonamida con cloruro de mesilo y la desmetilación del éter de piridinilo con HBr/HOAc se llevan a cabo con arreglo a los pasos 2, 3 y 5 de este ejemplo.

35 El I-236 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 4 se reemplaza el ácido 5-fluor-2-metoxi-piridin-3-il-borónico por el ácido 2,6-dimetoxi-piridin-3-il-borónico. Se purifica el material en bruto por trituración en metanol al 10% en acetato de etilo (10 ml). Se filtra el sólido y se seca, obteniéndose la 6-metoxi-piridona.

40 El I-249 y el I-250 se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 1 se reemplaza el D-2 por el 5-bromo-3-tert-butil-2-etoxi-benzaldehído y el 5-bromo-3-tert-butil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzaldehído, que, a su vez, se obtienen por alquilación del 5-bromo-3-tert-butil-2-hidroxi-benzaldehído con yodoetano y éter de metilo y 2-bromoetilo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 3.

Ejemplo 38

N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-ciano-fenil)-metanosulfonamida (I-151)



paso 1 – Se calienta a reflujo durante una noche una solución del D-1b (4,0 g, 14,76 mmoles), 3-ciano-4-metilnitrobenzoceno (2,44 g, 15,06 mmoles), piperidina (22 ml) y piridina (20 ml). Se enfría la solución a t.amb. y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con EtOAc y se lava la solución sucesivamente con una solución saturada de CuSO₄ y HCl 1N, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 3 % de EtOAc), obteniéndose 1,34 g del compuesto 206a y 2,75 del 206a impuro, que se purifica mediante una nueva cromatografía (del 0 al 5 % de EtOAc).

paso 2 – A una solución del 206a (0,671 g, 1,617 mmoles) en DMF (10 ml) y EtOAc (10 ml) se le añade el SnCl₂·2H₂O y se agita la solución resultante a t.amb. durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se trata con una solución acuosa de NaHCO₃, se agita la solución resultante durante 30 min y se filtra a través de CELITE. Se lava el lecho con EtOAc, se lava tres veces el líquido filtrado con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 15% en hexano, obteniéndose el compuesto 206b.

paso 3 – Se obtiene la metanosulfonamida por tratamiento del 206b con cloruro de mesilo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 6.

paso 4 – En un vial se depositan el 206b (0,097 g, 0,210 mmoles), el 107 (0,055 g, 0,0322 mmoles, CASRN 957120-32-0), Pd(PPh₃)₄ (0,028 g, 0,024 mmoles), Na₂CO₃ (0,057 g, 0,538 mmoles), MeOH (3 ml) y DCM (1 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 115°C durante 30 min. Se enfría la solución a t.amb. y se concentra. Se diluye el residuo con EtOAc, se lava la solución orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 al 30 % de EtOAc), obteniéndose 0,089 g (83%) del compuesto 208.

paso 5 – La eliminación del éter metílico se efectúa con arreglo al procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 37, obteniéndose el compuesto I-151.

La N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-3-ciano-fenil)-metanosulfonamida (I-150) se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 4 se reemplaza el 107 por el B (ácido 1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinil)-borónico, CASRN 951655-49-5) y se omite el paso 5.

El I-161 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 4, se reemplaza el 107 por el ácido 5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il-borónico (CASRN 943153-22-8).

Ejemplo 39

N-(2-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-bencil)-acetamida (I-160)

paso 1 - A una solución del 206c (0,834 g, 1,801 mmoles) y DCM (10 ml) enfriada a -78°C se le añade una solución de DIBAL y DCM (5,4 ml, solución 1,0 M en DCM) y se agita la solución resultante a -78°C durante 3 h. Continúa habiendo material de partida y se mantiene la solución en agitación a t.amb. durante una noche. Se añade una parte

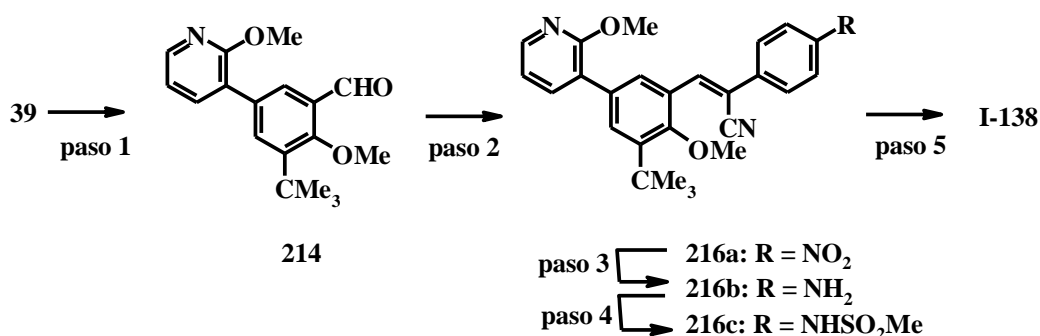
alícuota de DIBAL (5,0 ml) y se continúa la agitación durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se le añaden Et₂O (20 ml) y HCl 6N (2 ml) y se agita la solución resultante durante 30 min. Se diluye la mezcla reaccionante con Et₂O, se lava con HCl 1N y salmuera, se seca, se filtra y se concentra con vacío. Se seca el sólido resultante con alto vacío durante una noche, se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de sal de Rochelle. Se concentra el extracto orgánico, formándose un sólido muy insoluble, que se reparte entre una solución 2N de NaOH y EtOAc. Se separa la fase orgánica, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 859 mg de la N-{2-aminometil-4-[(E)-2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-vinil]-fenil}-metanosulfonamida (210).

paso 2 – A una solución del 210 (0,150 g, 0,321 mmoles), piridina (100 µl) y DCM (10 ml) enfriada 0°C se le añade anhídrido acético (70 µl). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM, se lava con una solución saturada de CuSO₄ y dos veces con HCl 1N, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 50 al 75 % de EtOAc), obteniéndose 45 mg de N-{5-[(E)-2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-vinil]-2-metanosulfonilamino-bencil}-acetamida (212).

paso 3 – La condensación catalizada con paladio del 212 y el B (ácido 1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinil)-borónico (213, CASRN 951655-49-5) se realiza con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 38, obteniéndose el compuesto epigrafiado. Se purifica el producto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con MeOH al 5 % en DCM, obteniéndose 17,5 mg del compuesto I-160.

Ejemplo 40

N-(4-[(Z)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-ciano-vinil]-fenil)-metanosulfonamida (I-138)



paso 1 – Se efectúa la condensación de Suzuki del 5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-benzaldehído (39, ejemplo 3, paso 3) y B (ácido 2-metoxi-3-piridinil)-borónico) con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 3, obteniéndose el compuesto 214.

paso 2 – En un matraz secado en la estufa, que se mantiene en atmósfera de N₂, se introducen el (4-nitro-fenil)-acetronitrilo (597,3 mg, 3,68 mmoles) y una solución del 214 (1,1 g, 3,68 mmoles) en EtOH anhidro (5 ml). Se agita la suspensión, se le añade una solución etanólica de NaOEt (5,7 ml, solución 0,656 M) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 5 h. Se diluye la solución con H₂O (20 ml) y se extrae tres veces con DCM (3 x 35 ml). Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con H₂O y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 12 al 25 % de EtOAc), obteniéndose 1,11 g (68%) del compuesto 216a.

La reducción del grupo nitro con hierro y NH₄Cl (paso 3) y la conversión en la sulfonamida con cloruro de mesilo (paso 4) se efectúan con arreglo a los procedimientos descritos en los pasos 3 y 4 del ejemplo 14. La eliminación del éter de metilo piridinilo se realiza con HBr/HOAc con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 35, obteniéndose el compuesto I-138.

Ejemplo 41

N-(4-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-vinil]-fenil)-metanosulfonamida (I-139)

paso 1 – En un matraz de fondo redondo secado en la estufa y mantenido en atmósfera de N₂ se depositan el NaH (119,8 mg, 0,246 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral) y THF seco (3 ml) y el éter 15-corona-5 (55 µl). Se enfría la suspensión a 0°C y se le añade por goteo una solución de [1-(4-nitro-fenil)-etil]-fosfonato de dietilo (0,850 g, 2,96 mmoles) en THF (3,5 ml). Se agita la solución durante 15 min y entonces se le añade lentamente una solución del 39 (0,7393 g, 2,49 mmoles) en THF (7,0 ml). Se agita la solución resultante a 0°C durante 5 h y se deja calentar a t.amb. Se trata la mezcla reaccionante con H₂O (1,5 ml) y se extrae la solución tres veces con Et₂O (3 x 20 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 12 al 25 %

de EtOAc), obteniéndose 0,806 g (76%) del 5-bromo-1-tert-butil-2-metoxi-3-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-propenil]-benceno (218).

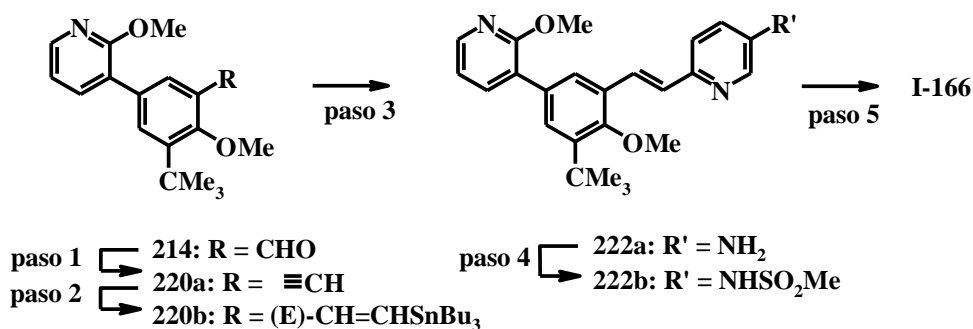
La reducción del grupo nitro con hierro y NH_4Cl (paso 2) y la conversión en la sulfonamida con cloruro de mesilo (paso 3) se efectúan con arreglo a los procedimientos descritos en los pasos 3 y 4 del ejemplo 14. La eliminación del éter de metilo y piridinilo se realiza con HBr/HOAc con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 35, obteniéndose el compuesto I-139.

I-143 se obtiene de modo similar, excepto que se reemplaza el 39 por el 37 (paso 2 del ejemplo 7) y se reemplaza el [1-(4-nitro-fenil)-etil]-fosfonato de dietilo por el [(S)-1-(4-nitro-fenil)-etil]-fosfonato de dietilo, obteniéndose la 3-[2-benciloxi-5-tert-butil-3-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-propenil]-fenil]-2-metoxi-piridina. La reducción de la amina y la sulfonilación de la amina se llevan a cabo con arreglo a los procedimientos descritos en pasos 3 y 4 del ejemplo 14. La eliminación tanto del éter de metilo y piridinilo como del éter de bencilo se lleva a cabo con HBr/HOAc con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 35, obteniéndose el compuesto I-143.

El I-144 se obtiene de modo similar, excepto que se reemplaza el [1-(4-nitro-fenil)-etil]-fosfonato de dietilo por el [1-fenil-etil]-fosfonato de dietilo, obteniéndose la 3-[3-tert-butil-4-metoxi-5-((E)-estiril)-fenil]-2-metoxi-piridina. La eliminación del éter de metilo y piridinilo se efectúa con HBr/HOAc con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 35, obteniéndose el compuesto I-144.

Ejemplo 42

N-(6-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-piridin-3-il)-metanosulfonamida (I-166)



paso 1 - Se enfría a 0°C una solución del 214 (1,12 g, 4 mmoles) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (1,158 g, 6 mmoles, CASRN 90965-06-3) en MeOH anhidro (26 ml), se añade una solución metanólica de NaOMe (4 ml, 2,0 M en MeOH) durante 5 min, se agita la mezcla resultante a 0°C durante 15 min y se agita a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (40 ml) y se extrae la solución tres veces con Et_2O (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con H_2O y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de $\text{EtOAc}/\text{hexano}$ (del 5 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 1,01 g (92%) del compuesto 220a en forma de aceite transparente.

paso 2 - A una solución del 220a (0,390 g, 1,32 mmoles) en THF (4 ml) y benceno (4 ml) mantenida en atmósfera de Ar a t.amb. se le añade el AIBN (0,0882 g, 0,53 mmoles) y después se le añade por goteo el Bu_3SnH (0,46 ml, 0,528 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 2 h, se enfría a t.amb. y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc al 5% en hexano, obteniéndose 0,649 g (84%) del compuesto 220b.

paso 3 - Se agita a t.amb. durante 10 min una solución de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,033 g, 0,027 mmoles) y tris-(2-furil)fosfina (0,0323 g, 0,107 mmoles) en DMF (2,0 ml). A esta solución se le añade con una cánula una solución del 220b (0,783 g, 1,33 mmoles) y 5-amino-2-yodo-piridina (0,3541 g, 1,6 mmoles, CASRN 29958-12-1) en DMF (6 ml). A la solución resultante se le añade a t.amb. el LiCl (0,1182 g, 2,67 mmoles) y se calienta la solución resultante a 110°C durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte sobre H_2O (80 ml) y se extrae la solución tres veces con EtOAc . Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con H_2O y salmuera, se secan, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de $\text{EtOAc}/\text{hexano}$ (del 37 al 100 % de EtOAc), obteniéndose 0,432 g (83%) del compuesto 222a en forma de aceite amarillo.

La conversión del grupo amino en sulfonamida con cloruro de mesilo (paso 4) se efectúa con arreglo a los procedimientos descritos en el paso 4 del ejemplo 14. La eliminación del éter de metilo y piridinilo se realiza con HBr/HOAc con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 35, obteniéndose el compuesto I-166.

El I-171 y el I-172 se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 3 se reemplaza la 5-amino-2-yodo-piridina por la 2-amino-5-yodo-piridina, obteniéndose la 5-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-

5 piridin-2-ilamina (224). La eliminación del éter de metilo y piridinilo del 224 se efectúa con HBr/HOAc con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 35, obteniéndose el compuesto I-171. Por sulfonilación del 224 con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 14 y posterior eliminación del éter mediada por HBr/HOAc permiten obtener el compuesto I-172. El I-174 y el I-176 se obtienen de modo similar, excepto que se emplea como material de partida el 3-tert-butil-5-(5-fluor-2-metoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-benzaldehído en lugar del 214.

10 El I-181 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso 3 se reemplaza la 5-amino-2-yodo-piridina por la 6-bromo-piridazin-3-ilamina (CASRN 88497-27-2), obteniéndose la 6-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-piridazin-3-ilamina (225). La conversión del 225 en la correspondiente sulfonamida con cloruro de mesilo (paso 4) se efectúa con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 14. La eliminación del éter de metilo y piridinilo se realiza con HBr/HOAc con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 35, obteniéndose los compuestos I-181 y I-182. El I-183 y el I-184 se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 1 se reemplaza el compuesto 214 por el 226.

Ejemplo 43

15 N-(6-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-piridin-3-il)-metanosulfonamida (I-170)

20 3-tert-butil-5-(5-fluor-2-metoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-benzaldehído (226)- En un vial se depositan el 39 (1,029 g, 3,9 mmoles), el 107 (0,667 g, 3,9 mmoles, CASRN 957120-32-0), Pd(PPh₃)₄ (0,2301 g, 0,199 mmoles), Na₂CO₃ (1,088 g, 10,12 mmoles), MeOH (8 ml) y DCM (2 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 115°C durante 1 h. Se enfría la solución a t.amb. y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con EtOAc y se filtra. Se lava el líquido filtrado sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,096 g (78%) del compuesto 226.

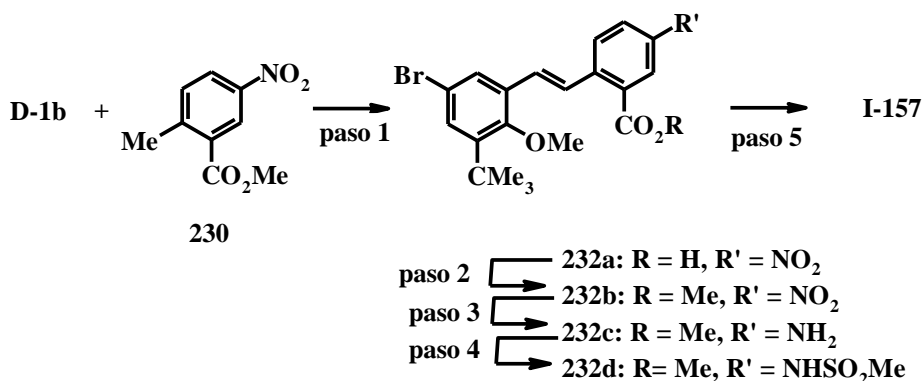
La conversión del 226 en la 6-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-metoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-piridin-3-il-amina (228) se efectúa con arreglo a los procedimientos de los pasos de 1 a 3 del ejemplo 42.

25 N-(6-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-piridin-3-il)-acetamida (I-169) – Se depositan en un tubo el 228 (0,089 g, 0,211 mmoles), HBr del 48 % (50 µl) y HOAc (2,5 ml), se sella y se calienta a 60°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae la solución resultante con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 49,8 mg de la acetamida I-169.

30 Se obtiene la N-(6-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-piridin-3-il)-metanosulfonamida (I-170) por sulfonilación de la amina con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 6. Por desmetilación con HBr/HOAc del modo antes descrito se obtiene el compuesto I-170.

Ejemplo 44

35 2-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo (I-157)



40 paso 1 – Se agita a t.amb. durante una noche una solución del D-1b (4,17 g, 15,39 mmoles), el 230 (2,00 g, 10,26 mmoles), DBU (3,1 ml, 20,73 mmoles) y DMSO (10 ml) y después se calienta a 50°C durante 1 h. A esta solución se le añade NaOH 1N y se filtra el sólido resultante. Se acidifica el líquido filtrado con HCl 6N, se extrae con EtOAc, se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 2,51 g del compuesto 232a.

paso 2 – Se agita a t.amb. durante una noche una solución del 232a (2,00 g, 4,608 mmoles), yodometano (1,05 ml, 16,87 mmoles) y K_2CO_3 (1,92 g, 13,89 mmoles) en DMF (10 ml). Se filtra la solución resultante, se diluye el líquido filtrado con EtOAc y se lava con HCl 1N, H_2O y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 1,94 g (94%) del compuesto 232b.

5 paso 3 – A una solución del 232b (1,42 g, 3,18 mmoles) en DMF (10 ml) y EtOAc (10 ml) se le añade el $SnCl_2$ (2,87 g, 12,72 mmoles) y se agita la solución resultante a t.amb. durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a $0^\circ C$ y se trata lentamente con una solución acuosa de $NaHCO_3$ (4 ml). Se filtra la suspensión resultante a través de un lecho de CELITE y se diluye el líquido filtrado con EtOAc, se lava tres veces con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 843 mg (64%) del compuesto 232c en forma de espuma amarilla.

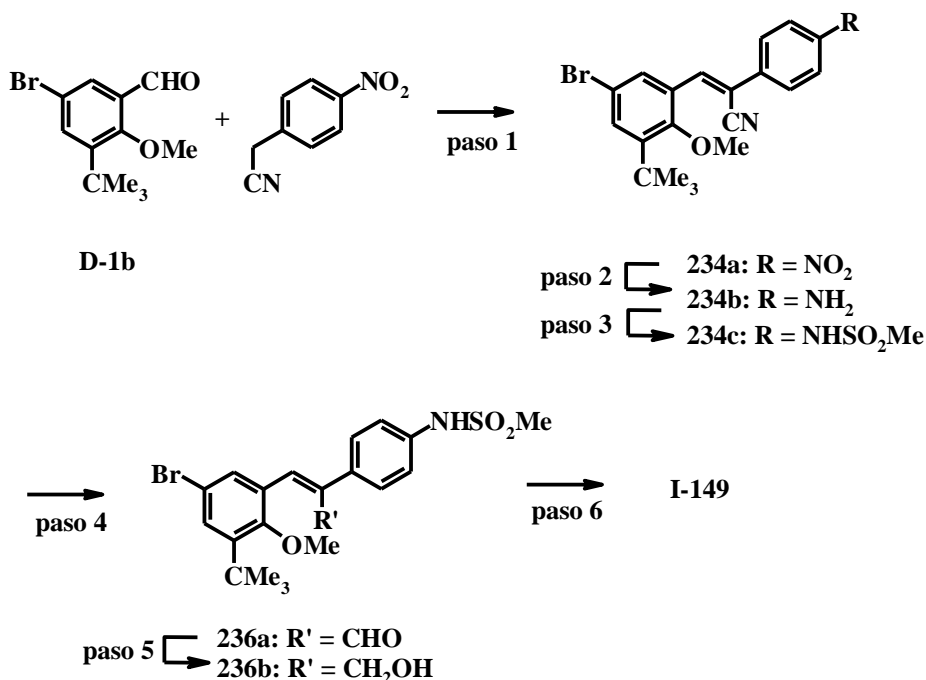
paso 4 - Se obtiene la metanosulfonamida tratando el 232c con cloruro de mesilo con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 6. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 30 % de EtOAc), obteniéndose 697 mg (704%) del compuesto 232d.

15 paso 5 – Se efectúa la condensación del 232d y el 213 catalizada con paladio con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 38, obteniéndose el compuesto epigrafiado. Se purifica el producto en una placa de CCF preparativa de SiO_2 y se eluye con EtOAc/hexano (2:1), obteniéndose 19,4 mg del compuesto I-157.

El I-186 se obtiene por condensación del 232d catalizada con paladio.

Ejemplo 45

20 N-(4-((Z)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-hidroximetil-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-149)



paso 1 – A una solución del D-1b (15,0 g, 55,35 mmoles) y K_3PO_4 (5,87 g, 27,65 mmoles) en EtOH (150 ml) se le añade una suspensión del (4-nitro-fenil)acetonitrilo (10,76 g, 66,42 mmoles) en EtOH (150 ml) y se agita la solución resultante a t.amb. durante una noche. Se filtra el sólido, se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano, obteniéndose 16,12 g (70%) del compuesto 234a.

La reducción del grupo nitro con $SnCl_2$ (paso 2) se realiza con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 44 y la conversión de la amina en la sulfonamida 234c con cloruro de mesilo (paso 3) se efectúa con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 6.

paso 4 – A una solución del 234c (0,207 g, 0,447 mmoles) en DCM enfriada a $0^\circ C$ se le añade una solución de DIBAL en DCM (1,4 ml, 1,4 mmoles, solución 1,0 M en DCM). Se deja calentar la solución a t.amb. y se agita durante una noche. Se enfría de nuevo la solución a $0^\circ C$, se trata con H_2O y después con HCl 1M (2 ml). Se separa

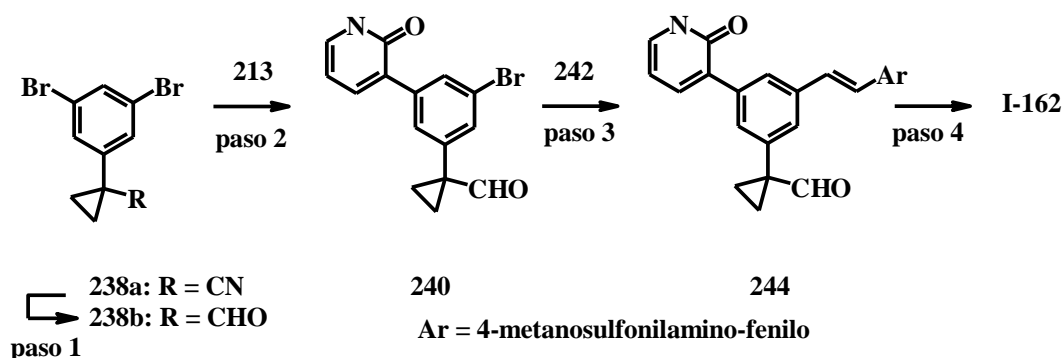
la fase orgánica, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se purifica por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 al 30 % de EtOAc), obteniéndose el compuesto 236a y el correspondiente isómero E (trans) en una mezcla 3:1.

5 paso 5 - A una solución del 236a (0,147 g, 0,315 mmoles) enfriada a -78°C se le añade una solución de DIBAL (0,95 ml, 0,950 mmoles, solución 1,0M en DCM). Se agita la mezcla reaccionante durante 1,5 h, se calienta a 0°C , se trata con MeOH (1 ml) y se le añade una solución de la sal de Rochelle (5 ml). Se filtra la mezcla reaccionante, se seca el líquido filtrado (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 30 al 40 % de EtOAc), obteniéndose el compuesto 236b y el correspondiente isómero E (trans) 237.

10 paso 6 – La condensación del 236b con el 213 catalizada con paladio se efectúa con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 38. Se purifica el producto en una placa de CCF preparativa de SiO_2 y se eluye con EtOAc/hexano (2:1), obteniéndose el compuesto I-149. De un modo similar se convierte el isómero E (trans) 237 en el compuesto I-145.

Ejemplo 46

15 N-(4-((E)-2-[3-(1-hidroximetil-ciclopropil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-162)



20 N-{4-[(E)-2-(4,4,6-trimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-vinil]-fenil}-metanosulfonamida (242) – A una solución de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,076 g) y tris-(orto-tolil)-fosfina (0,246 g, 1 mmol) en tolueno (16 ml) se le añaden sucesivamente la N-(4-yodo-fenil)-metanosulfonamida (2,00 g, 7 mmoles, CASRN 102294-59-7), tributil-amina (1,92 ml) y 4,4,6-trimetil-2-vinil-[1,3,2]dioxaborinano (1,244 g, 8 mmoles, CASRN 4627-10-5). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 72 h, se enfría a t.amb. y se reparte entre Et_2O (100 ml) y HCl 1M (20 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae de nuevo con Et_2O . Se lavan las fases orgánicas sucesivamente con H_2O y salmuera. Se reúnen los extractos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (del 0 al 30 % de EtOAc), obteniéndose 1,4 g (58%) del compuesto 242.

25 paso 1 – A una solución del 238a (0,180 g, 0,598 mmoles) en DCM (8 ml) enfriada a -78°C se le añade una solución de DIBAL en tolueno (0,9 ml, 0,897 mmoles, solución 1,0 M en tolueno) y se agita la solución resultante a -78°C durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con HCl 2 N y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución saturada de NaHCO_3 , se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (del 0 al 10 % de EtOAc),
 30 obteniéndose 0,13 g (71,5%) del compuesto 238b.

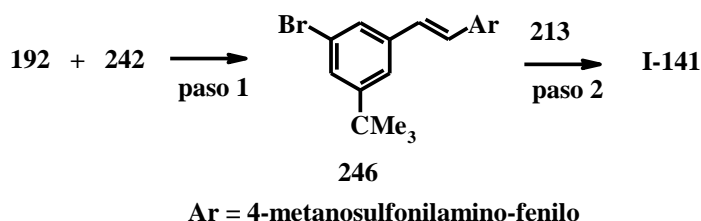
paso 2 – Se efectúa la condensación de Suzuki del 238b con el 213 con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 38, obteniéndose el compuesto 240. Se purifica el producto por cromatografía eluyendo con una solución que contiene un 50% de DCM y un 50% de una mezcla 10:10:1 de DCM/MeOH/ NH_4OH , obteniéndose el compuesto 240.

35 paso 3 – En un tubo se depositan el 240 (0,08 g, 0,251 mmoles), el 242 (0,097 g, 0,30 mmoles), Na_2CO_3 (0,08 mmoles, 0,754 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,03 g, 0,26 mmoles), DCM (1 ml) y MeOH (3 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 115°C durante 40 min. Se filtra la solución y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con una solución que contiene un 50% de DCM y un 50% de una mezcla 10:10:1 de DCM/MeOH/ NH_4OH , obteniéndose 60 mg del compuesto 244.

40 paso 4 – A una solución del 244 (0,060 g, 0,138 mmoles) y MeOH (3 ml) enfriada a 0°C se le añade el NaBH_4 (0,026 g, 0,69 mmoles). Pasada 1 h se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de NH_4Cl y se concentra la solución resultante con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con una solución que contiene un 50% de DCM y un 50% de una mezcla 10:10:1 de DCM/MeOH/ NH_4OH , obteniéndose 40 mg del compuesto I-162 en forma de polvo blanco.

Ejemplo 47

N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-141)

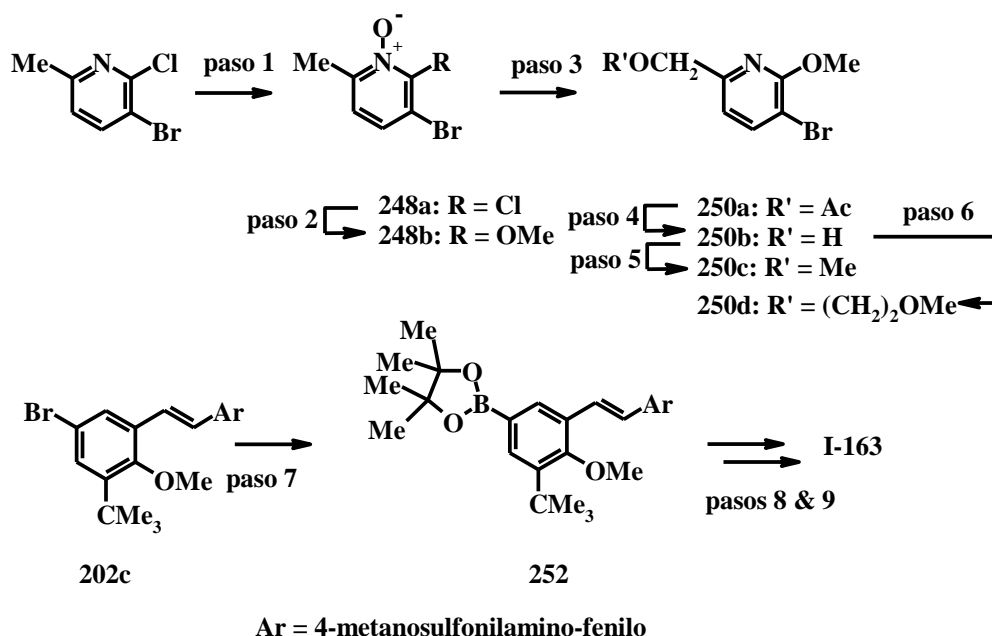


5 paso 1 - Se depositan en un tubo el 242 (0,600, 0,002 mmoles), el 192 (0,569 g, 0,002 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,107 g), K₃PO₄ (1,282 g, 0,006 mmoles). Se conecta el tubo al vacío, se rellena con argón, se cierra y se le añade DMF (9 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre Et₂O (100 ml) y H₂O (15 ml). Se extrae la fase acuosa con Et₂O (100 ml), se reúnen los extractos orgánicos, se lavan dos veces con H₂O y una vez con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 30 % de EtOAc), obteniéndose 0,4880 g (64,4%) del compuesto 246.

10 paso 2 - En un tubo de microondas se depositan el 246 (0,290 g, 0,001 mmoles), el 213 (0,109 g, 0,001 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,082 g), Na₂CO₃ (0,228, 0,002 mmoles), MeOH (6 ml) y DCM (2 ml), se hace burbujear argón a través de la mezcla, se sella el tubo y se calienta a 115°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre DCM (50 ml) y H₂O (10 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera. Se lavan las fases acuosas con DCM. Se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 30 al 100 % de EtOAc), obteniéndose 0,179 g del compuesto I-141 en forma de polvo amarillo que se tritura con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexano, se filtra y se seca.

Ejemplo 48

20 N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(6-hidroximetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-163)



25 paso 1 - A una solución de 3-bromo-2-cloro-6-metil-piridina (2,0 g, 0,687 mmoles) en CHCl₃ se le añade el MCPBA (3,3 g, 19,1 mmoles) y se calienta la solución resultante a 50°C durante una noche. Se enfría la solución resultante y se reparte entre DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 30 al 80 % de EtOAc), obteniéndose 1,88 g (87%) del compuesto 248a en forma de sólido blanco.

paso 2 – Se agita a t.amb. durante una noche una solución del 248a (0,5 g) y NaOMe 0,5 M en MeOH (4,9 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se introduce el residuo en una columna de SiO₂ y se eluye con MeOH al 5 % en DCM, obteniéndose el compuesto 248b.

5 paso 3 – Se calienta a 120°C durante 2 h una solución del 248b (0,47 g) en anhídrido acético (4,0 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica en una columna de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 5% en hexano, obteniéndose el compuesto 250a.

10 paso 4 – Se calienta a reflujo durante 2 h una solución del 250a (0,060 g), una solución acuosa del NaHCO₃ al 5 % (2 ml) y MeOH (2 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre H₂O y EtOAc, se reúnen los extractos de EtOAc, se secan, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 25% en hexano, obteniéndose el compuesto 250b.

15 paso 5 – A una solución del 250b (0,054 g, 0,25 mmoles) en DMF (1,0 ml) se le añade el NaH (0,015 g, 0,37 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral). Se agita la solución a t.amb. durante 20 min y se le añade yodometano (370 µl). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h y se reparte entre EtOAc y H₂O. Se reúnen los extractos, se secan, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 5% en hexano, obteniéndose el compuesto 250c.

paso 6 – La obtención del 250d a partir del 250b se lleva a cabo con arreglo al paso 5, excepto que se reemplaza el yodometano por el 1-bromo-2-metoxi-etano. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano.

20 paso 7 – En un matraz se depositan el 202c (0,125 g, 0,29 mmoles), bis-pinacolato-diboro (0,109 g, 0,44 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,0204 g, 0,029 mmoles), KOAc (0,0854 g) y dioxano (3,0 ml) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 2 h en atmósfera de Ar. Se enfría la solución, se seca, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 30 % en hexano, obteniéndose el compuesto 252.

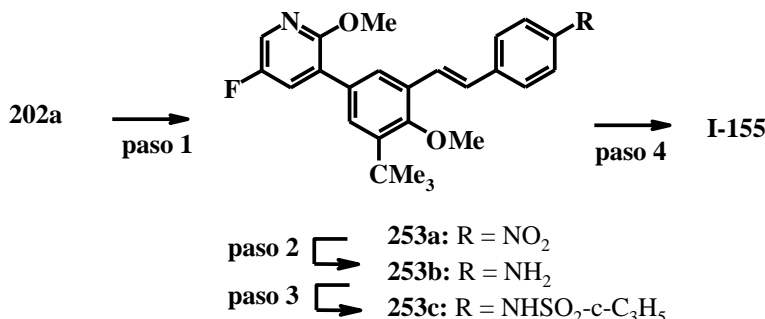
25 paso 8 – En un vial se depositan el 252 (0,145 g.), el 250b (0,050 g), Pd(PPh₃)₄ (0,0267 g), Na₂CO₃ (0,0721 g), se sella y se hace burbujear Ar a través de esta mezcla. Se añaden MeOH (0,9 ml) y tolueno (0,3 ml) y se irradia el vial en un sintetizador de microondas a 120°C durante 35 min. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se filtra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂, obteniéndose la N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(6-hidroximetil-2-metoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida.

30 paso 9 - Se descompone el éter metílico del paso 8 con HBr/HOAc con arreglo al procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 37. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 6 % en DCM, obteniéndose el compuesto I-163.

El I-164 y el I-165 se obtienen de modo similar, excepto que en el paso 8 se reemplaza el 250b por el 250c y el 250d, respectivamente. El I-164 y el I-165 se purifican ambos en una placa de CCF preparativa de SiO₂ que se eluye con MeOH al 5 % en DCM.

35 Ejemplo 49

(4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-amida del ácido ciclopropanosulfónico (I-155)



40 Se efectúa la condensación de Suzuki del 202a con el 107 (paso 1) con arreglo al procedimiento del paso 1 del ejemplo 35. Se purifica el producto 253a por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano. La reducción del grupo nitro (paso 2) se lleva a cabo con SnCl₂·2H₂O con arreglo al procedimiento del paso 2 del ejemplo 38, excepto que no se emplea DMF. Se purifica el producto 253b por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano. La sulfonylación (paso 3) se realiza de modo similar al procedimiento del paso 3 del ejemplo 6, excepto que se reemplaza el cloruro de mesilo por el cloruro de ciclopropilsulfonilo. La

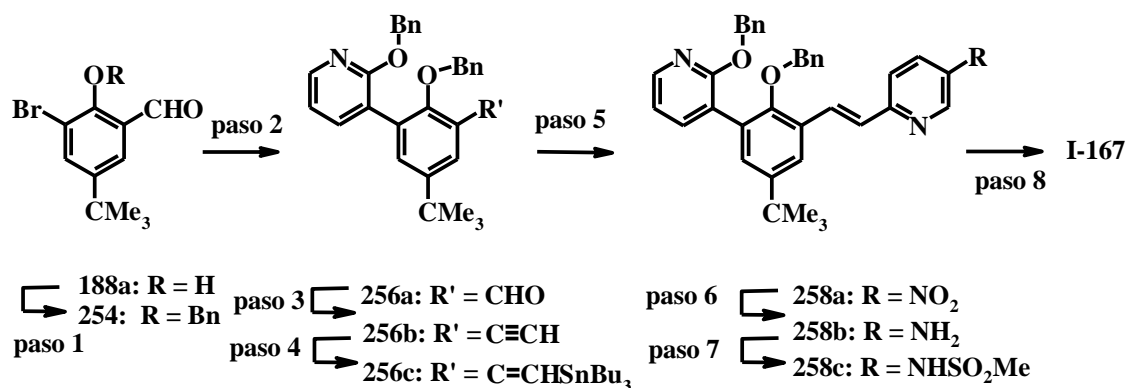
desmetilación del 253c (paso 4) se efectúa con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 6, obteniéndose el compuesto I-155, que se purifica en una placa preparativa de SiO₂ y se eluye con MeOH al 5 % en DCM.

- 5 Los siguientes compuestos pueden obtenerse de modo similar excepto que en el paso 3 se reemplaza el cloruro de mesilo por el agente sulfonilante indicado entre paréntesis: I-152 (cloruro de 2,2,2-trifluor-etanosulfonilo, CASRN 1648-99-3), I-153 (cloruro de ciclopropil-metanosulfonilo, CASRN 114132-26-2), I-154 (anhídrido tríflico) y I-156 (cloruro de 3-metoxi-propano-1-sulfonilo, CASRN 64297-55-8).

10 Cloruro de 3-metoxi-propano-1-sulfonilo - Se disuelve el [1,2]oxatolano-2,2-dióxido (0,122 g) en MeOH (3 ml), se le añade una solución de MeONa en MeOH (2,4 ml, solución 0,5 M) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 72 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se disuelve en DMF (2,0 ml). A esta solución enfriada a 0°C se le añade por goteo el SOCl₂ (71,1 µl). Se agita la solución a 0°C durante 10 min, se deja calentar a t.amb. y se agita durante 3 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y HCl 1 N. Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen los extractos, se secan, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el cloruro de sulfonilo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 20 % en hexano.

15 Ejemplo 50

N-(6-((E)-2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-piridin-3-il)-metanosulfonamida (I-167)



paso 1 – Se efectúa la alquilación del 188a con bromuro de bencilo tratando el 188a con bromuro de bencilo e hidróxido de tetrabutilamonio en un sistema difásico formado por MeOH y DCM.

20 paso 2 – La condensación del compuesto 254 con el 141, para obtener el 256a, se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 1 del ejemplo 7. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano.

25 paso 3 – La conversión del 256a en el 256b se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 1 del ejemplo 42. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano.

paso 4 – La hidroestannilación del 256b para obtener el 256c se realiza del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 42. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano.

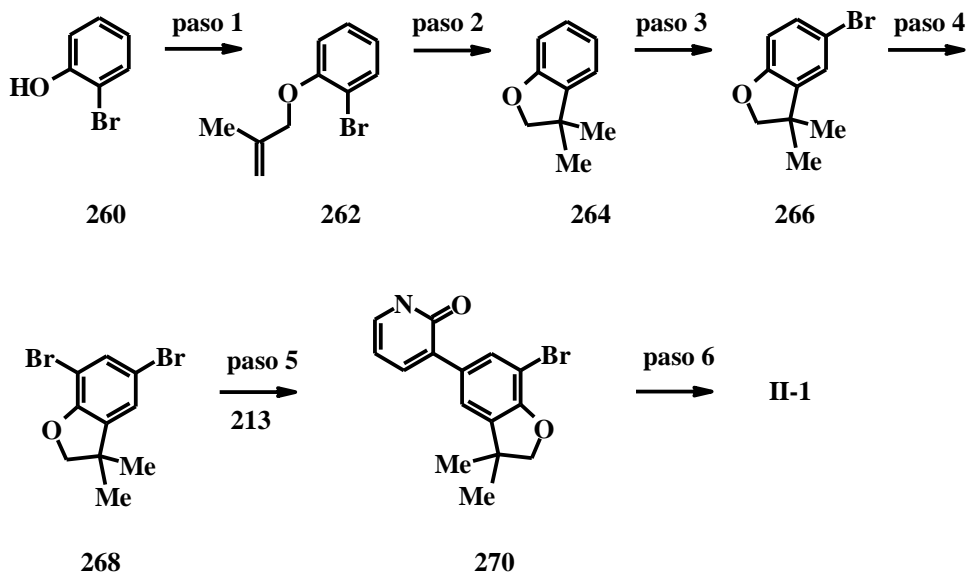
30 paso 5 – A una solución de Pd₂(dba)₃ (0,104 g, 0,11 mmoles) en DMF (10 ml) se le añade en atmósfera de argón la tri-(2-furil)fosfina (0,106 g, 0,45 mmoles). Se agita la solución a t.amb. durante 10 min, se vierte sobre una solución del 256c (2,8 g, 3,79 mmoles), 2-yodo-5-nitro-piridina (1,14 g, 4,55 mmoles) y DMF (10 ml) mantenida en atmósfera de Ar. Se calienta la mezcla resultante a 90°C durante una noche, se enfría y se reparte entre EtOAc y una solución acuosa de NH₄Cl. Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se secan, se filtran y se concentran con vacío. Se eluye el producto en bruto con un gradiente de EtOAc/hexano (del 5 al 10 % de EtOAc), obteniéndose el compuesto 258a.

35 paso 6 – Se agita durante una noche en atmósfera de N₂ (balón) una suspensión del 258a (0,050 g), níquel Raney (0,3 ml de una suspensión acuosa de níquel Raney) en EtOH (2,5 ml). Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 50 % en hexano, obteniéndose el compuesto 258b.

40 pasos 7 & 8 – La sulfonilación del 258b con cloruro de mesilo y la desbencilación con HBr/HOAc se llevan a cabo con arreglo a los procedimientos de los pasos 5 y 6 del ejemplo 6. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa y se eluye con MeOH al 10 % en DCM, obteniéndose el compuesto I-167.

Ejemplo 51

N-(4-((E)-2-[3,3-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzofuran-7-il]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (II-1)



5 paso 1 – A una solución del 260 (2,457 g, 14 mmoles) en acetona (75 ml) se le añaden el K_2CO_3 (4,907 g, 36 mmoles) y 3-bromo-1-metil-propeno (2,0 ml, 20 mmoles) y se calienta la solución resultante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre EtOAc (150 ml) y H_2O (40 ml). Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con H_2O y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 5 % de EtOAc), obteniéndose 3,34 g (98,5%) del compuesto 262.

15 paso 2 – En un matraz seco, a una solución del 262 (3,33 g, 15 mmoles) en benceno (150 ml) se le añaden sucesivamente el Bu_3SnH (6,625 g, 22 mmoles) y AIBN (0,241 g) y se calienta la solución resultante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se le añade una solución de KF al 10% y se agita vigorosamente la mezcla bifásica resultante durante 2 h. Se separan las fases y se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y salmuera. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de DCM/hexano (del 0 al 10 % de DCM, obteniéndose 1,855 g (85%) del compuesto 264.

20 paso 3 – En un matraz seco, a una solución del 264 (0,700 g, 5 mmoles) en DMF (50 ml) se le añade el NBS (1,765 g, 10 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre H_2O (30 ml) y Et_2O (150 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con Et_2O (150 ml). Se lavan los extractos orgánicos tres veces con H_2O y una vez con salmuera. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se adsorbe el residuo sobre SiO_2 , se introduce en la parte superior de una columna de SiO_2 y se eluye con hexanos, obteniéndose 0,9260 (90%) del compuesto 266.

25 paso 4 – A una solución del 266 (0,956 g, 4 mmoles) en HOAc (8,0 ml) enfriada a $0^\circ C$ se le añade por goteo una solución de Br_2 (320 μl , 6 mmoles) en HOAc (2 ml) durante un período de 10 min. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se añaden a la mezcla reaccionante el $Na_2S_2O_3$ al 10 % (10 ml) y se elimina el HOAc con vacío. Se reparte el residuo entre Et_2O (100 ml) y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con Et_2O (100 ml). Se lavan los extractos orgánicos dos veces con una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y una vez con H_2O . Se reúnen los extractos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se adsorbe el residuo sobre SiO_2 , se introduce en la parte superior de una columna de SiO_2 y se eluye con hexanos, obteniéndose 1,22 g (95%) del compuesto 268.

35 paso 5 – La condensación catalizada con paladio del 268 con el 213 se efectúa con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 38. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 80 % de EtOAc), obteniéndose el compuesto 270, dicha condensación tiene lugar selectivamente en el sustituyente 5-bromo.

paso 6 – La condensación catalizada con paladio del 270 con el 242 se realiza con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 46. Se adsorbe el residuo sobre SiO_2 , se introduce en la parte superior de una columna de SiO_2 y se

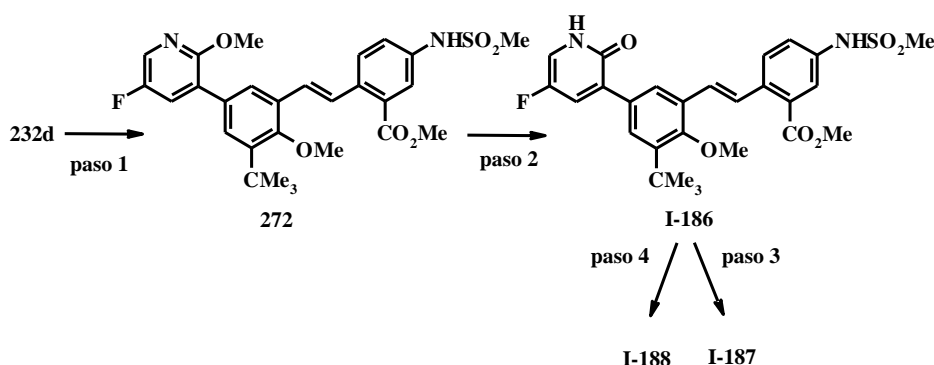
eluye con un gradiente de DCM/MeOH (del 0 al 5 % de MeOH). Se sigue purificando el producto recogido de la columna por HPLC, obteniéndose el compuesto II-1.

5 Se obtiene el II-2 de modo similar, excepto que se invierte el orden de los pasos de condensación con el fin de que la condensación con el 242 se efectúe antes que la condensación con el 213. Se adsorbe el residuo sobre SiO₂, se introduce en la parte superior de una columna de SiO₂ y se eluye con un gradiente de DCM/MeOH (del 0 al 5 % de MeOH). Se sigue purificando el producto recogido de la columna por HPLC, obteniéndose el compuesto II-2.

10 Se obtiene el II-3 de modo similar al el procedimiento aplicado para obtener el II-2, excepto que en el paso 5 se reemplaza el 213 por el 107 y después del paso 6 se elimina el éter metílico de la piridina con HBr/HOAc del modo descrito en el paso 5 del ejemplo 37. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 100 % de EtOAc). Se tritura el residuo con 1,5 ml de DCM/heptano (2:1) y se recoge el residuo, obteniéndose 29,0 mg del compuesto II-3.

Ejemplo 52

N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-hidroximetil-fenil)-metanosulfonamida (I-187)



15 paso 1 - La condensación cruzada del 232d con el 107 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 2, excepto que se reemplaza el Pd(PPh₃)₄ por el Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 40 % de EtOAc), obteniéndose el compuesto 272 en forma de sólido amorfo.

20 paso 2 - La desmetilación del 272 para obtener el I-186 se realiza con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1, obteniéndose el producto en forma de sólido blanco.

25 paso 3 - A una solución del I-186 (25 mg, 0,05 mmoles) en THF (5 ml) enfriada a -20°C se le añade por goteo una solución de LiAlH₄ (945 µl, 0,95 mmoles, solución 1,0 M en THF). Se agita la mezcla resultante a -20°C durante 1 h, se calienta a -10°C durante un período de 1 h y se trata con IPA (aprox. 0,5 ml). A la mezcla resultante se le añaden sucesivamente H₂O (0,5 ml), NaOH acuoso 3,0 N (0,5 ml) y H₂O (0,5 ml). Se diluye la mezcla con EtOAc y se agita vigorosamente a t.amb. durante 1 h. Se separa la fase orgánica, se lava con H₂O, salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 al 10 % de MeOH), obteniéndose 0,012 g del compuesto I-187 en forma de sólido ligeramente amarillo.

30 paso 4 - Se calienta a 70°C durante 5 h una mezcla del I-186 (150 mg, 0,28 mmoles) y LiOH acuoso 1N (1,5 ml) en THF (2 ml), MeOH (2 ml) y H₂O (2 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se eliminan los componentes orgánicos volátiles con vacío. Se acidifica la fase acuosa a 0°C con HCl acuoso 1 N hasta pH 6,5, se recoge el precipitado blanco resultante por filtración con succión y se seca, obteniéndose 0,078 g del compuesto I-188 en forma de sólido blanco. Se sigue extrayendo el líquido filtrado con EtOAc. Se lava la fase orgánica con H₂O, salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose un segundo lote de 0,033 g del compuesto I-188.

Ejemplo 53

ácido 2-{2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-5-metanosulfonilamino-benzoico (I-190)

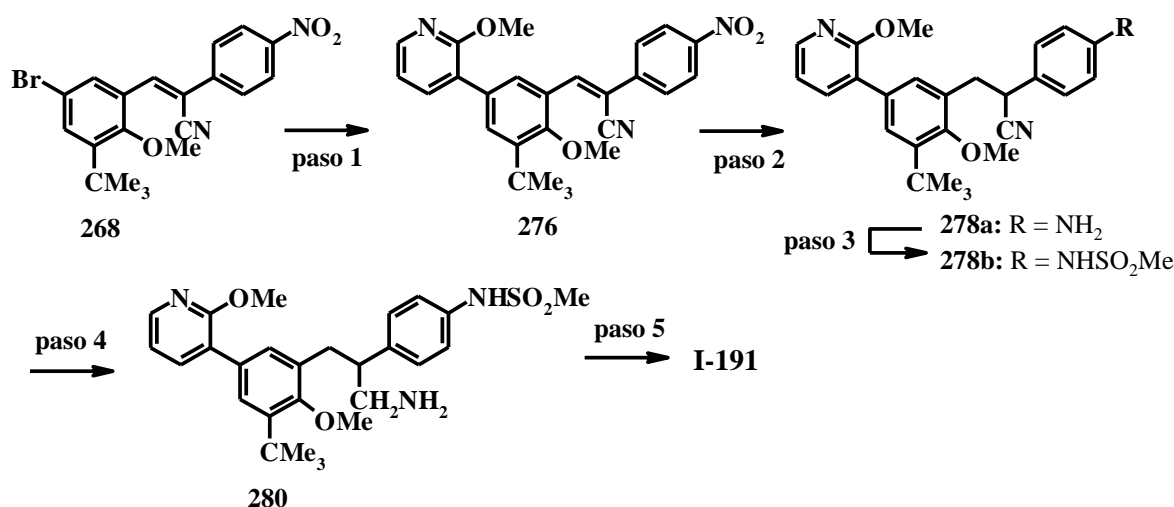
40 paso 1 - Se agita a t.amb. durante 40 min con una presión de H₂ de 1 atmósfera una mezcla del 272 (78 mg, 0,14 mmoles) y Pd(OH)₂/C (25 mg) en una mezcla de EtOAc (8 ml) y EtOH (1 ml). Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 75 mg del 2-{2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-metoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo (276) en forma de sólido amorfo.

paso 2 – Se efectúa la desmetilación del 276 con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 al 10 % de MeOH), obteniéndose 24 mg del compuesto I-189 en forma de sólido blanco.

- 5 paso 3 - Se calienta a 80°C durante 2 h una mezcla del I-189 (60 mg, 0,11 mmoles) y LiOH acuoso 1N (1 ml) en una mezcla de THF (2 ml), MeOH (2 ml) y H₂O (1 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se eliminan los componentes orgánicos volátiles con vacío. Se acidifica la fase acuosa a 0°C con HCl acuoso 1 N hasta pH 6,5 y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con H₂O, salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 47 mg del compuesto I-190 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 54

- 10 N-(4-{1-aminometil-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-191)



La condensación del D-1b y (4-nitro-fenil)-acetoniitrilo para obtener el compuesto 268 se efectúa con arreglo al procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 40.

- 15 paso 1 - En un reactor de microondas se irradia a 115°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el 268 (1,322 g, 3,186 mmoles), el 37 (0,730 g, 4,773 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,295 g, 0,255 mmoles), Na₂CO₃ (0,85 g, 8,02 mmoles), MeOH (7 ml) y DCM(3 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 5 % de EtOAc), obteniéndose 0,61 g (43%) del compuesto 276 en forma de espuma amarilla.

- 20 paso 2 - A una solución del 276 (1,144 g, 2,582 mmoles) en EtOAc (25 ml) y MeOH (25 ml) se le añade Pd(OH)₂ (al 20% sobre carbón, 0,36 g, 0,514 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche con una atmósfera de hidrógeno, se filtra a través de CELITE y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 % al 40 % de EtOAc), obteniéndose 0,624 g (58%) del compuesto 278a en forma de espuma blanca mate.

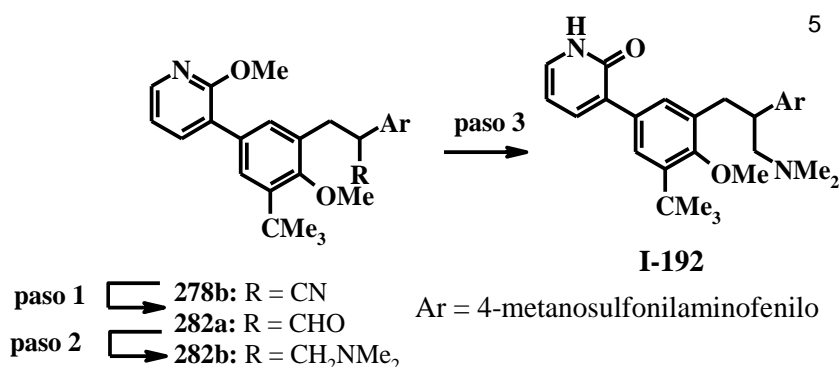
- 25 paso 3 – La conversión del 278a en la sulfonamida 278b se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 4.

- 30 paso 4 - A una solución del 278b (300 mg, 0,609 mmoles) en MeOH (40 ml) se le añade níquel Raney (solución al 50% en agua, 2 ml) y NH₄OH (0,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante con una atmósfera de hidrógeno durante una noche, se filtra a través de CELITE, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (del 5 % al 10 % de EtOAc), obteniéndose 260 mg (86%) del compuesto 280 en forma de espuma blanca.

paso 5 - La desmetilación del 280 para obtener el I-191 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con MeOH al 10 % en DCM, obteniéndose el compuesto I-191 en forma de sólido blanco.

- 35 Ejemplo 55

N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-dimetilaminometil-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-192)



10 paso 1 - A una solución del 278b (1,455 g, 2,95 mmoles) en DCM (20 ml) enfriada a 0°C se le añade el DIBAL (1,5M en tolueno, 4,4 ml, 6,6 mmoles). Pasada 1 h, el análisis por LC-EM indica que la conversión es incompleta. Se añade más DIBAL (4,4 ml, 6,6 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se añade más DIBAL (4,4 ml, 6,6 mmoles) y se agita durante 3 h más. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se diluye con éter (40 ml). Se añade cuidadosamente a la mezcla reaccionante HCl 6N (6 ml). Se extrae la suspensión resultante con EtOAc y se secan los extractos orgánicos (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 % al 40 % de EtOAc), obteniéndose 545 mg (37%) del compuesto 282a en forma de aceite marrón (37%).

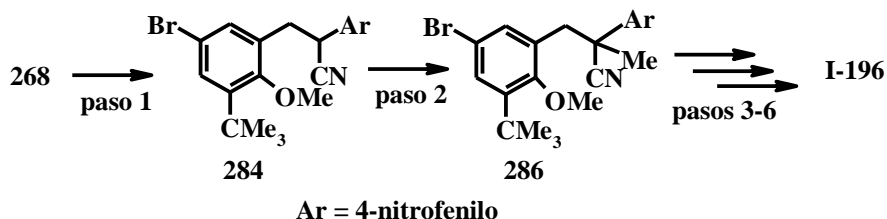
20 paso 2 - A una solución del 282a (130 mg, 0,262 mmoles) en DCE (10 ml) se le añade el clorhidrato de la dimetilamina (45 mg, 0,262 mmoles). Pasada 1 h se añade el triacetoxiborhidruro sódico (116 mg, 0,547 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se trata la solución con una solución de NaHCO₃ y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 0 al 10 % de MeOH), obteniéndose 81 mg (59%) del compuesto 282b en forma de aceite incoloro.

25 paso 3 - La desmetilación del 280 para obtener el I-191 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con MeOH al 10 % en DCM, obteniéndose 15 mg (19%) del compuesto I-192 en forma de sólido blanco.

30 Se obtienen el I-193, I-194 y I-195 de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza el clorhidrato de la dimetilamina por la morfolina, pirrolidina y 3,3-difluor-pirrolidina, respectivamente. Se purifica el I-193 en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con MeOH al 2 % en DCM. Se purifica el I-194 en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con MeOH al 5 % en DCM y se sigue purificando por HPLC. Se purifica el I-195 en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 2:1 de EtOAc/ hexano.

30 Ejemplo 55

N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-ciano-1-metil-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-196)



35 paso 1 - A una solución del 268 (4,0 g, 9,639 mmoles) en THF (50 ml) y MeOH (10 ml) se le añade a 0°C el NaBH₄ (0,46 g, 14,803 mmoles). Se calienta gradualmente la solución a t.amb. durante 2,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa de NH₄Cl y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con

un gradiente de EtOAc/hexano del 0 al 20 % de EtOAc), obteniéndose 3,33 g (83%) del compuesto 284 en forma de aceite ligeramente marrón.

5 paso 2 - A una solución del 284 (1,884 g, 4,518 mmoles) en DMF (20 ml) enfriada a 0°C se le añade el hidruro sódico (219 mg, 5,475 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral). Pasados 15 min se añade el yoduro de metilo (2,8 ml, 44,977 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 2 h. Se trata la suspensión resultante con NH₄Cl y se diluye con EtOAc. Se lava tres veces la mezcla en bruto con HCl 1N, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 % al 20 % de EtOAc), obteniéndose 1,593 g (82%) del compuesto 286 en forma de aceite amarillo pálido.

10 pasos 3 y 4 – La reducción del sustituyente nitro (paso 3) a la amina correspondiente 287 se lleva a cabo con SnCl₂·2H₂O del modo descrito en el paso 3 del ejemplo 24. La conversión de la amina en sulfonamida se efectúa con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 3, obteniéndose la N-{4-[2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-1-ciano-1-metil-etil]-fenil}-metanosulfonamida (288).

15 paso 5 – En un reactor de microondas se irradia a 115°C durante 30 minutos un tubo sellado que contiene el 288 (69 mg, 0,144 mmoles), el 112 (30 mg, 0,216 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,014 mmoles), Na₂CO₃ (41 mg, 0,387 mmoles) en una mezcla de MeOH (3 ml) y DCM (1 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc, se lava con salmuera y se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc al 20 % en hexano, obteniéndose 33 mg (49%) del compuesto I-196 en forma de sólido blanco (rendimiento = 49 %).

Ejemplo 56

20 N-(4-{1-aminometil-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-197)

25 paso 1 - En un matraz Parr, a una solución del 288 (150 mg, 0,313 mmoles) en MeOH (20 ml) se le añade níquel Raney (solución al 50% en agua, 1 ml) y NH₄OH (0,5 ml) y se hidrogena la mezcla con una presión de hidrógeno de 45 psi en un agitador Parr durante una noche. El análisis por LC-EM indica que sigue habiendo algo de material de partida. Se añaden más níquel Raney (1 ml) y NH₄OH (0,5 ml) y se continúa la hidrogenación durante un día más. Se filtra la mezcla en bruto a través de CELITE y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, obteniéndose 127 mg (84%) de la N-(4-[1-aminometil-2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-fenil)-metanosulfonamida (290).

30 paso 2 – La conversión del 290 en el I-197 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 5 del ejemplo 55. Se purifica el producto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con MeOH al 5 % en DCM, obteniéndose el compuesto I-197 en forma de sólido blanco mate.

Ejemplo 57

N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-hidroximetil-1-metil-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-198)

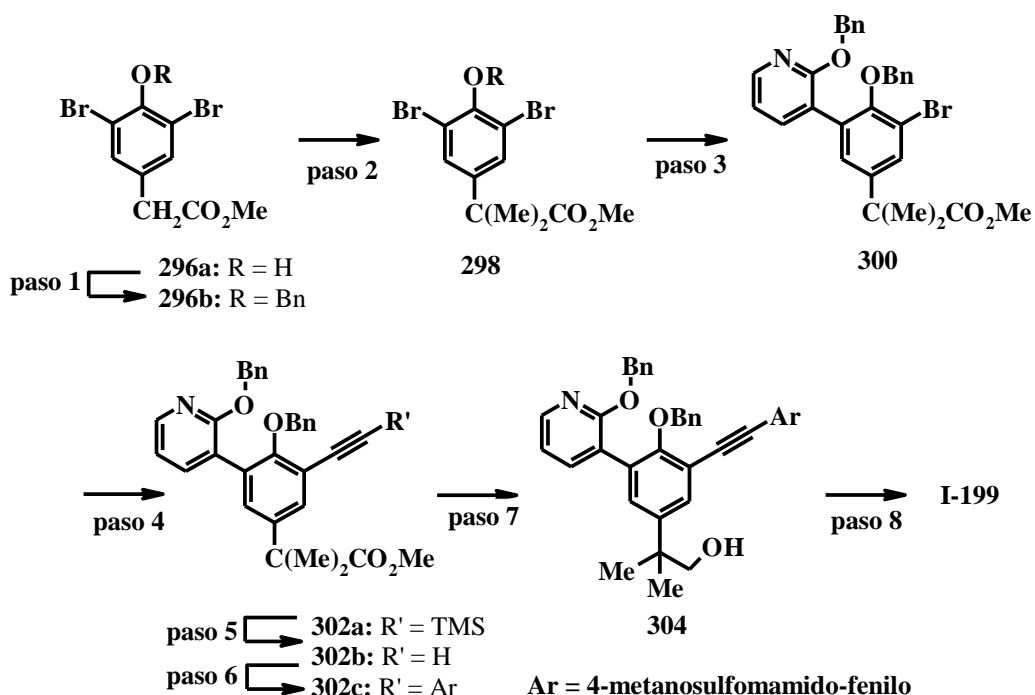
35 A una solución del 288 (766 mg, 1,599 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade a 0°C el DIBAL (3,2 ml, 3,2 mmoles, 1,0M en DCM). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. El análisis por LC-EM indica que la conversión es incompleta. Se añade más DIBAL (3,2 ml, 3,2 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 5 h más. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se diluye con éter (20 ml). Se trata cuidadosamente la mezcla reaccionante con HCl 6N (1,5 ml). Se extrae la suspensión resultante con EtOAc, se secan los extractos orgánicos (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (del 20 % al 30 % de EtOAc), obteniéndose 263 mg (34%) de la N-(4-[2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-1-formil-1-metil-etil]-fenil)-metanosulfonamida (292) en forma de aceite marrón.

45 paso 2 - A una solución del 292 (117 mg, 0,243 mmoles) en MeOH (5 ml) se le añade a 0°C el borhidruro sódico (44 mg, 1,163 mmoles). Se calienta gradualmente la solución a t.amb. durante 3 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución de NH₄Cl y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 111 mg de la N-(4-[2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-1-hidroximetil-1-metil-etil]-fenil)-metanosulfonamida (294) en forma de espuma blanca (94%).

50 paso 3 – La conversión del 294 en el I-198 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 5 del ejemplo 55. Se purifica el producto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexano, obteniéndose el compuesto I-197 en forma de sólido blanco mate.

Ejemplo 58

N-(4-{2-[2-hidroxi-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-199)



5 paso 1 - A una solución del 296a (2,23 g, 6,88 mmoles) y K_2CO_3 (1,90 g, 13,75 mmoles) en DMF (10 ml) se le añade el bromuro de bencilo (1,60 ml, 13,47 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se diluye con EtOAc y se lava tres veces con H_2O y una vez con salmuera. Se reúnen los extractos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 2,339 g (82%) del compuesto 296b en forma de aceite incoloro.

10 paso 2 - A una solución del 296b (2,339 g, 5,65 mmoles) en THF (15 ml) se le añade hidruro sódico (0,65 g, 16,25 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral). Pasados 15 min se añade el yoduro metilo (0,80 ml, 12,85 mmoles) y se agita la suspensión resultante durante una noche. Se añade otra parte alícuota de yoduro de metilo (0,40 ml, 6,43 mmoles). Pasadas 3 h se trata la mezcla reaccionante con H_2O y se evapora el THF. Se extrae el residuo en bruto con EtOAc, se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 1,084 g (43%) del compuesto 298 en forma de aceite incoloro.

15 paso 3 - La condensación del 298 con el 141 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 2 del ejemplo 22. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose el compuesto 300 en forma de aceite incoloro.

20 paso 4 - En un matraz de fondo redondo se depositan el 300 (428 mg, 0,784 mmoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (110 mg, 0,157 mmoles) y CuI (28 mg, 0,147 mmoles). Se purga el matraz tres veces con ciclos de vacío/argón. Se añaden sucesivamente el TMS-acetileno (1,1 ml, 7,784 mmoles), la TEA (1,1 ml, 7,892 mmoles) y el THF (5 ml) y se calienta la mezcla resultante a $65^\circ C$ en atmósfera de argón durante una noche. A la mañana siguiente se añaden otra parte alícuota de TMS-acetileno (1,1 ml, 7,784 mmoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (110 mg, 0,157 mmoles) y CuI (28 mg, 0,147 mmoles) y se continúa la reacción a $65^\circ C$ durante 6 horas. Se añade una tercera parte alícuota de TMS-acetileno (1,1 ml, 7,784 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante un fin de semana. Se añade una cuarta parte alícuota de TMS-acetileno (1,1 ml, 7,784 mmoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (110 mg, 0,157 mmoles) y CuI (28 mg, 0,147 mmoles) y se calienta a $65^\circ C$ durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se filtra a través de CELITE. Se concentra el líquido filtrado, se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1N. Se seca el extracto orgánico (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 387 mg de un aceite incoloro que es una mezcla del compuesto 302a y material de partida.

35 paso 5 - A una solución del 302a (387 mg, 0,687 mmoles) en THF (5 ml) se le añade el fluoruro de tetrabutilamonio (1,0M en THF, 0,850 ml, 0,850 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h, se trata con una solución acuosa de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se seca el extracto orgánico (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 5 % al 10 % de EtOAc), obteniéndose 123 mg del compuesto 302b en forma de aceite anaranjado.

4-yodo-fenil-metanosulfonamida (303) - A una solución de la 4-yodoanilina (4,00 g, 18,26 mmoles) en piridina (20 ml) se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (1,7 ml, 21,88 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se diluye la solución con EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de CuSO₄, dos veces con una solución 1N de HCl, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El análisis de RMN indica una mezcla de del producto deseado y del producto secundario bis-sulfonilado. Se diluye el residuo en bruto con THF (20 ml) y NaOH 1N (20 ml) y se agita a t.amb. durante una noche. Se diluye la solución con EtOAc, se lava con una solución 6N de HCl, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 % al 40 % de EtOAc), obteniéndose 2,13 g del compuesto 303 en forma de sólido blanco (39%).

10 paso 6 - En un matraz de fondo redondo se depositan el 302b (123 mg, 0,251 mmoles), el 303 (112 mg, 0,377 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (18 mg, 0,026 mmoles), CuI (2,9 mg, 0,015 mmoles) y se purga 3 veces con argón. Se añaden THF (5 ml) y TEA (2 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a 65°C durante una noche en atmósfera de argón. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 % al 40 % de EtOAc), obteniéndose 130 mg (78%) del compuesto 302c en forma de aceite anaranjado.

15 paso 7 - A una solución del 302c (130 mg, 0,197 mmoles) en DCM (10 ml) enfriada a 0°C se le añade el DIBAL (0,700 ml, 0,700 mmoles, solución 1,0 M en DCM). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 h, se trata con una solución de la sal de Rochelle y se agita vigorosamente durante 1 h. Se separa la fase orgánica, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 114 mg (92%) del compuesto 304 en forma de aceite incoloro.

20 paso 8 - La desbencilación hidrogenolítica y la reducción del acetileno para obtener el 199 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 5 del ejemplo 31. Se filtra la mezcla reaccionante, se concentra y purifica en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 29 mg del compuesto I-199 en forma de sólido blanco.

25 Ejemplo 59

N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-ciano-fenil)-metanosulfonamida (I-200)

30 Se calienta a reflujo durante una noche una solución del D-2 (1,00 g, 3,69 mmoles), 2-metil-5-nitro-benzonitrilo (0,60 g, 3,70 mmoles) y piperidina (0,550 ml, 5,56 mmoles) en piridina (7 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc, se lava sucesivamente con una solución de CuSO₄ y HCl 1N y se seca (Na₂SO₄). Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 5 % de EtOAc), obteniéndose 0,79 g (52%) de la N-(4-[(E)-2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-vinil]-3-ciano-fenil)-metanosulfonamida (306) en forma de sólido amarillo.

35 La reducción del grupo nitro (paso 2) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 24. La conversión de la amina en la sulfonamida (paso 4) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 24. La condensación cruzada del bromuro con el 107 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 37. La eliminación del éter metílico se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 37. Se purifica el producto final en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexano, obteniéndose el compuesto I-200 en forma de sólido blanco mate.

40 Ejemplo 60

2-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo (I-201)

45 La condensación cruzada del 232d con el ácido 2-metoxi-6-metil-piridin-3-il-borónico (CASRN 1000802-75-4) se lleva a cabo del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 1, excepto que se reemplaza el 141 por el ácido 2-metoxi-6-metil-piridin-3-il-borónico, obteniéndose el 2-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-6-metil-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo (308).

50 paso 1 - En un tubo sellado se calienta a 50°C durante una noche una solución del 308 (89 mg, 0,165 mmoles), HBr del 48% (0,090 ml, 0,784 mmoles) en HOAc (4 ml). Se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante sobre una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ e hielo, se extrae con EtOAc y se seca (Na₂SO₄). Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 51 mg de un sólido blanco, que se sigue purificando por HPLC, obteniéndose 33 mg del compuesto I-201 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 61

2-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-5-metanosulfonilamino-N,N-dimetil-benzamida (I-202)

paso 1 – A una solución del 232a (400 mg, 0,922 mmoles) y clorhidrato de la dimetilamina (153 mg, 1,876 mmoles) en DMF (10 ml) enfriada a 0°C se le añaden la TEA (0,500 ml, 3,587 mmoles), HOBt (190 mg, 1,406 mmoles) y EDCI (263 mg, 1,372 mmoles). Se calienta gradualmente la solución a t.amb. y se agita durante 72 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se lava sucesivamente con HCl 1N y salmuera (dos veces), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 5 % al 15 % de EtOAc), obteniéndose 315 mg (74%) de la 2-[(E)-2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-vinil]-N,N-dimetil-5-nitro-benzamida (309) en forma de sólido de color crema.

La reducción del grupo nitro (paso 2) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 24. La conversión de la amina en la sulfonamida (paso 4) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 24. La condensación cruzada del bromuro con el 112 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 38, obteniéndose el compuesto I-202. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con MeOH al 3% en DCM, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo.

Se obtiene el I-207 a partir del I-188 con arreglo al procedimiento del paso 1 del presente ejemplo, excepto que se reemplaza el clorhidrato de la dimetilamina por la N,N,N'-trimetiletilenodiamina. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con MeOH al 10 % en DCM, obteniéndose el compuesto I-207 en forma de sólido blanco mate.

Ejemplo 62

ácido 2-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-5-metanosulfonilamino-benzoico (I-203)

A una solución del I-201 (78 mg, 0,153 mmoles) en THF (2 ml), MeOH (2 ml) y H₂O (2 ml) se le añade hidróxido de litio monohidratado (67 mg, 1,59 mmoles). Se agita la solución a t.amb. durante una noche y se concentra. Se añade HCl 1N (2 ml) y se filtra el precipitado blanco resultante y se purifica por HPLC, obteniéndose 31 mg (41%) del compuesto I-203 en forma de sólido blanco (41%).

Ejemplo 63

N-[4-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-metanosulfonamida (I-204)

A una solución del I-201 (45 mg, 0,088 mmoles) en THF (5 ml) se le añade a 0°C el MeMgBr (0,200 ml, 0,600 mmoles, 3,0 M en THF). Se agita la solución a t.amb. durante 6 h, se le añade otra parte alícuota de MeMgBr (0,600 ml, 1,800 mmoles, 3,0 M en THF) y se continúa la agitación de la mezcla reaccionante durante una noche. Se añade otra parte alícuota de MeMgBr (0,800 ml, 2,400 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 8 h más. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se trata con una solución acuosa de NH₄Cl. Se extrae la suspensión resultante con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 2:1 de EtOAc/ hexano, obteniéndose 8 mg (18%) del compuesto I-204 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 64

N-(4-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-3-hidroximetil-fenil)-metanosulfonamida (I-205)

paso 1 - A una solución del 232d (184 mg, 0,371 mmoles) en THF (10 ml) se le añade a 0°C el LiAlH₄ (0,750 ml, 0,750 mmoles, solución 1,0 M en THF). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1,5 h, se enfría a 0°C y se trata con NaOH 1N (2 ml). Se extrae la suspensión con EtOAc, se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 30 % al 50 % de EtOAc), obteniéndose 73 mg (42%) de la N-[4-[(E)-2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-vinil]-3-hidroximetil-fenil]-metanosulfonamida (310).

La condensación cruzada del bromuro con el 112 y el 310 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 5 del ejemplo 14. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂, se eluye con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexano y se sigue purificando por HPLC, obteniéndose 15 mg (20%) del compuesto I-205 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 65

N-(4-[E-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-3-metoximetil-fenil)-metanosulfonamida (I-206)

paso 1 - A una solución del 232b (500 mg, 1,12 mmoles) en THF (10 ml) enfriada a 0°C se le añade el LiAlH₄ (1,7 ml, 1,7 mmoles, solución 1,0 M en THF). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. durante 45 min, se enfría de nuevo a 0°C y se trata con una solución de NaHSO₄. Se concentra la suspensión, se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1N y salmuera. Se seca el extracto orgánico (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 5 % al 10 % de EtOAc), obteniéndose 129 mg (28%) del {2-[(E)-2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-vinil]-5-nitro-fenil}-metanol (312) en forma de aceite amarillo.

paso 2 - A una solución del 312 (116 mg, 0,276 mmoles) en DMF (5 ml) se le añade hidruro sódico (0,022, 0,550 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral). Pasados 20 min se añade yoduro de metilo (0,040 ml, 0,643 mmoles) y se agita la suspensión resultante durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se lava tres veces con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 5 % al 15 % de EtOAc), obteniéndose 81 mg (68%) del 5-bromo-1-tert-butil-2-metoxi-3-[(E)-2-(2-metoximetil-4-nitro-fenil)-vinil]-benceno (314) en forma de aceite anaranjado.

La reducción del grupo nitro (paso 2) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 24. La conversión de la amina en N-{4-[(E)-2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-vinil]-3-metoximetil-fenil}-metanosulfonamida (315, paso 3) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 24. La condensación cruzada del bromuro con el 107 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 38. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexano, obteniéndose el compuesto I-206 en forma de sólido ligeramente amarillo.

Ejemplo 66

N-(4-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-3-metoximetil-fenil)-metanosulfonamida (I-208)

paso 1 - La condensación cruzada del compuesto 315 con el ácido 6-metil-2-metoxi-3-piridina-borónico (316, CASRN 1000802-75-4) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 38, excepto que se reemplaza el 107 por el 316, obteniéndose la N-(4-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-6-metil-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-3-metoximetil-fenil)-metanosulfonamida (318).

paso 2 - En un tubo sellado se calienta a 60°C durante una noche una solución del 318 (72 mg, 0,137 mmoles), HBr del 48% (0,100 ml, 0,871 mmoles) en HOAc (4 ml). Se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante sobre una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ e hielo, se extrae con EtOAc, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 70 mg (91%) de la N-(3-bromometil-4-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-fenil)-metanosulfonamida (320) en forma de aceite anaranjado.

paso 3 - A una solución del 320 (70 mg, 0,125 mmoles) en MeOH (10 ml) se le añade metóxido sódico (10 ml, 5 mmoles, solución 0,5 M en MeOH). Se agita la mezcla reaccionante a t. amb. durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc y se acidifica con HCl 6N (1 ml). Se seca el extracto orgánico (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 28 mg del compuesto I-208 en forma de sólido blanco mate.

Ejemplo 67

N-(4-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-3-metoximetil-fenil)-metanosulfonamida (I-209)

paso 1 - En un reactor de microondas se irradia a 115°C durante 30 minutos un tubo sellado que contiene el 315 (117 mg, 0,243 mmoles), ácido 2,6-dimetoxi-piridin-3-il-borónico (53 mg, 0,290 mmoles, CASRN 221006-70-8), Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0,024 mmoles), Na₂CO₃ (76 mg, 0,717 mmoles) en una mezcla de MeOH (3 ml) y DCM (1 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 % al 30 % de EtOAc), obteniéndose 104 mg (79%) de la N-(4-[(E)-2-[3-tert-butil-5-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]-3-metoximetil-fenil) metanosulfonamida (322) en forma de aceite incoloro.

paso 2 - En un tubo sellado se calienta a 75°C durante 4 h una solución del 322 (104 mg, 0,193 mmoles), HBr del 48% (0,100 ml, 0,871 mmoles) en HOAc (4 ml). Se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante sobre una mezcla de una solución saturada de NaHCO₃ e hielo, se extrae con EtOAc, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 93 mg (84%) de la N-(3-bromometil-4-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-fenil)-metanosulfonamida (324) en forma de aceite púrpura.

paso 3 - Se agita a t.amb. durante una noche una solución del 324 (93 mg, 0,162 mmoles) en MeOH (10 ml) y metóxido sódico (10 ml, 5 mmoles, solución 0,5 M en metanol). Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc y se acidifica con HCl 6N (1 ml). Se seca el extracto orgánico (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el

producto en bruto en una placa de CCF preparativa y se eluye con una mezcla 2:1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 26 mg (31%) del compuesto I-209 en forma de sólido blanco mate.

Ejemplo 68

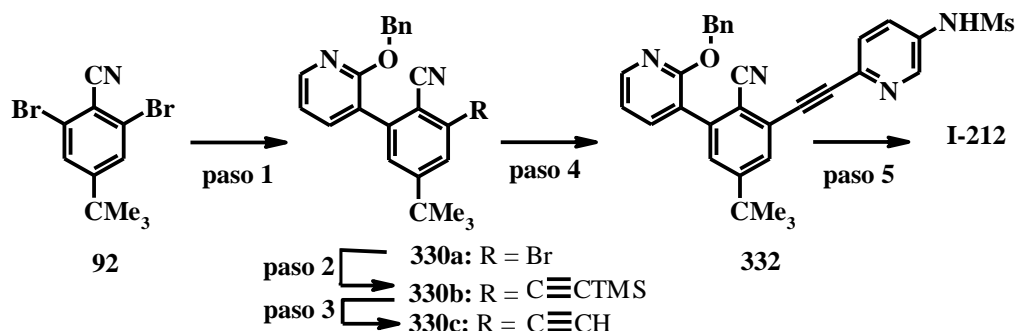
5 N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-3-hidroximetil-fenil)-metanosulfonamida (I-210)

La condensación cruzada del 232d con el 316 (CASRN 1000802-75-4) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 38, excepto que se reemplaza el 107 por el 316, obteniéndose el 2-((E)-2-[3-tert-butil-5-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo (326). La eliminación del éter metílico para obtener la piridona se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 1, obteniéndose 10 2-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo (328).

paso 1 - A una solución del 328 (1,376 g, 2,5 mmoles) en THF (40 ml) enfriada a 0°C (baño de hielo) se le añade el borhidruro de litio (0,166 g, 7,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C, se calienta a t.amb. y se agita durante una noche. Se añade más borhidruro de litio (0,166 g, 7,6 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre EtOAc (100 ml) y una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). Se separa la fase acuosa y se lava dos veces con EtOAc (50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (50 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 5 % en DCM, obteniéndose 0,470 g (36%) del compuesto I-210.

20 Ejemplo 69

N-(5-{2-[5-tert-butil-2-ciano-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida (I-212)



paso 1 - Se añaden a cada uno de dos tubos de microondas de 20 ml el 92 (0,500 g, 1,9 mmoles), el 141 (0,351 g, 1,5 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,220 g, 0,19 mmoles), Na₂CO₃ (0,609 g, 5,7 mmoles), y MeOH/DCM (9 ml/3 ml). En un sintetizador de microondas se irradian los tubos a 115°C durante 30 min. Se reúnen las mezclas reaccionantes, se concentra y se reparten entre EtOAc y H₂O (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava dos veces con EtOAc (25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (gradualmente: 0, 20 y 40% de EtOAc), obteniéndose 0,805 g (50%) del compuesto 330a.

paso 2 - A una solución del 330a (0,788 g, 1,9 mmoles) en THF (15 ml) se le añaden el CuI (0,018 g, 0,09 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,131 g, 0,19 mmoles), DIPEA (0,5 ml) y trimetilsilil-acetileno (0,8 ml, 5,6 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 h, se le añaden más trimetilsilil-acetileno (0,8 ml, 5,6 mmoles), CuI (0,018 g, 0,09 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,131 g, 0,19 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante y se reparte entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NH₄Cl (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava dos veces con EtOAc (25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose un residuo marrón. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (gradualmente: 0, 20, 40 y 60% de EtOAc), obteniéndose 0,497 g (61%) del compuesto 330b en forma de sólido marrón.

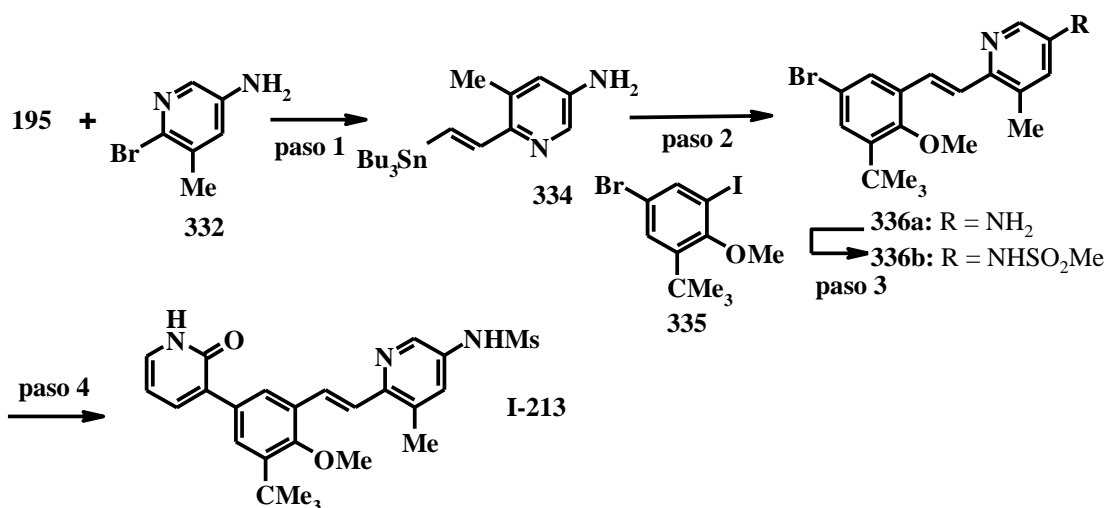
paso 3 - A una solución del 330b (0,495 g, 1,1 mmoles) en MeOH (5 ml) se le añade el K₂CO₃ (0,049 g, 0,36 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se concentra y se reparte entre EtOAc y H₂O (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava dos veces con EtOAc (25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (gradualmente: 0, 20 y 40% de EtOAc), obteniéndose 0,147 g (41%) del compuesto 330c.

paso 4 – A una solución del 330c (0,147 g, 0,40 mmoles) en THF (5 ml) se le añaden el 165 (0,179 g, 0,60 mmoles) y después el CuI (0,004 g, 0,02 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,028 g, 0,04 mmoles) y DIPEA (0. ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h, a continuación se añaden más CuI (0,004 g, 0,02 mmoles) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,028 g, 0,04 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 h más y se agita a t.amb. durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y H₂O (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava dos veces con EtOAc (25 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na₂SO₄) se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (gradualmente: 0, 10, 20 y 40% EtOAc), obteniéndose 0,072 g (33%) del compuesto 332.

paso 5 – A una suspensión del 332 (0,072 g, 0,13 mmoles) en EtOAc (10 ml) y MeOH (10 ml) se le añade Pd(OH)₂ al 10 % sobre carbón. Se agita la mezcla reaccionante en un agitador Parr con una presión de hidrógeno de 40 psi durante 3 h. Se filtra la mezcla reaccionante para separar el catalizador de paladio y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía preparativa sucesiva a través de SiO₂. Se eluye la primera placa con MeOH al 5 % en DCM y se eluye la segunda placa con EtOAc al 40 % en hexano, obteniéndose 0,005 g (8%) del compuesto I-211.

Ejemplo 70

N-(6-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-5-metil-piridin-3-il)-metanosulfonamida (I-213)



paso 1 - Se desgasifica en atmósfera de argón durante 15 min una mezcla del 332 (475 mg, 2,54 mmoles), el 195 (2,00 g, 3,30 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (147 mg, 0,13 mmoles) y TEA (885 µl, 6,35 mmoles) en tolueno (20 ml) y se calienta a 90°C durante 26 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/ hexano (del 0 al 40 % de EtOAc que contiene un 0,5% de Et₃N), obteniéndose 0,382 g del compuesto 334 en forma de aceite amarillo.

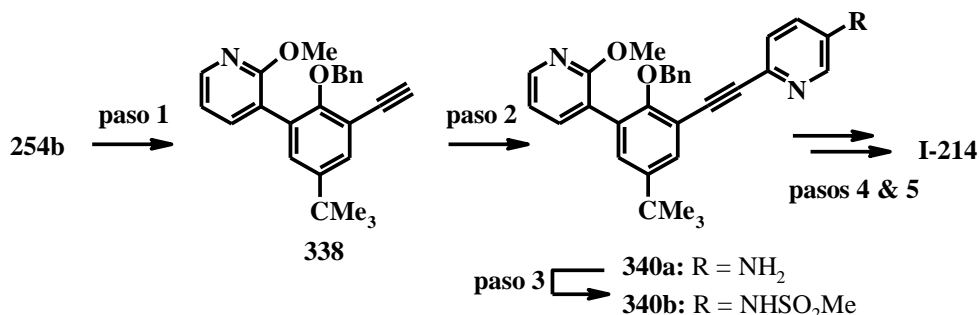
paso 2 - En un matraz de fondo redondo se depositan el 335 (413 mg, 1,119 mmoles), el 334 (473 mg, 1,118 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0,056 mmoles), TEA (0,400 ml, 2,870 mmoles) y tolueno (10 ml) y se purga tres veces con argón. Se calienta la mezcla reaccionante a 75°C durante una noche en atmósfera de Ar. Se añade otra porción de Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,052 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 6 h más. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se lava con salmuera, se seca, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 % al 30 % de EtOAc), obteniéndose 152 mg (36%) del compuesto 336a en forma de aceite anaranjado.

paso 3 - A una solución del 336a (152 mg, 0,405 mmoles) en DCM (7 ml) enfriada a 0°C se le añaden piridina (100 µl, 1,236 mmoles) y cloruro de metanosulfonio (60 µl, 0,772 mmoles). Se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se diluye la solución con DCM, se lava con una solución acuosa saturada de CuSO₄, dos veces con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 % al 25 % de EtOAc), obteniéndose 88 mg (48%) del compuesto 336b en forma de aceite anaranjado.

paso 4 – La condensación cruzada del 336b con el 112 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 14. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 3:1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 23 mg (26%) del compuesto I-213 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 70b

N-(6-{2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida (I-214)



Se condensa el aldehído 254b con el compuesto 37 y se convierte en el 338 con 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 9. La condensación cruzada con 5-amino-2-yodo-piridina (paso 2) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito paso 5 del ejemplo 14. La formación de la sulfonamida (paso 3) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 4. La desbencilación y reducción del acetileno (paso 4) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 8 del ejemplo 58. La eliminación del éter metílico (paso 5) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 9:1 de DCM/MeOH, obteniéndose el compuesto I-214 en forma de sólido blanco: EM m/z (ES) = (M+H) = 442.

Se obtiene la N-(4-{2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-3-ciano-fenil)-metanosulfonamida (I-215) de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza la 5-amino-2-yodo-piridina por la 2-amino-5-yodo-piridina. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con DCM/MeOH, obteniéndose el compuesto I-215 en forma de sólido blanco: EM m/z (ES(M+H)) = 442.

Se obtiene la N-(4-{2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-3-ciano-fenil)-metanosulfonamida (I-216) de modo similar, excepto que paso 2, se reemplaza la 5-amino-2-yodo-piridina por el 2-bromo-5-nitro-benzonitrilo. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc/hexanos, obteniéndose 25 mg (18%) de piridona en forma de sólido blanco. EM m/z (ES) = 466 (M+H)⁺.

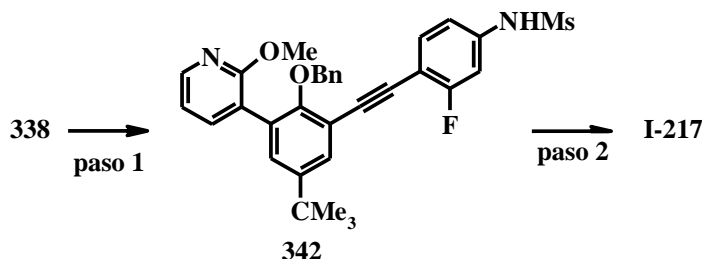
20 Ejemplo 71

ácido 2-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-benzoico (I-211)

Se obtiene el compuesto epigrafiado por saponificación del 328 con LiOH·H₂O. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 5 % en DCM, obteniéndose el compuesto I-211.

25 Ejemplo 72

N-(4-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]etil)-3-fluor-fenil)-metanosulfonamida (I-217)



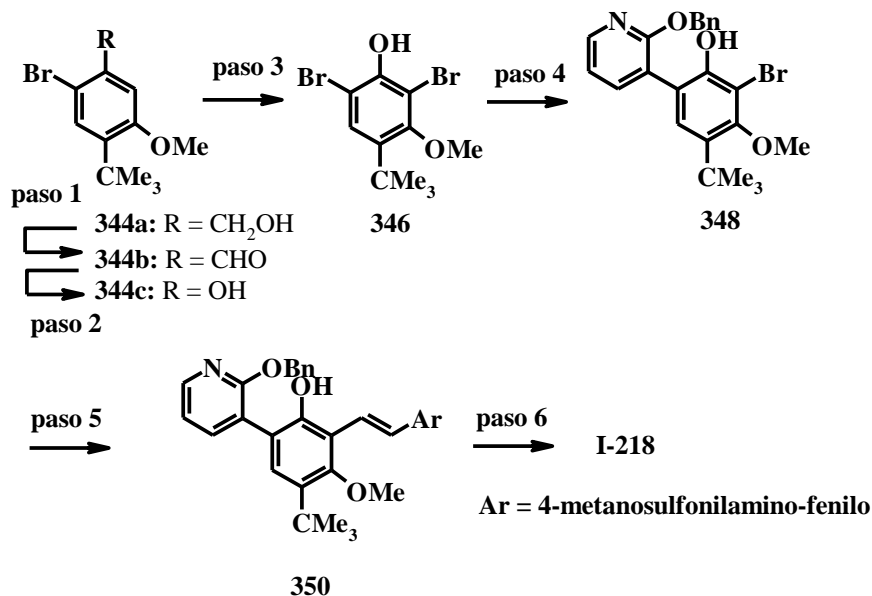
paso 1 - En atmósfera de argón se calienta a 60°C durante una noche una mezcla del 338 (378 mg, 1 mmol), N-(4-bromo-3-fluor-fenil)-metanosulfonamida (327 mg, 1,22 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (70 mg, 0,1 mmoles), CuI (9,5 mg, 0,05 mmoles) y DIPEA (1,8 ml) en THF (10 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con una mezcla 1:4 de EtOAc/hexano, obteniéndose 230 mg (41%) del compuesto 342 en forma de aceite amarillo.

paso 2 - En un tubo sellado se calienta a 65°C durante una noche una mezcla del 342 (17 mg, 0,03 mmoles), HBr acuoso del 48 % (2 ml) y HOAc (10 ml). Se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante sobre una solución

acuosa saturada fría de NaHCO_3 y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO_2 y se eluye con EtOAc/hexanos, obteniéndose 5 mg (37%) del compuesto I-217 en forma de semisólido blanco mate: EM m/z (ES)(M+H) = 455.

5 Ejemplo 73

N-(4-{2-[3-tert-butil-6-hidroxi-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-218)



(2-bromo-4-tert-butil-5-metoxi-fenil)-metanol (344a)

10 paso a - A una solución del ácido 4-tert-butil-3-metoxibenzoico (3,00 g, 14,40 mmoles, CASRN 79822-46-1) en THF (60 ml) enfriada a 5°C se le añade por goteo una solución de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (2,0M en THF, 16,60 ml, 33,10 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a t.amb. durante 24 h, se enfría a -50°C y se trata por goteo con MeOH (20 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se concentra con vacío. Se recoge el residuo en MeOH (3 x 20 ml) y se concentra con vacío. Se reparte el residuo final entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se lava la fase orgánica con agua, salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose 2,64 g (95%) del (4-tert-butil-3-metoxi-fenil)-metanol (345) en forma de aceite incoloro.

20 paso b - A una solución del 345 (2,08 g, 10,70 mmoles) en CCl_4 (75 ml) se le añade el NBS (2,10 g, 11,80 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 15 min y se diluye con una solución acuosa fría de NaHSO_3 al 10 %. Se extrae la mezcla reaccionante con DCM. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se recoge el residuo en hexanos (80 ml) y se concentra, obteniéndose 2,9 g (100%) del compuesto 344a en forma de sólido blanco.

paso 1 - Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del 344a (7 g, 25,6 mmoles) y MnO_2 (30 g) en DCM (50 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con DCM y se filtra a través de CELITE. Se evapora el disolvente, obteniéndose 6 g (85%) del compuesto 344b en forma de aceite incoloro.

25 paso 2 - Se calienta a 40°C durante una noche una mezcla del 344b (6 g, 22,14 mmoles) y MCPBA (10 g) en DCM (50 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con una mezcla 1:1 de hexanos/EtOAc y se lava con una solución acuosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separa la fase orgánica, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose 4,7 g (82%) del compuesto 344c en forma de aceite marrón.

30 paso 3 - Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del 344c (825 mg, 3,18 mmoles) y NBS (680 mg, 3,82 mmoles) en DMF (10 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con hexanos. Se lava la fase orgánica con una solución 1N de NaHSO_4 , se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose 955 mg (89%) del compuesto 346 en forma de aceite marrón.

35 paso 4 - En un reactor de microondas se irradia a 115°C durante 90 min un tubo sellado que contiene el 346 (880 mg, 2,6 mmoles), el 141 (366 mg, 2,86 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (150 mg, 0,129 mmoles) y Na_2CO_3 (828 mg, 7,81 mmoles) en una mezcla de MeOH (1 ml) y DCM (5 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4), se

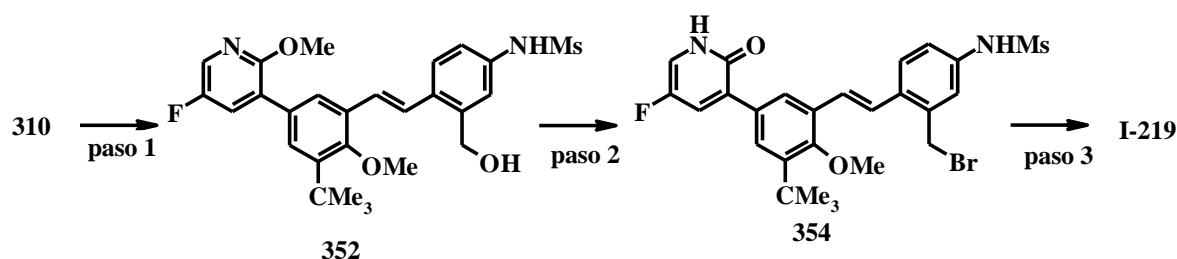
filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano, obteniéndose 235 mg (20%) del compuesto 348 en forma de semisólido marrón.

5 paso 6 - En un reactor de microondas se irradia a 115°C durante 90 min un tubo sellado que contiene el 348 (230 mg, 0,523 mmoles), el 242 (180 mg, 0,746 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0,026 mmoles) y Na₂CO₃ (166 mg, 1,56 mmoles) en una mezcla de MeOH (4 ml) y DCM (1 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano, obteniéndose 80 mg (27%) del compuesto 350 en forma de aceite marrón.

10 paso 7 - Se agita a t.amb. con una presión de H₂ de 60 psi durante 5 h un matraz Parr que contiene una mezcla del 350 (40 mg, 0,072 mmoles) y Pd(OH)₂ (al 20 % en peso sobre carbón, 100 mg) en MeOH (15 ml). Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con hexanos/EtOAc, obteniéndose 6 mg (9%) del compuesto I-128 en forma de aceite amarillo: EM m/z (ES)(M+H) = 471.

Ejemplo 74

15 N-[4-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-3-(3-hidroxi-3-metil-butoximetil)-fenil]-metanosulfonamida (I-219)



20 paso 1 - En un reactor de microondas se irradia a 115°C durante 1 h un tubo sellado que contiene el 310 (660 mg, 1,41 mmoles), el 107 (313 mg, 1,83 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (163 mg, 0,141 mmoles) y Na₂CO₃ (448 mg, 4,23 mmoles) en una mezcla de MeOH (2 ml) y DCM (0,5 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano, obteniéndose 350 mg (48%) del compuesto 352 en forma de sólido blanco.

25 paso 2 - En un tubo sellado se calienta a 65°C durante una noche una mezcla del 352 (300 mg, 0,583 mmoles), HBr acuoso del 48 % (2 ml) y HOAc (20 ml). Se vierte cuidadosamente la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 325 mg (99%) del compuesto 354 en forma de espuma amarilla.

30 paso 3 - Se añade el THF (8 ml) a una mezcla de 3-metil-butano-1,3-diol (240 µl, 2,31 mmoles) y NaH (71 mg, 1,85 mmoles, al 60% en aceite mineral). Se agita cuidadosamente la mezcla reaccionante a t.amb. durante 15 min. Se añade una solución del 354 (130 mg, 0,23 mmoles) en THF. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se vierte sobre agua y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con DCM/MeOH, obteniéndose 45 mg (40%) del compuesto I-219 en forma de sólido blanco: EM m/z (ES) (M+H) = 587.

Ejemplo 75

35 N-[4-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-3-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida (I-220)

40 Se añade THF (1 ml) a una mezcla de oxazolidinona (91 mg, 1,05 mmoles) y NaH (33 mg, 0,86 mmoles, al 60% en aceite mineral). Se agita cuidadosamente la mezcla reaccionante a t.amb. durante 15 min. Se añade una solución del 354 (98 mg, 0,174 mmoles) en THF (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 días, se vierte sobre agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc, obteniéndose 33 mg (33%) del compuesto I-220 en forma de sólido blanco: EM m/z (ES): 570 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

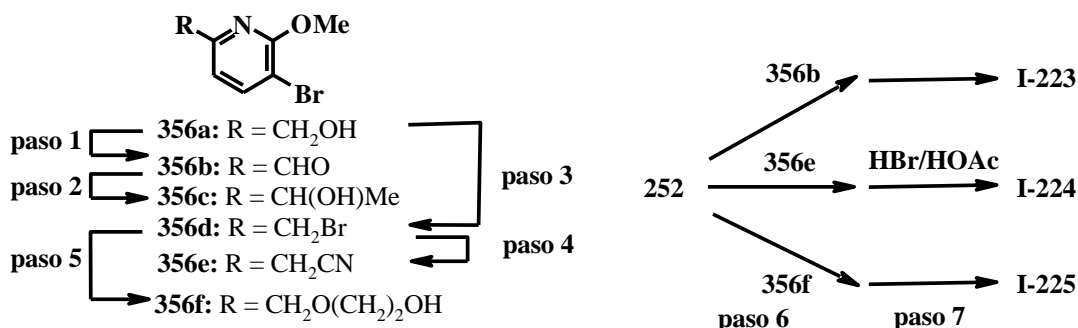
45 N-[4-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-3-dimetilaminometil-fenil]-metanosulfonamida (I-221)

Se añade a t.amb. una solución 2M de NHMe_2 en MeOH (3 ml) a una solución del 354 (50 mg, 0,088 mmoles) en THF (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO_2 y se eluye con una mezcla 9:1 de DCM/MeOH, obteniéndose 32 mg (69%) del compuesto I-221 en forma de sólido blanco: EM m/z (ES): 528 (M+H)⁺.

Se obtiene la N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanosulfonamida (I-222) de modo similar, excepto que se reemplaza la dimetilamina por la morfolina. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO_2 y se eluye con una mezcla 9:1 de DCM/ MeOH, obteniéndose 35 mg (70%) del compuesto I-222 en forma de sólido blanco: EM m/z (ES) (M+H) = 570.

Ejemplo 77

N-[4-((E)-2-[3-tert-butil-5-[6-(1-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil]-metanosulfonamida (I-223), N-[4-((E)-2-[3-tert-butil-5-[6-(cianometil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil]-metanosulfonamida (I-224) y N-[4-((E)-2-[3-tert-butil-5-[6-(2-hidroxi-etoximetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil]-metanosulfonamida (I-225)



(5-bromo-6-metoxi-piridin-2-il)-metanol (356a)

paso a – A una solución de 3-bromo-2-cloro-6-metil-piridina (2,0 g, 0,687 mmoles) en CHCl_3 se le añade el MCPBA (3,3 g, 19,1 mmoles) y se calienta la solución resultante a 50°C durante una noche. Se enfría la solución resultante y se reparte entre DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 30 al 80 % de EtOAc), obteniéndose 1,88 g (87%) del 3-bromo-2-cloro-6-metil-piridina-1-óxido (357a) en forma de sólido blanco.

paso b – Se agita a t.amb. durante una noche una solución del 357a (0,5 g) y NaOMe 0,5 M en MeOH (4,9 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se introduce el residuo en la parte superior de una columna de SiO_2 y se eluye con MeOH al 5 % en DCM, obteniéndose el 3-bromo-2-metoxi-6-metil-piridina 1-óxido (357b).

paso c – Se calienta a 120°C durante 2 h una solución del 357b (0,47 g) en anhídrido acético (4,0 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica en una columna de SiO_2 eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano, obteniéndose el 5-bromo-6-metoxi-piridin-2-il-acetato de metilo (357c).

paso d – Se calienta a reflujo durante 2 h una solución del 357c (0,060 g), una solución acuosa de NaHCO_3 al 5 % (2 ml) y MeOH (2 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre H_2O y EtOAc, se reúnen los extractos de EtOAc, se secan, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc al 25% en hexano, obteniéndose el compuesto 356a.

paso 1 – Se añade a t.amb. el peryodinano de Dess-Martin (265 mg, 0,625 mmoles) a una solución del 356a (68 mg, 0,313 mmoles) en DCM (1,5 ml) y se agita a t.amb. durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con éter y se trata con una solución 1:1 de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y una solución acuosa 0,5M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Se separa la fase orgánica, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose 60 mg (89%) del compuesto 356b en forma de sólido blanco.

paso 2 - Se añade una solución 3,2M de MeMgBr (0,17 ml, 0,54 mmoles) en THF a una solución del 356b (65 mg, 0,302 mmoles) en THF (3 ml) enfriada a 0°C . Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 3 h, se diluye con EtOAc y se trata con agua. Se separa la fase orgánica, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose 55 mg (79%) del compuesto 356c en forma de sólido blanco.

paso 6 - En un reactor de microondas se irradia a 115°C durante 1 h un tubo sellado que contiene el 356c (55 mg, 0,239 mmoles), el 252 (170 mg, 0,35 mmoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (28 mg, 0,024 mmoles) y Na_2CO_3 (80 mg, 0,75 mmoles)

en una mezcla de MeOH (1,5 ml) y tolueno (0,3 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano, obteniéndose 60 mg (49%) de la N-[4-((E)-2-{3-tert-butil-5-[6-(1-hidroxi-etil)-2-metoxi-piridin-3-il]-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil]-metanosulfonamida (358).

paso 7 - La eliminación del éter metílico se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 1. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con EtOAc, obteniéndose el compuesto I-223 en forma de sólido blanco: EM m/z (ES): 497 (M+H)⁺.

paso 3 – Se agita a t.amb. durante 3 h una mezcla del 356b (300 mg, 1,38 mmoles), CBr₄ (686 mg, 2,07 mmoles) y PPh₃ (5,43 mg, 2,07 mmoles) en DCM (2 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 160 mg (41%) del compuesto 356d en forma de aceite incoloro.

paso 4 - Se añade cianuro potásico (10 mg, 0,154 mmoles) a una solución del 356d (29 mg, 0,104 mmoles) en EtOH (0,9 ml) y H₂O (0,1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se reparte entre EtOAc y agua. Se separa la fase orgánica, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con una mezcla 5:95 de EtOAc/hexano, obteniéndose 20 mg (57%) del compuesto 356e en forma de aceite incoloro.

La conversión del 356e en el I-224 se lleva a cabo con arreglo a los procedimientos descritos en los anteriores pasos 6 y 7.

paso 5 - Se introduce a t.amb. etilenglicol (0,177 ml, 3,17 mmoles) en un tubo que contiene una solución del 356d (80 mg, 0,286 mmoles) en THF (2 ml). Se añade una cantidad catalítica de Bu₄N⁺I⁻. Se sella el tubo y se calienta la solución agitada a 65°C durante una noche, se enfría y se reparte entre EtOAc y agua. Se separa la fase orgánica, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 120 mg del compuesto 356f.

La conversión del 356f en el I-225 se lleva a cabo con arreglo a los procedimientos descritos en los anteriores pasos 6 y 7.

Ejemplo 78

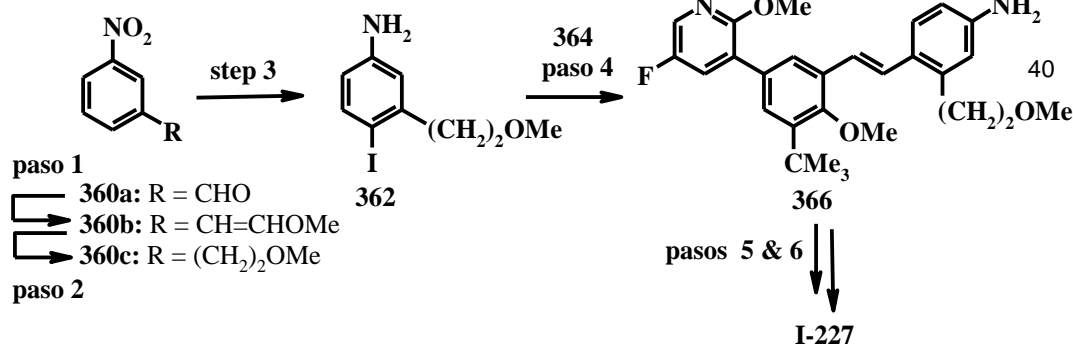
N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(5-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-226)

En un reactor de microondas se irradia a 120°C durante 35 min un tubo sellado que contiene la 3-bromo-5-metil-1H-piridin-2-ona (20 mg, 0,106 mmoles, CASRN 17282-02-9), el 252 (51,6 mg), Pd(PPh₃)₄ (12,7 mg, 0,011 mmoles) y Na₂CO₃ (35 mg, 0,330 mmoles) en una mezcla de MeOH (0,9 ml) y tolueno (0,3 ml). Se eliminan los componentes volátiles orgánicos a presión reducida y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con una mezcla 95:5 de DCM/MeOH, obteniéndose 18 mg (36%) del compuesto I-226 en forma de polvo blanco: EM m/z (ES) (M+H) = 467.

Ejemplo 79

N-[4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-(2-metoxi-etil)-fenil]-

metanosulfonamida (I-227)



Se obtiene la 3-[3-tert-butil-4-metoxi-5-((E)-2-tributylestannanil-vinil)-fenil]-5-fluor-2-metoxi-piridina (364) con arreglo a los procedimientos descritos en los pasos de 2 a 4 del ejemplo 50, excepto que en el paso 2 se lleva a cabo la condensación cruzada del D-2 con el 107.

5 paso 1 - Se suspende el cloruro de metoximetil-fosfonio (10,3 g, 30 mmoles) en THF anhidro (60 ml) y se enfría la suspensión a 0°C. Se añade el tert-butóxido potásico (2,27 g, 20 mmoles) formándose una mezcla roja. Pasados 15 min a 0°C se añade lentamente, mediante una cánula, una solución de 3-nitrobenzaldehído en 60 ml de THF. Después de 15 min se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con H₂O (150 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (125 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (150 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 5 al 10 % de EtOAc), obteniéndose 1,28 g (71%) del compuesto 360b en forma de aceite amarillo, que aprox. es una mezcla 1:1 de los isómeros cis y trans.

10 paso 2 - En un aparato Parr se hidrogena con una presión de hidrógeno de 50 psi una mezcla del 360b (1,02 g, 5,84 mmoles) y Pd al 10 % sobre C en 85 ml de MeOH. Pasadas 3 h se filtra la mezcla a través de CELITE y se lava el lecho filtrante con MeOH. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 0,762 g (90%) del compuesto 360c en forma de líquido amarillo-anaranjado, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

15 paso 3 - A una solución del 360c (549 mg, 3,63 mmoles) en DCM (34 ml) y MeOH (14 ml) se le añaden a t.amb. el dicloroyodato de benciltrimetilamonio (1,26 g, 3,63 mmoles) y CaCO₃ (475 mg). Pasados 45 min se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa de NaHSO₃ (100 ml) y se extrae tres veces con éter de dietilo (60 ml). Se reúnen los extractos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 al 40 % de EtOAc), obteniéndose 0,704 g (70%) del compuesto 362 (contaminado con 360c sin reaccionar) en forma de líquido aceitoso marrón.

20 paso 4 - En un matraz de fondo redondo y 2 bocas, de 25 ml, se depositan el Pd₂(dba)₃ (21,4 mg, 0,022 mmoles), tris-(2-furil)fosfina (21,9 mg, 0,089 mmoles) y DMF anhidra (3 ml) y se agita a t.amb. durante 15 minutos en atmósfera de argón. A esta solución verde se le añade mediante una cánula una solución del 364 (605 mg, 1,01 mmoles) y el 362 (445 mg, 1,2 mmoles) en DMF anhidra (6 ml). Después se añade cloruro de litio (88,4 mg, 2,03 mmoles) en atmósfera de argón. Se calienta la mezcla reaccionante marrón a 110°C durante 18 h. Se enfría a t.amb., se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 ml de agua y se extrae tres veces con EtOAc (70 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con H₂O (120 ml) y 120 ml de salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 25 al 50 % de EtOAc), obteniéndose 300 mg (65%) del compuesto 366 en forma de sólido amarillo (pureza = 85% según RMN), que se emplea sin más purificación.

30 La conversión del 366 en la correspondiente metanosulfonamida se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 3. La eliminación del éter metílico para obtener la piridona se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 1, obteniéndose el compuesto I-227: EM (ESI) hallado (M+H) = 529.

Ejemplo 80

35 (4-[(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]-fenil)-amida del ácido etanosulfónico (I-228)

40 paso 1 - Se enfría a 0°C una solución del 202b (535 mg, 1,49 mmoles) en piridina (14 ml). Se añade el cloruro de etanosulfonilo (0,20 ml, 2,11 mmoles), se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min y después a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con HCl 1N (125 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (70 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa saturada de CuSO₄ (50 ml) y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 645 g (96%) de la {4-[(E)-2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-vinil]-fenil}-amida del ácido etanosulfónico (368) en forma de sólido ligeramente marrón, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

45 La condensación cruzada del 368 con el 107 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 37. La eliminación del éter metílico para obtener la piridona se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 1, obteniéndose el compuesto I-228 en forma de sólido ligeramente amarillo: EM (ESI) (M+H) = 485.

Ejemplo 81

(6-[(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]-piridin-3-il)-amida del ácido 2,2,2-trifluor-etanosulfónico (I-229)

50 paso 1 - Se agita a t.amb. durante 15 min en atmósfera de argón una solución de Pd₂(dba)₃ (27,8 mg, 0,030 mmoles) y tris-(2-furil)fosfina (28,0 mg, 0,121 mmoles) en DMF anhidra (3 ml). A la solución resultante se le añade mediante una cánula a t.amb. una solución del 364 (672 mg, 1,11 mmoles) e 2-yodo-5-aminopiridina (294 mg, 1,33 mmoles) en DMF anhidra (6 ml). Se añade el cloruro de litio (97,1 mg, 2,23 mmoles) en atmósfera de argón. Se calienta la mezcla reaccionante a 110°C durante 18 h. Se enfría a t.amb., se vierte sobre H₂O (90 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (60 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con H₂O (130 ml) y salmuera (130 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo

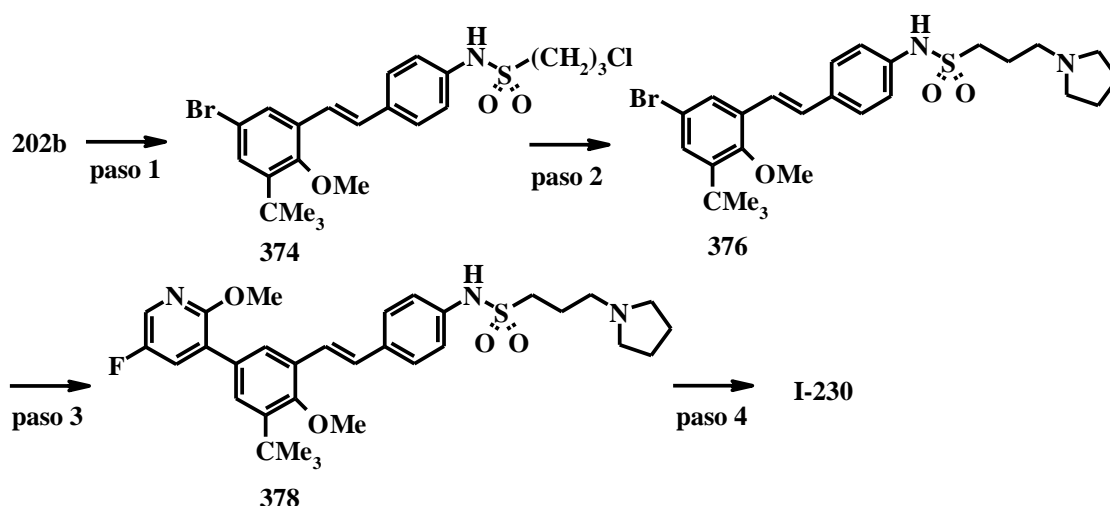
con un gradiente de EtOAc/hexano (del 37 al 100 % de EtOAc), obteniéndose 0,394 g (85 %) de la 6-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-metoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-piridin-3-ilamina (370).

5 paso 2 - A una solución del 370 (90,0 mg, 0,221 mmoles) en piridina (3 ml) enfriada a 0°C se le añade el cloruro de 2,2,2-trifluoretanosulfonilo (40 µl, 0,364 mmoles). Después de 20 min se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con 30 ml de HCl 1N y se extrae tres veces con EtOAc (20 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa saturada de CuSO₄ (3x30 ml) y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 25 al 35 % de EtOAc), obteniéndose 88,1 mg (72%) de la (6-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-metoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-piridin-3-il)-amida del ácido 2,2,2-trifluor-etanosulfónico (372).

La eliminación del éter metílico (paso 3) para formar la piridona se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 1, obteniéndose el compuesto I-229: EM (ESI) hallado (M+H) = 540.

Ejemplo 82

15 (4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-amida del ácido 3-pirrolidin-1-il-propano-1-sulfónico (I-230)



20 paso 1 - A una solución del 202b (1,14 g, 3,17 mmoles) en piridina (40 ml) enfriada a 0°C se le añade el cloruro de 3-cloropropano-sulfonilo (0,46 ml, 3,79 mmoles). Pasados 20 min se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con HCl 1N (120 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (80 ml). Se reúnen los extractos, se lavan tres veces con una solución acuosa saturada de CuSO₄ (60 ml) y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se recupera el compuesto deseado 374 en forma de sólido marrón (1,05 g, 66%) en una mezcla inseparable con material de partida sin reacción y se emplea sin más purificación.

25 paso 2 - Se calienta a 80°C durante una noche una solución del 374 (474 mg, 0,948 mmoles) y pirrolidina (5 ml, 2,37 g, 33,3 mmoles). Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte sobre 80 ml de agua y se extrae tres veces con EtOAc (60 ml). Se reúnen los extractos, se lavan dos veces con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 4 al 17 % de MeOH), obteniéndose 0,227 g (45%) del compuesto 376 en forma de sólido blanco.

30 paso 3 - En un vial de microondas de 20 ml se depositan el 376 (214 mg, 0,40 mmoles), el 107 (87,0 mg, 0,509 mmoles), Na₂CO₃ (115 mg, 1,13 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (39,1 mg, 0,034 mmoles) en MeOH (4 ml) y DCM (1 ml). Se sella el tubo y se irradia la mezcla reaccionante en un sintetizador de microondas a 115°C durante 60 min. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se filtra y se lava con EtOAc. Se vierte el líquido filtrado sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 4 al 10 % de MeOH), obteniéndose 0,135 g (58%) del compuesto 378.

40 paso 4 - En un vial de microondas de 5 ml, a una solución del 378 (85,5 mg, 0,147 mmoles) en HOAc (2 ml) se le añade por goteo el HBr del 48 % (42 µl). Se sella el tubo y se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se trata por goteo con una mezcla ácida y una solución acuosa saturada fría de NaHCO₃. Se extrae la mezcla resultante tres veces con EtOAc, se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica

el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 2 al 10 % de MeOH), obteniéndose el compuesto I-230 en forma de sólido amarillo: EM (ESI) (M+H) = 568.

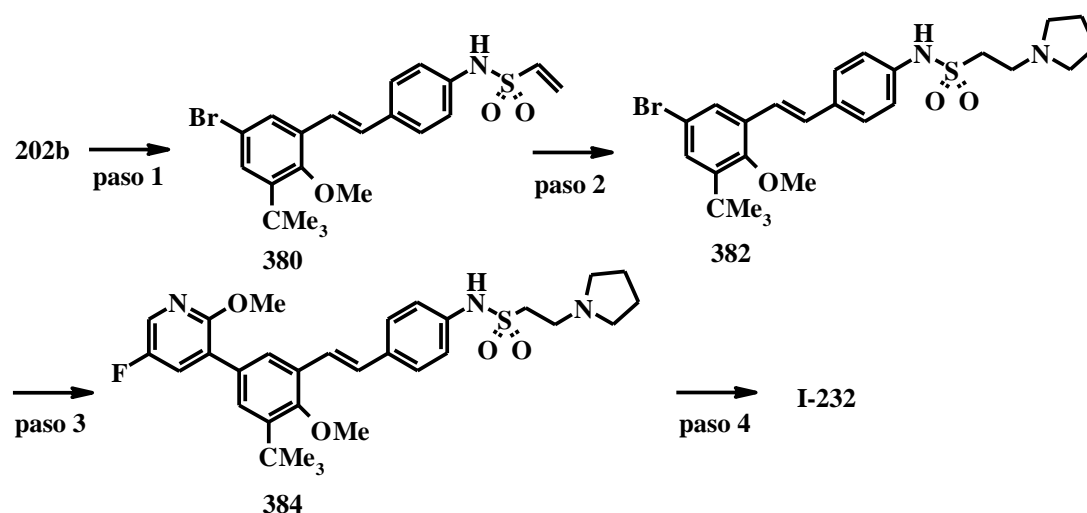
5 Se obtiene la (4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-amida del ácido 3-morfolin-4-il-propano-1-sulfónico (I-231) de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza la pirrolidina por la morfolina. Se recupera el compuesto I-231 en forma de sólido amarillo: EM (ESI) (M+H) = 584.

Se obtiene la (4-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-amida del ácido 3-pirrolidin-1-il-propano-1-sulfónico (I-234) de modo similar, excepto que en el paso 3 se reemplaza el 107 por el 37. Se obtiene el compuesto I-234 en forma de sólido ligeramente amarillo: EM (ESI) (M+H) = 550.

10 De modo similar se obtiene la (4-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-amida del ácido 3-pirrolidin-1-il-propano-1-sulfónico (I-235), excepto que en el paso 3 se reemplaza el 107 por el ácido 2-metoxi-6-metil-piridin-3-il-borónico. Se recupera el compuesto I-234 en forma de sólido ligeramente amarillo: EM (ESI) (M+H) = 564.

Ejemplo 83

15 (4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico (I-232)



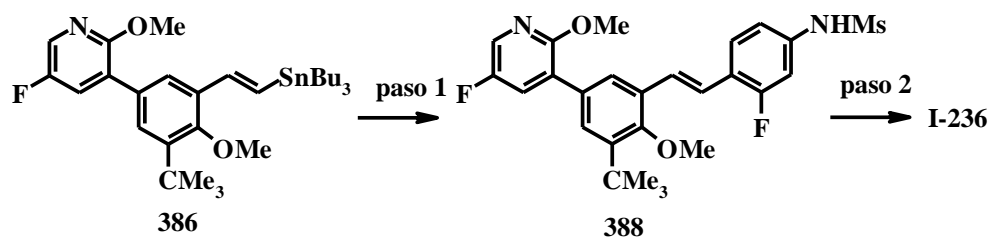
20 paso 1 - A una solución del 202b (552,4 mg, 1,54 mmoles) en piridina (14 ml) se le añade a 0°C el cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,25 ml, 2,33 mmoles). Pasados 30 min se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con HCl 1N y se extrae tres veces con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan tres veces con una solución acuosa saturada de CuSO₄, después con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se recupera la vinil-sulfona 380 en forma de sólido ligeramente marrón (570 mg, 83%), que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

25 paso 2 - A una solución del 380 (570 mg, 1,27 mmoles) en THF anhidro (17 ml) se le añade la pirrolidina (0,17 ml, 2,05 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 24 h, se vierte sobre H₂O (35 ml) y se extrae tres veces con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con H₂O (100 ml), con salmuera (100 ml), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se recupera el producto 382 en forma de sólido ligeramente marrón (530 mg, 80%).

La condensación cruzada con el 107 catalizada con paladio (paso 3) y la eliminación del éter metílico (paso 4) se llevan a cabo con arreglo a los pasos 3 y 4 del ejemplo 82, obteniéndose el compuesto I-232 en forma de sólido ligeramente amarillo: EM (ESI) (M+H) = 554.

30 Ejemplo 84

N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-fluor-fenil)-metanosulfonamida (I-236)



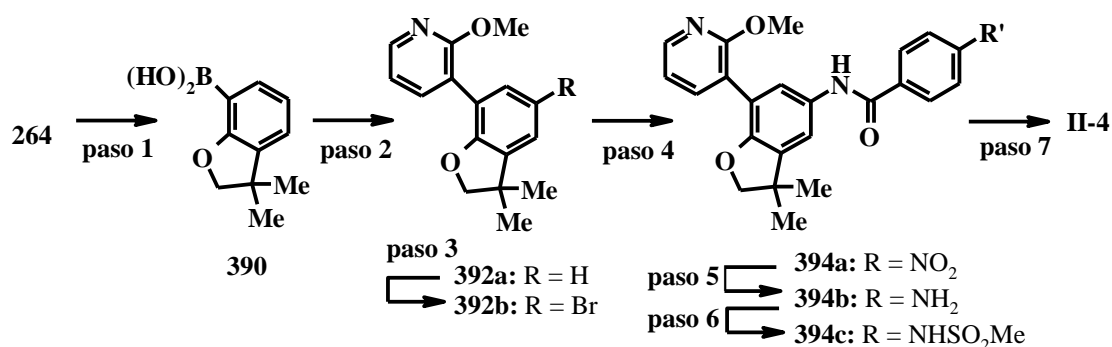
La condensación cruzada del D-2 con el 107 catalizada con paladio se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 4 del ejemplo 38, obteniéndose el 3-tert-butil-5-(5-fluor-2-metoxi-piridin-3-il)-2-metoxi-benzaldehído (390). La conversión del 390 en el 386 se lleva a cabo con arreglo a los procedimientos de los pasos 1 y 2 del ejemplo 42.

5 paso 1 – En un matraz de tres bocas de 25 ml se depositan el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18,1 mg, 0,020 mmoles), tris-(2-furil)fosfina (19,1 mg, 0,082 mmoles) y DMF anhidra (2,5 ml) y se agita a t.amb. en atmósfera de Ar. A la solución resultante se le añade mediante una cánula una solución del 386 (390,4 mg, 0,646 mmoles) y N-(4-bromo-3-fluor-fenil)-metanosulfonamida (196 mg, 0,735 mmoles) en DMF (4,5 ml) y después con LiCl (52,2 mg, 1,20 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 110°C durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre H_2O (100 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (60 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con H_2O (125 ml) y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 al 5 % de MeOH), obteniéndose 132 mg (42%) del compuesto 388.

15 paso 2 – La eliminación del éter metílico se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 1. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 2 al 10 % de MeOH), obteniéndose el compuesto I-236: EM (ESI) (M+H) = 489.

Ejemplo 85

N-[3,3-dimetil-7-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzofuran-5-il]-4-metanosulfonamino-benzamida (II-4)



20 paso 1 – En atmósfera de nitrógeno, a una solución de tetrametiletilenodiamina (908 mg, 7,81 mmoles, bidestilada) en THF seco (5 ml) enfriada en un baño de hielo se le añade el n-BuLi (3,1 ml, 7,75 mmoles, solución 2,5 M en hexano). Se agita la mezcla durante 5 min. y se le añade una solución del 264 (775 mg, 5,22 mmoles) en THF seco (3 ml). Se agita a 5°C durante 30 min, se aparta el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 15 h. Se enfría la solución en un baño de hielo, se añade el borato de triisopropilo (2,4 ml, 1,96 g, 10,4 mmoles) y se retira la solución del baño de hielo. Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h, se concentra y se le añaden 75 ml de una solución 1M de NaOH. Se extrae la solución tres veces con Et_2O (30 ml), se enfría la fase acuosa básica en un baño de hielo y se acidifica con HCl concentrado. Se extrae el precipitado resultante dos veces con Et_2O (50 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose 603 mg (60%) del compuesto 390 en forma de sólido ligeramente marrón.

30 paso 2 - En un matraz de Schlenk se deposita una solución del 37 (260 mg, 1,38 mmoles) en dioxano (6 ml) 390 (297 mg, 1,26 mmoles), una solución de Na_2CO_3 (483 mg, 4,56 mmoles) en H_2O (5 ml) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (48 mg, 0,041 mmoles). Se conecta el matraz al vacío, se rellena con argón y se sella. Se calienta la mezcla a 100°C en atmósfera de argón durante 14 h. Se vierte la mezcla sobre EtOAc (40 ml), se lava con H_2O (30 ml), salmuera (30 ml), se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 9 % de EtOAc), obteniéndose 304 mg (86%) del compuesto 392a en forma de aceite incoloro: EM (M+H) = 256.

35 paso 3 – A una solución del 392a (554 mg, 2,16 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade por goteo el bromo (2,71 ml, 2,71 mmoles, solución 1M en DCM) durante 5 min. Pasadas 5 h se diluye la mezcla reaccionante con DCM (25 ml),

se lava sucesivamente con tiosulfato sódico al 10 % (20 ml), salmuera (20 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 8 % de EtOAc), obteniéndose 614 mg (84%) del compuesto 392b en forma de sólido blanco: EM (M+H) = 334.

5 paso 4 - En un tubo de 10 ml provisto de tapón roscado se depositan el 392b (400 mg, 1,19 mmoles), 4-nitrobenzamida (248 mg, 1,49 mmoles), CuI (23 mg, 0,12 mmoles), K₂CO₃ (333 mg, 2,41 mmoles), 1,2-trans-diamino-ciclohexano (15 mg, 0,13 mmoles) y dioxano (1 ml). Se hace burbujear argón a través del contenido del tubo, se sella este y se calienta a 125°C durante 18 h. Se enfría la solución a t.amb., se añade otra parte alícuota de CuI (23 mg) y 1,2-trans diamino-ciclohexano (15 mg) y se calienta a 125°C durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se le añade H₂O (20 ml) y se extrae la solución dos veces con EtOAc (40 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/DCM (del 0 al 21 % de EtOAc), obteniéndose 444 mg (88%) del compuesto 394a en forma de sólido amarillo: EM (M+H) = 420.

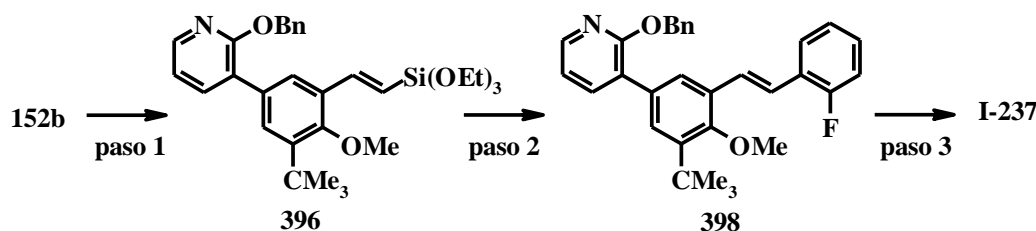
15 paso 5 - Se agita con una atmósfera de hidrógeno durante 4 h una mezcla del 394a (150 mg, 0,357 mmoles), EtOAc (15 ml) y 15 mg de Pd al 10 % sobre C. Se filtra el catalizador a través de un lecho de CELITE y se concentra a sequedad el líquido filtrado, obteniéndose 137 mg del compuesto 394b en forma de sólido blanco: EM (M+H) = 390.

20 paso 6 - En atmósfera de nitrógeno, a una solución del 394b (133 mg, 0,341 mmoles) en piridina (2 ml) enfriada en un baño de hielo se le añade el cloruro de metanosulfonilo (0,033 ml, 47 mg, 0,41 mmoles). Se agita la solución 5°C durante 3 h y se trata con H₂O (5 ml). Se agita la solución durante 30 min, se le añade hielo (25 g) y se acidifica con HCl concentrado. Se satura la solución con NaCl sólido, se extrae con EtOAc (40 ml), se lava con salmuera (20 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 140 mg del compuesto 394c en forma de sólido de color crema: EM (M+H) = 468.

25 paso 7 - A una mezcla del 394c (135 mg, 0,288 mmoles) disuelto en MeCN (10 ml) y NaI (108 mg, 0,72 mmoles) se le añade el TMSCl (0,091 ml, 78 mg, 0,72 mmoles), se mantiene la solución resultante en atmósfera de nitrógeno y se calienta a 70°C durante 45 min. Se enfría la mezcla reaccionante a t. amb. y se concentra. Se suspende el residuo en una mezcla de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml) y bisulfito sódico del 10 % (5 ml). Se filtra el sólido resultante, se lava el precipitado, se lava con H₂O (4 x 5 ml) y se seca con aire. Se disuelve el sólido en MeOH al 50 % en DCM, se filtra y se concentra. Se seca el sólido a 60°C con alto vacío, obteniéndose 107 mg del compuesto II-4 en forma de sólido ligeramente marrón: EM (M+H) = 454, p.f. >300°C.

30 Ejemplo 86

3-{3-tert-butil-5-[(E)-2-(2-fluor-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-1H-piridin-2-ona (I-237)



35 paso 1 - Se calienta a 60°C una solución de XPhos (0,035 g, 0,07 mmoles) y PtCl₂ (0,010 g, 0,03 mmoles) en THF (0,5 ml). Pasados 15 min se añade una solución del 152b (0,278 g, 0,7 mmoles) y (EtO)₃SiH (0,69 ml, 3,7 mmoles) en THF (2,5 ml). Después de 6,5 h se enfría la solución a t.amb. y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite en bruto. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 1 % al 10 % de EtOAc), obteniéndose 0,110 g (29%) del compuesto 396 en forma de aceite transparente.

40 paso 2 - Se añade por goteo a 0°C el TBAF (0,45 ml, 1,0 M en THF) a una solución del 396 (0,110 g, 0,2 mmoles) y o-fluor-bromobenceno (0,068 g, 0,3 mmoles) en THF (2,0 ml). Después de 5 min se añade el Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (0,005 g, 0,025 mmoles) y se deja calentar la solución oscura a t.amb. Después de 16 h se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el aceite en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 1 % al 5 % de EtOAc), obteniéndose 0,55 g (59%) del compuesto 398 en forma de aceite transparente.

45 paso 3 - En un tubo con tapón roscado, a una solución del 398 en HOAc (1,0 ml) se le añade el HBr del 48 % (0,019 ml). Pasadas 16 h se concentra la solución con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 % al 8 % de MeOH), obteniéndose 0,036 g (95%) del compuesto I-237 en forma de espuma blanca: EM (CI) m/z = 378 (M+H).

Se obtiene el 2-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-benzonitrilo (I-238) de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza el o-fluor-bromobenceno por el o-bromobenzonitrilo: EM (Cl) m/z = 385 (M+H).

5 Se obtiene la 3-[3-tert-butil-4-metoxi-5-[(E)-2-(2-trifluorometil-fenil)-vinil]-fenil]-1H-piridin-2-ona (I-239) de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza el o-fluor-bromobenceno por el o-trifluorometil-bromobenceno: EM (Cl) m/z = 429 (M+H).

Ejemplo 86

3-[3-tert-butil-4-metoxi-5-[(E)-2-piridin-4-il-vinil]-fenil]-1H-piridin-2-ona (I-240)

10 paso 1 - A una suspensión del clorhidrato de la 4-clorometil-piridina (2,72 g, 16,6 mmoles) en MeCN (20 ml) se le añade la PPh₃ (4,57 g, 17,4 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo. Después de 18 h se recoge la mezcla enfriada en 20 ml de tolueno y se filtra. Se lava el sólido recogido con tolueno y se seca con vacío, obteniéndose el clorhidrato del cloruro de trifenil(4-piridilmetil)fosfonio (6,61 g, 94%) en forma de sólido blanco.

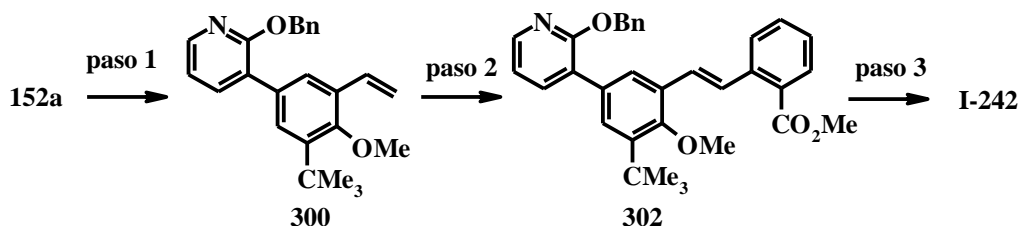
15 paso 2 - A una solución del clorhidrato del cloruro de trifenil(4-piridilmetil)fosfonio (0,496 g, 1,4 mmoles) en THF (10 ml) enfriada a 0°C se le añade el n-butil-litio (1,7 ml, 1,6 M en hexanos). Después de 30 min se añade una solución del D-2 (0,524 g, 1,4 mmoles) en THF (3,0 ml) y se deja calentar la solución oscura a t.amb. Después de 1 h se añade H₂O y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con H₂O y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 6 % al 60 % de EtOAc), obteniéndose la 4-[(E)-2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-vinil]-piridina (0,017 g, 4%) en forma de aceite transparente y la 4-[(Z)-2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-vinil]-piridina (0,240 g, 49%) en forma de aceite transparente.

25 paso 3 - Se lleva a cabo la condensación cruzada, catalizada con paladio, de la 4-[(E)-2-(5-bromo-3-tert-butil-2-metoxi-fenil)-vinil]-piridina (0,017 g, 0,05 mmoles) con el 112 (0,007 g, 0,05 mmoles) con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 14. Se purifica el sólido en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 % al 7 % de MeOH), obteniéndose 0,015 g (85%) del compuesto I-240 en forma de sólido blanco: EM (Cl) m/z = 361 (M+H).

Se obtiene la 3-[3-tert-butil-4-metoxi-5-[(E)-2-piridin-2-il-vinil]-fenil]-1H-piridin-2-ona (I-241) de modo similar excepto que en el paso 1 se reemplaza el clorhidrato de la 4-clorometil-piridina por el clorhidrato de la 2-clorometil-piridina, obteniéndose el compuesto I-241 en forma de sólido blanco: EM (Cl) m/z = 361 (M+H).

Ejemplo 87

30 2-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-benzoato de metilo (I-242)



35 paso 1 - A una solución del bromuro de metiltrifenilfosfonio en THF (3,0 ml) enfriada a 0°C se le añade la bis-(trimetilsilil)amida de litio (1,2 ml, 1,0 M THF). Después de 30 min se vierte esta solución mediante una cánula sobre una solución del 152a (0,79 g, 2,1 mmoles) en THF (5,0 ml). Pasadas 16 h se añade H₂O y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con H₂O y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 1 % al 8 % de EtOAc), obteniéndose 0,53 g (67%) del compuesto 300 en forma de aceite transparente.

40 paso 2 - En un tubo con tapón roscado, a una solución del 300 (0,159 g, 0,4 mmoles) en MeCN (1,5 ml) se le añaden Pd(OAc)₂ (0,014 g, 0,02 mmoles), tri-o-tolilfosfina (0,013 g, 0,04 mmoles) y 2-bromobenzoato de metilo (0,101 g, 0,5 mmoles). Se calienta la solución a 100°C. Pasadas 16 h se enfría la solución oscura, se recoge en EtOAc, se filtra a través de CELITE y se vierte sobre H₂O. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con H₂O, salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 2 % al 20 % de EtOAc), obteniéndose 0,126 g (62%) del compuesto 302 en forma de espuma amarilla.

paso 3 - En un tubo con tapón de rosca, a una solución del 302 (0,126 g, 0,3 mmoles) en HOAc (1,0 ml) se le añade el HBr del 48 % (0,04 ml). Después de 16 h se concentra la solución con vacío, se recoge en H₂O y se ajusta el pH a

8 con NaOH 2M. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con H₂O y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el aceite en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 % al 10 % de MeOH), obteniéndose 0,074 g (59%) del compuesto I-242 en forma de sólido blanco: EM (CI) m/z = 418 (M+H).

5 Se obtiene la 3-{3-[(E)-2-(2-acetil-fenil)-vinil]-5-tert-butil-4-metoxi-fenil}-1H-piridin-2-ona de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza el 2-bromobenzoato de metilo por la 2-bromo-acetofenona. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 % al 10 % de MeOH), obteniéndose el compuesto I-243 en forma de sólido blanco: EM (CI) m/z = 402 (M+H).

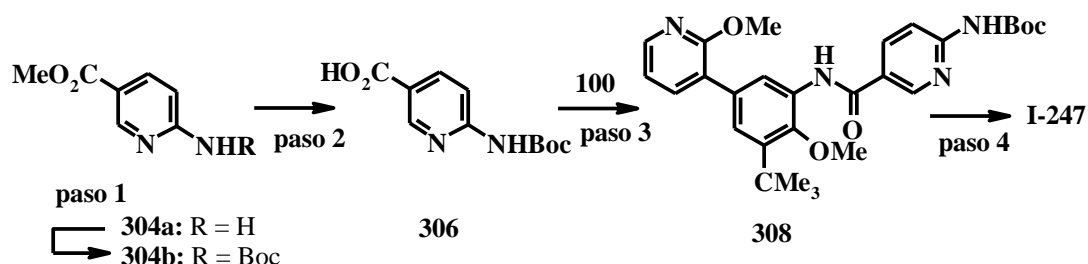
10 Se obtiene la 3-{3-tert-butil-5-[(E)-2-(2-metanosulfonyl-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-1H-piridin-2-ona de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza el 2-bromobenzoato de metilo por el 1-bromo-2-metanosulfonyl-benceno. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 % al 10 % de MeOH), obteniéndose el compuesto I-244 en forma de sólido blanco: EM (CI) m/z = 438 (M+H).

15 Se obtiene 4-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-nicotinonitrilo de modo similar, excepto que en el paso 2 se reemplaza el 2-bromobenzoato de metilo por el 4-bromo-nicotinonitrilo. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 % al 10 % de MeOH), obteniéndose el compuesto I-245 en forma de sólido amarillo pálido: EM (CI) m/z = 386 (M+H).

20 Se obtiene el ácido 2-[(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-benzoico a partir del I-242 por hidrólisis con LiOH en metanol acuoso. La acidificación de la solución provoca la formación de un precipitado, que se filtra y se seca, obteniéndose el compuesto I-246 en forma de sólido blanco: EM (CI) m/z = 404 (M+H).

Ejemplo 88

6-amino-N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-nicotinamida (I-247)



25 paso 1 - A una solución del 304a (4,72 g, 31,0 mmoles) y DMAP (0,19 g, 1,6 mmoles) en DCM (100 ml) se le añade en porciones el dicarbonato de di-tert-butilo (7,45 g, 34,1 mmoles). Después de 16 h se concentra la solución con vacío, obteniéndose un sólido en bruto, que se recrystaliza en 50 ml de EtOAc caliente, obteniéndose 4,74 g (61%) del compuesto 304b en forma de agujas blancas.

30 paso 2 - A una solución del 304b (2,14 g, 14,0 mmoles) en 70 ml de una mezcla 3:1 de MeOH/H₂O se le añade el KOH (3,95 g, 70,3 mmoles). Se calienta la mezcla a 50°C. Pasadas 2 h se enfría la solución, se concentra con vacío y se recoge en H₂O. Se añade por goteo HCl 4M hasta que el pH de la solución sea aproximadamente 6. Se filtra el precipitado resultante, obteniéndose el compuesto 306 (0,100 g, 3%) en forma de sólido blanco. Se extraen las aguas madres con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con H₂O y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose otros 0,150 g (4%) del compuesto 306 en forma de sólido blanco.

35 paso 3 - A una suspensión del 306 (0,110 g, 0,5 mmoles), el 100 y HATU (0,193 g, 0,5 mmoles) en DMF (2,5 ml) se le añade la DIPEA (0,16 ml, 0,9 mmoles). Pasadas 16 h se añade H₂O y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con H₂O y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 4 % al 40 % de EtOAc), obteniéndose 0,114 g (45%) del compuesto 308 en forma de sólido.

40 paso 4 - En un tubo con tapón de rosca, a una solución del 308 (0,114 g, 0,2 mmoles) en HOAc (1,0 ml) se le añade el HBr (0,12 ml, al 48% en H₂O). Se calienta la solución a 70°C. pasadas 3 h se añade más HBr (0,12 ml, al 48% en H₂O). Pasadas 2 h más se enfría la solución, se concentra con vacío y se trata con una solución de K₂CO₃ al 10 %. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con H₂O y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 al 10 % de MeOH), obteniéndose 0,031 g (39%) del compuesto I-247: EM (CI) m/z = 393 (M+H).

45

Ejemplo 89

[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-(2,2,2-trifluor-etilamino)-piridazina-3-carboxílico (I-248)

5 Se obtiene la 5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenilamina por condensación cruzada catalizada con paladio del 5-bromo-1-tert-butil-2-metoxi-3-nitrobenzoceno y el 141 con arreglo al procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 22. La reducción del grupo nitro para obtener la 5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenilamina (310) se lleva a cabo con Fe con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 14.

10 paso 1 - Se calienta a reflujo una solución del ácido 6-hidroxi-piridazina-carboxílico hidratado (0,286 g, 1,9 mmoles, CASRN 37972-69-3) y POCl_3 (20 ml). Después de 2 h se concentra la solución con vacío, se disuelve en THF (20 ml), se le añade la TEA (0,8 ml, 5,4 mmoles) y se enfría a 0°C. Se añade por goteo una solución del 310 (0,657 g, 1,9 mmoles) en THF (5,0 ml) y se calienta la solución a t.amb. Pasadas 18 h se añade H_2O y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con H_2O , se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 4 % al 40 % de EtOAc), obteniéndose 0,598 g (63%) de la [5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 6-cloro-piridazina-3-carboxílico 312 en forma de sólido amarillo.

20 paso 2 - En un tubo de ensayo provisto de tapón roscado se calienta a 100°C una solución del 312 (0,059 g, 0,1 mmoles) y 2,2,2-trifluoretilamina (0,5 ml) en NMP (1,0 ml). Pasadas 18 h se enfría la solución a t.amb., se vierte sobre H_2O y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con H_2O y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 6 % al 60 % de EtOAc), obteniéndose 0,029 g (37%) de la [5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 6-(2,2,2-trifluor-etilamino)-piridazina-3-carboxílico (314) en forma de aceite.

25 paso 3 - A una solución del 314 (0,029 g, 0,1 mmoles) en MeOH (5,0 ml) y EtOAc (4,0 ml) se le añade $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,005 g). Se agita la solución con una presión de H_2 de 1 atm. Después de 18 h se filtra la mezcla a través de un lecho de CELITE Y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 1 % al 10 % de MeOH), obteniéndose 0,018 g (74%) del compuesto I-248 en forma de aceite: EM (CI) m/z = 476 (M+H).

Ejemplo 90

30 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-3-fluor-4-(2,2,2-trifluor-etilamino)-benzamida (I-251)

35 paso 1 - A una solución del 310 (106 mg, 0,292 mmoles) y TEA (0,06 ml, 0,439 mmoles) en DCM (2 ml) enfriada a 0°C se le añade por goteo una solución de cloruro de 3-fluor-4-nitro-benzoílo (89 mg, 0,439 mmoles) en DCM (1 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 1,5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM y se lava con H_2O . Se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 % al 25 % de EtOAc), obteniéndose 154 mg (99%) de la N-[5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenil]-3-fluor-4-nitro-benzamida (316) en forma de sólido amarillo espumado.

40 paso 2 - A una suspensión del 316 (595 mg, 1,12 mmoles) en una mezcla 1:1 de MeOH/ H_2O (4 ml de cada uno) se le añade a t.amb. el NH_4Cl (601 mg, 11,2 mmoles) y polvo de hierro (314 mg, 5,62 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 105°C y se agita durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se filtra en un embudo Büchner y se enjuaga el líquido filtrado con DCM. Se diluye el líquido filtrado con H_2O y se extrae con DCM. Se lavan los extractos con H_2O y salmuera. Se reúnen las fases acuosas y se extraen de nuevo con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 , eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 % al 40 % de EtOAc), obteniéndose 405 mg (72%) de la 4-amino-N-[5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenil]-3-fluor-benzamida (318) en forma de sólido amarillo espumado.

50 paso 3 - A una solución del 318 (201 mg, 0,402 mmoles) en TFA (4 ml) se le añaden a t.amb. el trifluoroacetaldehído hidratado (98 mg, 0,845 mmoles) y H_2O (2 gotas). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 5 min y se le añade el cianoborhidruro sódico (33 mg, 0,523 mmoles). Se observa un breve desprendimiento de gases. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4,5 h, se diluye con H_2O y EtOAc y se vierte cuidadosamente sobre una solución saturada de NaHCO_3 . Se separan las fases y se lava sucesivamente la fase orgánica dos veces sucesivamente con una solución saturada de NaHCO_3 , H_2O y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO_2 , eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 % al 30 % de EtOAc), obteniéndose 89 mg (38%) de la N-[5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenil]-3-fluor-4-(2,2,2-trifluor-etilamino)-benzamida (320) en forma de sólido espumado ligeramente amarillo.

paso 4 - A una solución del 320 (86 mg, 0,148 mmoles) en una mezcla de MeOH/EtOAc (2 ml y 1 ml, respectivamente) se le añade a t.amb. hidróxido de paladio (II) al 20% sobre carbón (húmedo) (9 mg, 10 % en peso). Se agita la mezcla reaccionante con una presión de H₂ de 1 atm durante 1,5 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de CELITE y se lava el lecho con EtOAc. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 72 mg (99%) del compuesto I-251 en forma de sólido ligeramente rosa.

Ejemplo 91

N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2-fluor-4-hidroxi-benzamida (I-252)

paso 1 - En atmósfera de Ar se agita a 50°C durante una noche una solución del 100 (100 mg, 0,349 mmoles), ácido 4-benciloxi-3-fluor-benzoico (86 mg, 0,349 mmoles), HATU (146 mg, 0,384 mmoles), DIPEA (0,122 ml, 0,698 mmoles), y DMF (3 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con H₂O, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 20 % en hexano, obteniéndose 0,125 g (85%) de la 4-benciloxi-N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-2-fluor-benzamida (322) que se recristaliza en EtOAc.

paso 2 - En un tubo de microondas de 2-5 ml, a una solución del 322 (88 mg, 0,171 mmoles) en HOAc (3 ml) se le añade el HBr del 48 % (0,037 ml, 0,684 mmoles). Se sella el tubo y se calienta a 60°C durante 4 h y después a 40°C durante una noche. La reacción todavía no se ha completado, por lo que se continúa el calentamiento a 70°C durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se concentra y se agita con una solución acuosa diluida de K₂CO₃, se extrae dos veces con EtOAc, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto en una placa de SiO₂ para CCF y se eluye con EtOAc al 75 % en hexano, obteniéndose 25 mg (965%) del compuesto I-252 en forma de sólido blanco: EM (M+H) = 411.

Ejemplo 92

N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-(2,2,2-trifluor-etilamino)-benzamida (I-253)

paso 1 - En un vial de microondas de 5-20 ml, a una mezcla de 4-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-benzoato de metilo (1 g, 4,05 mmoles) en DCM (15 ml) se le añade el borhidruro de tetrabutilamonio (3,12 g, 12,14 mmoles). Se forman burbujas y el sólido se disuelve. Se cierra el vial con tapón y se calienta a 50°C en un baño de aceite durante una noche, se enfría a t.amb. y se concentra. Se añade por goteo HOAc glacial al aceite incoloro hasta que cesa el desprendimiento de gases. Se añade tolueno y se evapora el disolvente con vacío. Se basifica el residuo con una solución acuosa diluida de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 1,02 g de un sólido blanco en bruto, que se recristaliza en hexano, obteniéndose 0,349 g del 4-(2,2,2-trifluor-etilamino)-benzoato de metilo (324).

paso 2 - Se calienta a reflujo durante 1 h una mezcla del 324 (0,349 g, 1,497 mmoles), KOH (0,420 g, 7,48 mmoles), MeOH (3 ml) y H₂O (1 ml). Se concentra la solución, se añade H₂O (15 ml) y se ajusta el pH a 2 con HCl 6N. Precipita un sólido blanco, que se filtra, se lava con agua y se seca con aire, obteniéndose 0,278 g (85%) del ácido 4-(2,2,2-trifluor-etilamino)-benzoico (326) en forma de sólido blanco.

paso 3 - En atmósfera de argón se agita a 50°C durante 1,5 días una solución del 100 (100 mg, 0,276 mmoles), el 326 (66,5 mg, 0,303 mmoles), HATU (126 mg, 0,331 mmoles), DIPEA (0,096, 0,552 mmoles) y DMF (3 ml). Se trata la mezcla reaccionante con H₂O y se extrae la solución resultante con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con H₂O, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 40 % en hexano, obteniéndose 60 mg de la N-[5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenil]-4-(2,2, 2-trifluor-etilamino)-benzamida (328) en forma de espuma incolora.

paso 4 - La eliminación del éter bencilico para formar el I-253 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 24. Se recristaliza el sólido blanco en EtOAc/hexano, obteniéndose 39 mg del compuesto I-253 en forma de sólido blanco: EM [M+H] = 474.

Ejemplo 93

N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinamida (I-254)

En un vial de microondas se depositan el ácido 6-cloronicotínico (1 g, 6,35 mmoles), la 2-metoxietilamina (1,214 ml, 13,96 mmoles) y el IPA (3,5 ml), se sella y se irradia en un sintetizador de microondas a 180°C durante 40 min. Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de MeOH/DCM (del 5 % al 10 % de MeOH que contiene un 0,5% de HOAc), obteniéndose 0,24 g del ácido 6-(2-metoxi-etilamino)-nicotínico (330) en forma de sólido blanco.

La condensación del 100 con el 330 se efectúa con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 92, obteniéndose la N-[5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenil]-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinamida. La eliminación del éter bencilico para obtener el I-254 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 7

del ejemplo 24. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO₂ y se eluye con MeOH al 10 % en DCM, obteniéndose el compuesto I-254 en forma de sólido blanco: EM [M+H] = 451.

Ejemplo 94

N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-6-ciclopropilamino-nicotinamida (I-255)

- 5 En un vial de microondas se depositan el 6-cloronicotinato de etilo (1 g, 5,39 mmoles) y ciclopropilamina (1 ml, 14,43 mmoles), se sella y se agita a 80°C durante una noche. Se enfría a t.amb., se agita el sólido amarillo con EtOAc y se filtra. Se preadsorbe el líquido filtrado sobre SiO₂, se introduce en la parte superior de una columna de SiO₂ y se eluye con un gradiente de EtOAc/hexano (del 0 al 30 % de EtOAc), obteniéndose 0,71 g del 6-ciclopropilaminonico-
tinato de etilo (332) en forma de sólido blanco mate (17).
- 10 Se agita una mezcla del 332 (0,71 g, 3,44 mmoles), NaOH 1M (6,89 ml, 6,89 mmoles) y EtOH (10 ml) y se calienta a 80°C durante 2 h. Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en H₂O y se ajusta el pH aprox. a 2. Se filtra el precipitado resultante, se lava con agua y se seca con aire, obteniéndose 168 mg del ácido 6-ciclopropilamino-
nicotínico (334) en forma de polvo blanco.
- 15 La condensación del 100 con el 334 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 92, obteniéndose la N-[5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenil]-6-ciclopropilamino-nicotinamida. La eliminación del éter bencilico se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 24. Se recristaliza el material en bruto en EtOAc/hexano, obteniéndose el compuesto I-255: EM [M+H] = 433.

Ejemplo 95

N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-ciclopropilamino-benzamida (I-256)

- 20 Se agita una mezcla de 4-(ciclopropilamino)-benzoato de etilo (0,188 g, 0,916 mmoles, CASRN 112033-48-4), NaOH 1 M (1,832 ml, 1,832 mmoles) y EtOH (5 ml) y se calienta a 80°C durante 2 h. Se evapora el EtOH y se diluye el residuo con H₂O, se ajusta a un pH aprox. de 2, se filtra el precipitado resultante, se lava con agua y se seca con
aire, obteniéndose 94 mg del ácido 4-(ciclopropilamino)-benzoico (336) en forma de polvo blanco.
- 25 La condensación del 100 con el 336 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 92, obteniéndose el N-[5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenilo]. La eliminación del éter bencilico se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 24. Se recristaliza el producto en bruto en EtOAc/hexano, obteniéndose el compuesto I-256: EM [M+H] = 432.

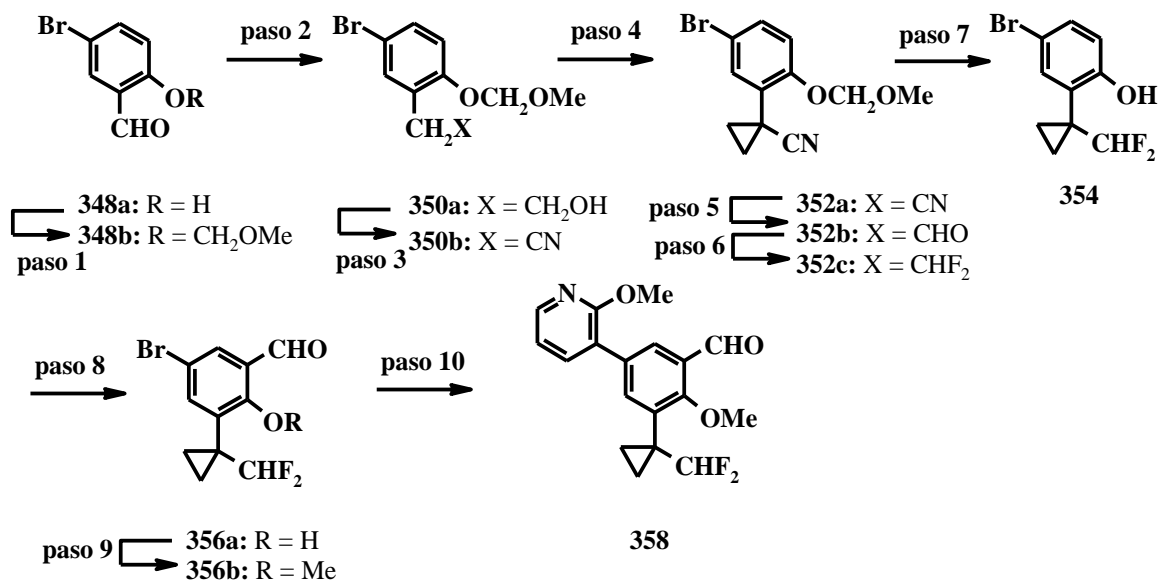
Ejemplo 96

N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-(2-metoxi-etilamino)-benzamida (I-257)

- 30 A una solución del 4-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-benzoato de etilo (1,58 g, 6,05 mmoles, CASRN 24568-14-7) en THF seco se le añade el 2-metoxietanol (1,192 ml, 15,12 mmoles), azodicarboxilato de diisopropilo (2,94 ml, 15,12 mmoles) y P (3,97 g, 15,12 mmoles) y se agita la solución resultante durante 4 h. Se concentra la mezcla
reaccionante, se disuelve en EtOAc, se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se
35 concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 50 % en hexano, obteniéndose 0,42 g del 4-(2-metoxi-etilamino)-benzoato de etilo (338).
- 40 La hidrólisis del éster etílico se lleva a cabo del modo descrito en el ejemplo 95, obteniéndose el ácido 4-(2-metoxi-etilamino)-benzoico (340). La condensación del 100 con el 340 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 92, obteniéndose el N-[5-(2-benciloxi-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenilo]. La eliminación del éter bencilico se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 24. Se recristaliza el material en bruto en EtOAc/hexano, obteniéndose el compuesto I-257: EM [M+H] = 450.

Ejemplo 97

N-(6-((E)-2-[3-(1-difluormetil-ciclopropil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-piridin-3-il)-metanosulfonamida (I-258)



paso 1 - A una solución del 348a (10,0 g, 49,7 mmoles) en DMF (100 ml) a t.amb. se le añade el K₂CO₃ (13,7 g, 99,4 mmoles) y después el éter de metilo y clorometilo metilo (calidad técnica, 5,2 ml, 54,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se trata con H₂O y se extrae tres veces con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan tres veces con H₂O, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 11,6 g (96%) del compuesto 348b en forma de aceite amarillo.

paso 2 - A una solución del 348b (11,6 g, 47,3 mmoles) en MeOH (100 ml) se le añade lentamente a 0°C el NaBH₄ (1,87 g, 49,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h y se trata con H₂O y salmuera. Se extrae la mezcla resultante tres veces con EtOAc, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 11,3 g (97%) del alcohol 350a en forma de aceite amarillo pálido.

paso 3 - A una solución del alcohol 350a (10,0 g, 40,5 mmoles) en DCM (80 ml) se le añaden a 0°C la TEA (7,3 ml, 52,6 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (3,4 ml, 44,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h, se trata con H₂O y se extrae con DCM. Se secan los extractos (MgSO₄), se filtran y se concentran, formándose un aceite ligeramente amarillo. A una solución de este aceite en DMF (50 ml) se le añade el LiBr (3,9 g, 44,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h. Se añade lentamente una solución de NaCN (3,0 g, 60,7 mmoles) en H₂O (5 ml) empleando un baño de hielo para controlar la reacción exotérmica. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h, se trata con H₂O y se extrae tres veces con EtOAc (3x). Se reúnen los extractos, se lavan tres veces con H₂O, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 10,5 g del nitrilo 350b en forma de aceite amarillo.

paso 4 - A una solución del 350b (2,6 g, 10,1 mmoles) en DMF (25 ml) se le añade a 0°C el NaH (al 60% en aceite mineral, 0,89 g, 22,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 0,5 h y se le añade por goteo el 1,2-dibromoetano (0,96 ml, 11,1 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb., se agita durante 1 h, se trata con H₂O y se extrae tres veces con EtOAc. Se lava la fase orgánica tres veces con H₂O, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 10 % en hexanos, obteniéndose 1,83 g (64%) del compuesto 352a en forma de aceite amarillo.

paso 5 - A una solución del 352a (1,83 g, 6,5 mmoles) en DCM (40 ml) se le añade por goteo a -78°C el DIBAL (1,27 ml, 7,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 2 h, se trata con MeOH (0,5 ml) y se calienta a t.amb. Se le añade una solución saturada de la sal de Rochelle (40 ml) y se agita vigorosamente la mezcla bifásica durante 30 min. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con DCM. Se reúnen los extractos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 2 % en DCM, obteniéndose 1,49 g (81%) del compuesto 352b en forma de aceite amarillo pálido.

paso 6 - A una solución del 352b (4,9 g, 17,2 mmoles) en DCM (80 ml) se le añade lentamente el trifluoruro de (di-etilamino)azufre (6,8 ml, 51,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se interrumpe la reacción vertiendo lentamente la mezcla reaccionante sobre hielo. Se diluye la mezcla con H₂O y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc al 10 % en hexanos, obteniéndose 4,07 g (77%) del compuesto 352c en forma de aceite incoloro.

paso 7 - A una solución del 352c (4,05 g, 13,2 mmoles) en DCM (60 ml) se le añaden a 0°C tamices moleculares de 4Å pulverizados (4 g) y después el TMSBr (5,2 ml, 39,6 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb.,

se agita durante una noche y se filtra para separar los tamices, que se enjuagan con DCM. Se lava el líquido filtrado sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y H₂O, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 % al 20 % de EtOAc), obteniéndose 2,85 g (82%) del 354 en forma de aceite amarillo pálido.

5 paso 8 - A una solución del 354 (2,85 g, 10,8 mmoles) en MeCN anhidro (50 ml) se le añade la TEA (5,6 ml, 40,5 mmoles), MgCl₂ (1,54 g, 16,2 mmoles) y paraformaldehído (2,27 g, 75,6 mmoles). Se calienta a reflujo durante 5 h la mezcla reaccionante de color amarillo brillante, se enfría a t.amb. y se trata con HCl acuoso 1,0 M. Se extrae la mezcla tres veces con EtOAc, se reúnen los extractos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 % al 20 % de EtOAc), obteniéndose 1,04 g (33%) del compuesto 356a en forma de sólido blanco mate.

10 paso 9 - A una solución del 356a (1,04 g, 3,6 mmoles) en DMF (15 ml) se le añade el K₂CO₃ (1,0 g, 7,2 mmoles) y después el yodometano (0,27 ml, 4,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h, se trata con H₂O y se extrae tres veces con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan tres veces con H₂O, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 1,06 g (97%) del compuesto 356b en forma de sólido amarillo pálido, que no requiere más purificación.

15 paso 10 - En un vial de microondas se depositan el 356b (340 mg, 1,11 mmoles), el 37 (203 mg, 1,33 mmoles), Na₂CO₃ (235 mg, 2,22 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0,05 mmoles), MeOH (3 ml) y DCM (1 ml). Se sella el vial y se irradia en un reactor de microondas a 120°C durante 20 min. Se diluye la mezcla reaccionante con H₂O y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10 % al 20 % de EtOAc), obteniéndose 250 mg (68%) del compuesto 358 en forma de aceite amarillo.

20 La conversión del 358 en el I-258 se lleva a cabo por transformación del 358 en un acetileno con el (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfonato de dietilo, hidroestannilación con AIBN y HSnBu₃, condensación con el vinil-estannano-5-amino-2-yodo-piridina, conversión de la amina en sulfonamida y eliminación del éter metílico, obteniéndose la piridona del modo descrito en los pasos 1-5 del ejemplo 42.

25 Ejemplo 98

(S)-2-amino-3-metil-butirato de 3-{3-tert-butil-5-[(E)-2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-5-fluor-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetilo (II-7)

30 paso 1 - Se agita a 65°C durante 4 h una suspensión del I-142 (193 mg, 0,410 mmoles), formaldehído del 37% (9 ml, 121 mmoles) y MeOH (9 ml). Se evapora el MeOH y se añade H₂O (50 ml). Se filtra el sólido blanco, se lava con agua y se seca con aire, obteniéndose 150 mg de del compuesto 340 en forma de polvo blanco, que contiene un 60% del derivado N-hidroxi-metilo y un 40% del material de partida sin reaccionar y que se emplea directamente sin más purificación.

35 paso 2 - A una solución del 340 (1,1 g, 1,538 mmoles) y TEA (0,043 ml, 0,308 mmoles) en DMF seca (4 ml) se le añade la Boc-L-valina NCA (0,449 g, 1,846 mmoles, CASRN 141468-55-5) en tolueno seco (6 ml) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con H₂O y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan dos veces con agua, después con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con 4% MeOH/DCM, obteniéndose 179 mg del (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-metil-butirato de 3-{3-tert-butil-5-[(E)-2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-5-fluor-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetilo (342) que se puede seguir purificando por recristalización en EtOAc/hexano.

40 paso 3 - A una solución del 342 (0,886 g, 1,266 mmoles) y DCM (10 ml) se le añade a t.amb. una solución de HCl/dioxano (1,899 ml, 7,60 mmoles, solución 4M) y se agita la solución resultante a t.amb. durante 3 h. Se vierte la solución resultante sobre DCM (150 ml), formándose un aceite gomoso. Se expone la mezcla a ultrasonidos, formándose un polvo blanco, que se filtra, se lava con DCM y se seca con aire. Se seca el sólido con alto vacío para eliminar las trazas de disolvente, obteniéndose 698 g del compuesto II-7 en forma de polvo blanco: EM (M+H) = 600.

45 Ejemplo 99

Succinato de mono-(3-{3-tert-butil-5-[(E)-2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-5-fluor-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetilo) (II-6)

50 A una suspensión del 340 (50 mg, 0,076 mmoles) en DCM (5 ml) se le añaden a t.amb. el anhídrido succínico (11,40 mg, 0,114 mmoles), DMAP (0,464 mg, 3,80 μmoles) y DIPEA (0,021 ml, 0,121 mmoles) y se agita la solución resultante durante 2 h. Se evapora el disolvente y se añade H₂O. Se filtra el sólido resultante, se lava con H₂O y se seca con aire, obteniéndose 20 mg del compuesto II-6, que contiene aprox. un 40% del I-142.

Ejemplo 100

fosfato de mono-(3-{3-tert-butil-5-[(E)-2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-5-fluor-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetilo) (II-8)

5 paso 1 - A una suspensión del 340 (0,62 g, 0,743 mmoles) en DCM (3 ml) se le añade a t.amb. el SOCl_2 recién destilado (0,271 ml, 3,72 mmoles) y se agita la solución resultante durante 1 h en atmósfera inerte. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con DCM, se lava con NaHCO_3 , se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose la N-(4-[(E)-2-[3-tert-butil-5-(1-clorometil-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]-fenil)-metanosulfonamida (344) que se emplea sin más purificación.

10 paso 2 - A una mezcla de fosfato de di-t-butilo recién preparado (1,8 g, 1,734 mmoles, CASRN 33494-81-4) y el 344 recién preparado (0,729 g, 3,47 mmoles) en MeCN seco (100 ml) se le añade el Ag_2O (0,402 g, 1,734 mmoles). Se forma una suspensión gris verdosa, que se agita durante una noche en atmósfera de argón en un matraz forrado con una lámina (queda un 18% del cloruro). Se filtra la suspensión gris a través de CELITE, se lava con MeCN y se concentra con vacío. A este residuo se le añade el MeOH (20 ml), se expone a ultrasonidos, se filtra y se lava el sólido con MeOH. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20 al 70% de EtOAc), obteniéndose 0,555 g de material que se somete a una nueva cromatografía en condiciones similares, obteniéndose 0,47 g del fosfato de di-tert-butilo y de 3-{3-tert-butil-5-[(E)-2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-5-fluor-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetilo (346) en forma de sólido ligeramente amarillo.

20 paso 3 - A una solución del 346 en DCM (10 ml) se le añade a t.amb. y en atmósfera de Ar el TFA (0,523 ml, 6,78 mmoles). Se agita la solución resultante durante 3 h. Se concentra la solución con vacío, se recoge el residuo dos veces en benceno y se concentra de nuevo, obteniéndose 0,346 g del compuesto II-8: EM (M+H) = 581.

Ejemplo 101

3-tert-butil-N-(3-metanosulfonilamino-fenil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida (I-259)

25 A una solución del 39 (0,040 g, 0,14 mmoles) en DMF (3 ml) se le añade la N-(3-aminofenil)metanosulfonamida (0,052 g, 0,28 mmoles), EDCI (0,038 g, 0,28 mmoles) y HOBt (0,053 g, 0,28 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante y se reparte entre EtOAc y H_2O (25 ml/25 ml). Se separa la fase acuosa y se lava dos veces con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera (25 ml), se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto en una placa de CCF preparativa de SiO_2 y se eluyen empleando EtOAc al 80% en hexano, obteniéndose 0,024 g (37%) del compuesto I-259.

Ejemplo 102

3-tert-butil-N-(4-metanosulfonilamino-ciclohexil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida (I-260)

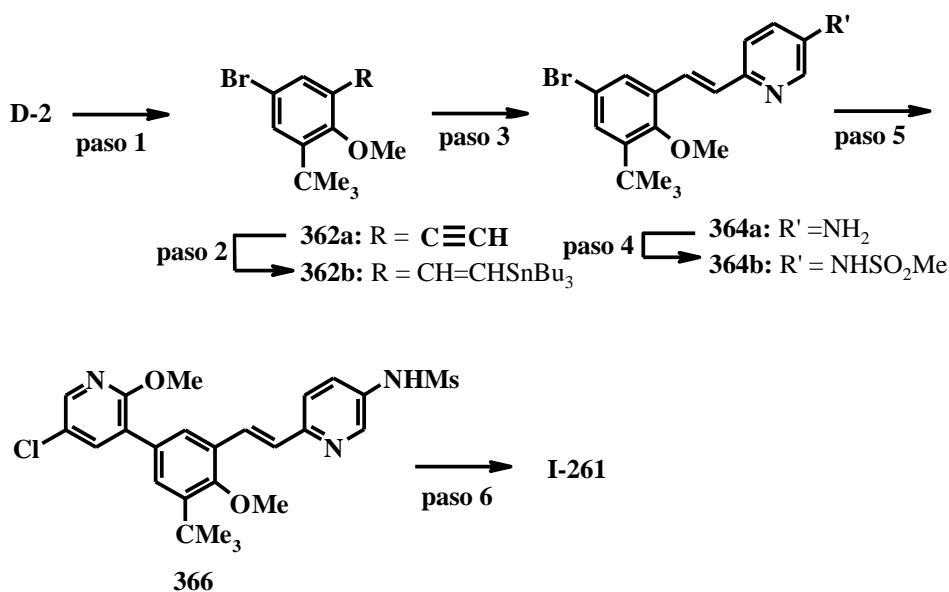
clorhidrato de la N-(4-amino-ciclohexil)-metanosulfonamida (360)

35 Al trans-1,4-diaminociclohexano (2,0 g, 17,5 mmoles) en DCM se le añade a 0°C (baño de hielo) el cloruro de metanosulfonilo (1,63 ml, 21,0 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a t.amb. durante 1 h, se forman un precipitado que se recoge en un filtro de tipo frita de vidrio, se enjuaga con DCM y se seca, obteniéndose el compuesto 2,56 g (64%) del compuesto 360.

40 A una solución del 39 (0,100 g, 0,35 mmoles) y el 360 (0,119 g, 0,52 mmoles) en DMF (6 ml) se le añaden el EDCI (0,094 g, 0,70 mmoles), HOBt (0,133 g, 0,70 mmoles) y DIPEA (0,09 ml, 0,53 mmoles). Se efectúa la reacción del modo descrito en el ejemplo 101. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con MeOH al 2 % en DCM y el material resultante se sigue purificando por HPLC en una columna C-8 eluyendo con un gradiente de MeCN/ H_2O que contiene un 0,1% de HCO_2H (del 20 al 98% de MeCN), obteniéndose 0,010 g (6%) del compuesto I-260.

Ejemplo 103

N-(6-[(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]fenil)metanosulfonamida (I-261)



El 364a puede obtenerse a partir del D-2 tratando el aldehído con 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo para formar el compuesto acetileno (362a, véase el paso 3 del ejemplo 9), hidroestannilando el acetileno y realizando una condensación cruzada catalizada con paladio del compuesto vinilo-estaño 362b y con la 5-amino 2-yodo-piridina (véase pasos 2 y 3 del ejemplo 42).

paso 1 - A una solución del 364a (0,50 g, 1,38 mmoles) en piridina (7 ml) se le añade a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (0,19 g, 1,66 mmoles). Se continúa la agitación a 0°C durante 2 h y después a t.amb. durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc, se lava sucesivamente con una solución acuosa de sulfato cúprico y HCl 2N, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,55 g (91%) del compuesto 364b en forma de sólido blanco.

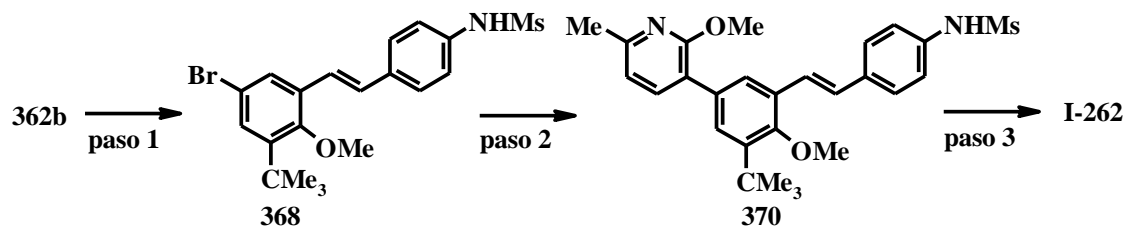
paso 2 - En un reactor de microondas se irradia a 115°C durante 45 min una mezcla del 364b (0,10 g, 0,23 mmoles), ácido 5-cloro-2-metoxi-3-piridinaborónico (0,051 g, 0,27 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,026 g, 0,023 mmoles) y Na₂CO₃ (0,072 g, 0,68 mmoles) en DCM-MeOH (3:1, 4 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto así obtenido por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,072 g (63%) del 366 en forma de sólido amarillo.

paso 3 - Se trata una solución del 366 (0,072 g, 0,14 mmoles) en HOAc (1 ml) con HBr del 48 % (0,081 ml) y se calienta en un tubo sellado a 70°C durante 15 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con EtOAc y se lava sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo en bruto por trituración (DCM/hexano), obteniéndose 0,052 g (73%) del compuesto I-261 en forma de sólido blanco.

Se obtiene la N-(6-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-piridin-3-il)metanosulfonamida (I-262) de modo similar excepto que en el paso 2 se reemplaza el ácido 5-cloro-2-metoxi-3-piridinaborónico por el ácido 2-metoxi-5-metil-piridin-3-il-borónico.

Ejemplo 104

N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil]vinil)fenil)metanosulfonamida (I-262)



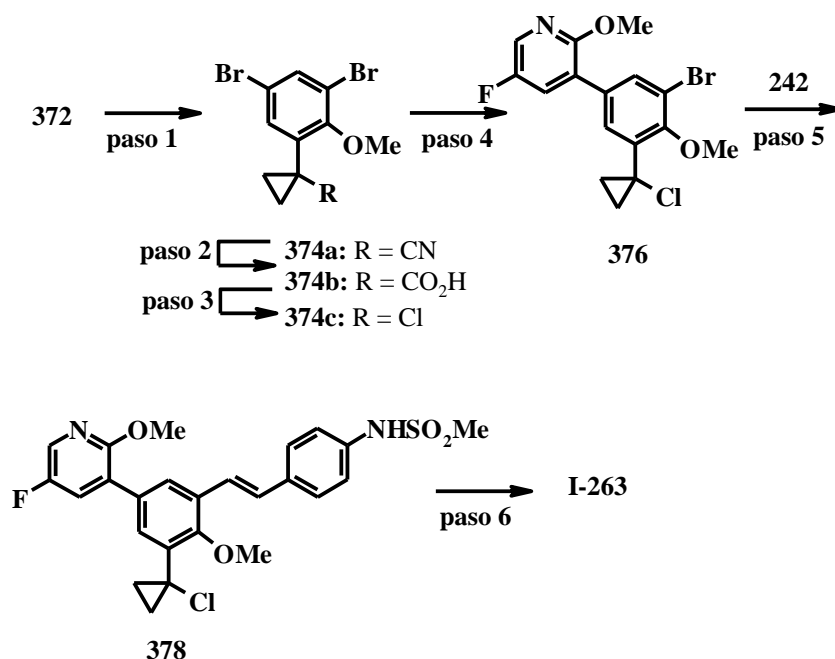
El compuesto 368 puede obtenerse a partir del 362b por una condensación cruzada catalizada con paladio (paso 1) del vinil-estaño 362b con la N-(4-yodofenil)metanosulfonamida (CASRN 102294-59-7) con arreglo al paso 3 del ejemplo 42.

paso 2: En un reactor de microondas se irradia a 115⁰C durante 60 min una mezcla de 368 (0,19 g, 0,42 mmoles), ácido 2-metoxi-6-metil-3-piridinaborónico (0,085 g, 0,51 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,049 g, 0,042 mmoles) y Na₂CO₃ (0,135 g, 1,3 mmoles) en DCM-MeOH (3:1, 4 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,092 g (45%) del compuesto 370 en forma de aceite incoloro.

paso 3: La desmetilación del éter se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 103. Se purifica el residuo en bruto por trituración con DCM y después con H₂O, obteniéndose 0,024 g del compuesto I-262 en forma de sólido blanco.

Ejemplo 105

10 N-(4-((E)-2-[3-(1-clorociclopropil)-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxifenil]vinil]-fenil)metanosulfonamida (I-263)



paso 1 - A una solución del 2,4-dibromo-6-cianometilanol (372, 5,0 g, 16 mmoles; CASRN 75098-07-6) en DMF (80 ml) se le añade hidruro sódico (2,0 g, 49 mmoles, al 60% en aceite mineral) y se agita la mezcla resultante a t.amb. hasta que cesa el burbujeo. A la mezcla reaccionante se le añade lentamente el 1,2-dibromoetano (3,5 g, 18 mmoles) y se continúa la agitación durante 1 h. Se añade H₂O y se extrae la mezcla con Et₂O. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 4,6 g (85%) del compuesto 374a en forma de sólido ligeramente amarillo.

paso 2 - A una suspensión del 374a (4,6 g, 14 mmoles) en EtOH (50 ml) se le añade una solución acuosa de NaOH (al 25%, 22 ml, 140 mmoles). Se agita la mezcla resultante y se calienta a reflujo durante 16 h. Se elimina el EtOH a presión reducida y se le añade a 0°C el HCl acuoso concentrado para acidificar la solución. Se recupera el precipitado por filtración y se lava con hexano, obteniéndose 4,7 g (98%) del compuesto 374b.

paso 3 - A una suspensión del 374b en benceno (150 ml) se le añade LiCl (1,4 g, 34 mmoles) y se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 min. Se añade el Pb(OAc)₄ (15 g, 34 mmoles), se hace burbujear de nuevo nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 min y se calienta a reflujo durante 4 d en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla a t.amb., se filtra y se lavan los sólidos con EtOAc. Se añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se filtra la mezcla de nuevo y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 2,0 g (17%) del compuesto 374c.

paso 4 - La condensación cruzada, catalizada con paladio, del 372c con el 107 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 38. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose el compuesto 376 en forma de aceite incoloro.

paso 5 - En un reactor de microondas se irradia a 120⁰C durante 60 min una mezcla del 376 (0,15 g, 0,39 mmoles), el 242 (0,19 g, 0,59 mmoles, ver ejemplo 46), Pd(PPh₃)₄ (0,045 g, 0,039 mmoles) y Na₂CO₃ (0,12 g, 1,2 mmoles) en

DCM-MeOH-tolueno (1:2:1, 4 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,13 g (64%) del compuesto 378 en forma de aceite amarillo.

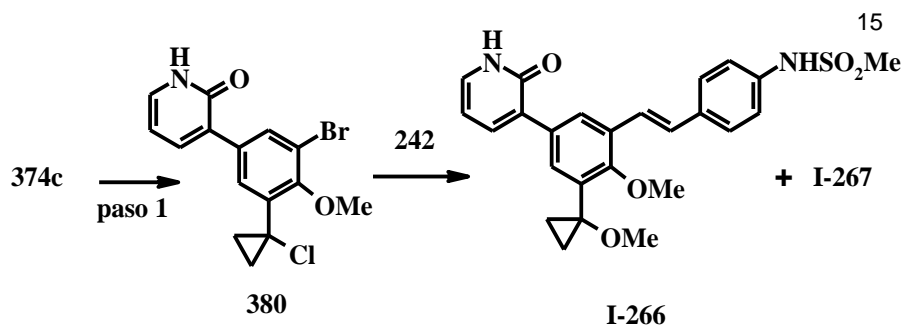
5 paso 6 - La desmetilación del éter se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 103. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH/NH₄OH y después por recristalización en DCM/hexano, obteniéndose 0,057 g (45%) del compuesto I-263 en forma de sólido blanco.

Se obtienen el I-264 y el I-265 de modo similar, excepto que en el paso 6 se reemplaza el 107 por el ácido 5-cloro-2-metoxi-3-piridinaborónico y el ácido 2-metoxi-6-metil-piridin-3-il-borónico, respectivamente.

10 Se obtienen la N-(4-((E)-2-[3-(1-cloro-ciclopropil)-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-273) y la N-(4-((E)-2-[3-(1-cloro-ciclopropil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-274) de modo similar a partir del 1-(3,5-dibromo-fenil)-ciclopropanocarbonitrilo empleando el 107 y el 112 para introducir el anillo piridona.

Ejemplo 106

N-(4-((E)-2-[3-(1-metoxiciclopropil)-5-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-metoxifenil]vinil)-fenil)metanosulfonamida (I-266)



20 paso 1 - En un reactor de microondas se irradia a 115^oC durante 40 min una mezcla del 374c (0,20 g, 0,59 mmoles), el 112 (0,082 g, 0,59 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,068 g, 0,059 mmoles) y Na₂CO₃ (0,19 g, 1,8 mmoles) en DCM-MeOH (3:1, 4 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,14 g (67%) del compuesto 380.

25 paso 2 - En un reactor de microondas se irradia a 120^oC durante 60 min una mezcla del 380 (0,14 g, 0,39 mmoles), el 242 (0,19 g, 0,59 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,045 g, 0,039 mmoles) y Na₂CO₃ (0,12 g, 1,2 mmoles) en DCM-MeOH-tolueno (1:2:1, 4 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ (DCM/MeOH/NH₄OH) y después por HPLC preparativa, obteniéndose los compuestos I-266 y I-267.

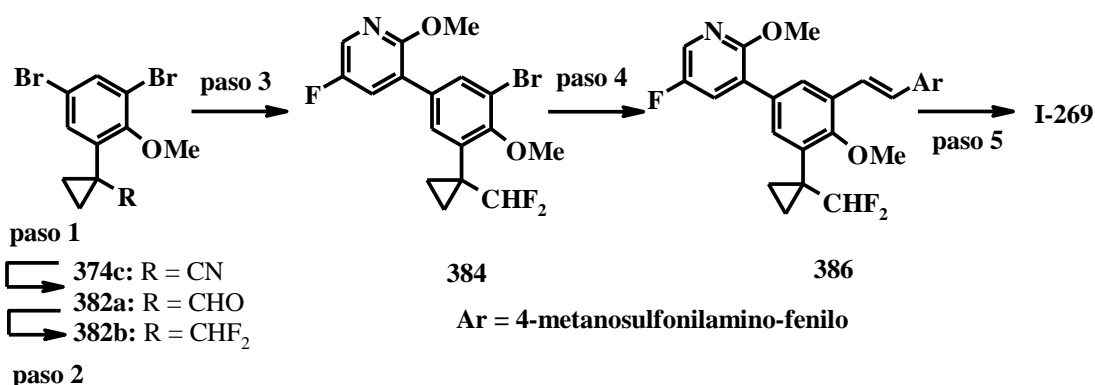
Ejemplo 107

N-(4-((E)-2-[3-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-268)

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado por condensación cruzada, catalizada con paladio, del 374a con el 112 con arreglo al procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 1 y posterior condensación cruzada del producto con el 242 con arreglo al procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 206.

Ejemplo 108

35 N-(4-((E)-2-[3-(1-difluormetil-ciclopropil)-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-269)



paso 1 - A una solución del 374c (2,0 g, 6,1 mmoles) en DCM (60 ml) enfriada a -78^oC se le añade el DIBAL (9,1 ml, 9,1 mmoles, solución 1,0 M en tolueno). Se agita la mezcla resultante a -78^oC durante 2 h y se trata con una solución acuosa de tartrato sódico-potásico. Se calienta la mezcla resultante a t.amb. y se agita durante 16 h. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 1,94 g (95%) del compuesto 382a.

paso 2 - A una solución del 382a (0,97 g, 2,9 mmoles) en DCM (14 ml) se le añade a t.amb. el trifluoruro de di-etilamino-azufre (1,1 g, 8,7 mmoles) y se agita la mezcla resultante durante 16 h. Se añade DCM y se lava la mezcla sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,90 g (87%) del compuesto 382b.

paso 3 - La condensación cruzada del 382b con el 107 se lleva a cabo del modo descrito en el paso 4 del ejemplo 38. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,19 g (67%) del compuesto 384.

paso 4 - La condensación cruzada del 384 con el 242 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 46. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose el compuesto I-386.

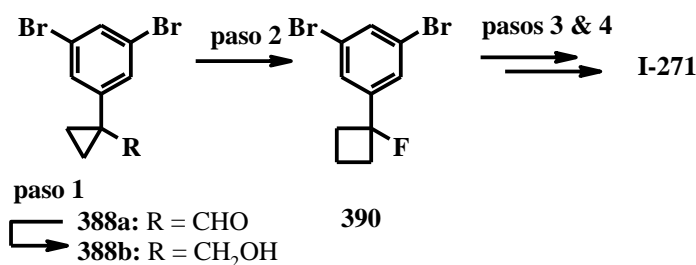
paso 5 - La eliminación del éter metílico se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1. Se purifica el producto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH/NH₄OH, obteniéndose el compuesto I-269 en forma de sólido blanco.

Se obtiene el I-270 de modo similar, excepto que en el paso 3 se reemplaza el 107 por el 37.

Se obtiene la N-(4-((E)-2-[3-(1-difluorometil-ciclopropil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida I-275 de modo similar, excepto que se reemplaza el 382a por el 1-(3,5-dibromo-fenil)-ciclopropanocarbaldéhid. La condensación cruzada del 1,3-dibromo-5-(1-difluorometil-ciclopropil)-benceno en el paso 3 se lleva a cabo con el 112 respectivamente.

Ejemplo 109

N-(4-((E)-2-[3-(1-fluor-ciclobutil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-271)



paso 1 - A una solución del 388a (1,7 g, 5,5 mmoles, obtenido por reducción del 374a) en MeOH (25 ml) enfriada a 0^oC se le añade el NaBH₄ (0,84 g, 22 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 0^oC durante 1 h, después se le añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se elimina el MeOH a presión reducida y se reparte la mezcla resultante

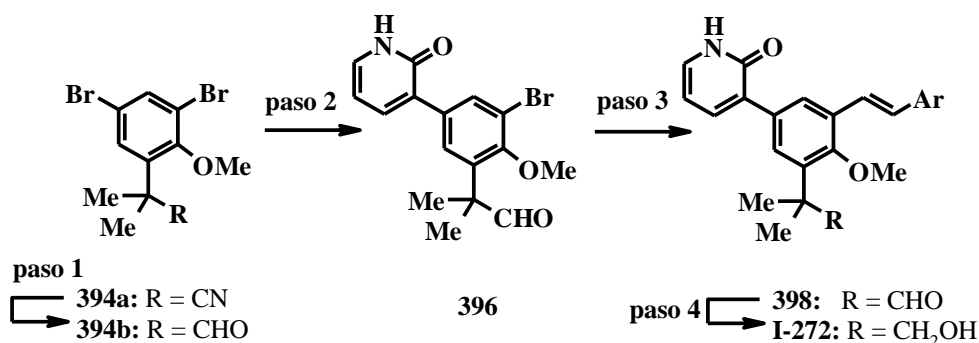
entre H₂O y EtOAc. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,61 g (36%) del compuesto 388b.

- 5 paso 2 - A una solución del 388b (0,61 g, 2,0 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade por goteo a -78^oC el trifluoruro de dietilamino-azufre (0,49 g, 3,0 mmoles) y se agita la mezcla resultante durante 4 h. Se añade agua y se diluye la mezcla con DCM. Se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con hexano, obteniéndose 0,45 g (73%) del compuesto 390 en forma de aceite incoloro.

- 10 La condensación cruzada, catalizada con paladio, del 390 con el 112 (paso 3) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 1, obteniéndose la 3-[3-bromo-5-(1-fluorciclobutil)fenil]-1H-piridin-2-ona (392) en forma de aceite. La condensación cruzada, catalizada con paladio, del 392 con el 242 (paso 4) se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 3 del ejemplo 46, obteniéndose I-271, que se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH/NH₄OH.

Ejemplo 110

- 15 N-(4-((E)-2-[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida (I-272)



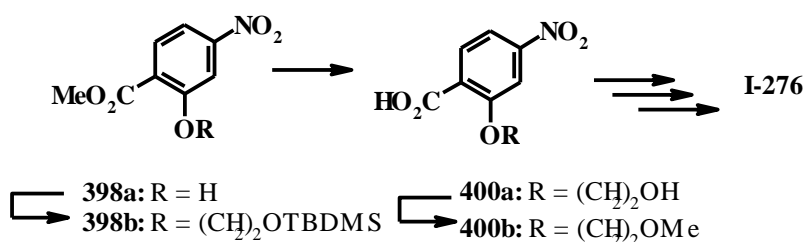
- 20 paso 1 - A una solución del 394a (1,4 g, 4,6 mmoles; véase WO 2009/3999) en DCM (40 ml) enfriada a -78^oC se le añade una solución del DIBAL (5,6 ml, 5,6 mmoles, solución 1,0 M en tolueno). Se agita la mezcla resultante a -78^oC durante 2 h y después se le añade HCl acuoso 2 N. Se extrae la mezcla reaccionante con DCM y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 1,2 g (85%) del compuesto 394b en forma de aceite incoloro, que solidifica en reposo.

- 25 paso 2 - La condensación cruzada, catalizada con paladio, del 394b con el 112 se lleva a cabo con arreglo al procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 1. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con DCM/MeOH/NH₄OH, obteniéndose el compuesto 396.

- 30 paso 3: En un reactor de microondas se irradia a 115^oC durante 40 min una mezcla del 396 (0,53 g, 1,7 mmoles), el 242 (0,54 g, 1,7 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,19 g, 0,17 mmoles) y Na₂CO₃ (0,53 g, 5,1 mmoles) en DCM-MeOH (3:1, 10 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado. Se somete el residuo en bruto a una cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose la N-(4-((E)-2-[3-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)fenil]vinil}fenil)metanosulfonamida impura, que se disuelve inmediatamente en MeOH (5 ml) y se trata con NaBH₄ (0,25 g, 6,6 mmoles). Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 1 h, se elimina el MeOH a presión reducida y se disuelve el residuo en DCM. Se lava la solución de DCM sucesivamente con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano/NH₄OH, obteniéndose la N-(4-((E)-2-[3-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)-5-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil]vinil}fenil)-metanosulfonamida (0,067 g).

Ejemplo 111

N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metasulfonilamino-2-(2-metoxi-etoxi)-benzamida (I-276)



5 paso 1 - A una solución del 398a (0,65 g, 3,3 mmoles) en DMF (15 ml) se le añade el K_2CO_3 (0,68 g, 4,9 mmoles) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 30 min. Se añade una solución del (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (1,2 g, 4,9 mmoles, CASRN 86864-60-0) en DMF (3 ml) a la suspensión roja y densa y se agita la mezcla resultante a 100°C durante 15 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t. amb., se diluye con H_2O y se extrae con Et_2O . Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc /hexano, obteniéndose 0,92 g (78%) del compuesto 398b en forma de sólido amarillo.

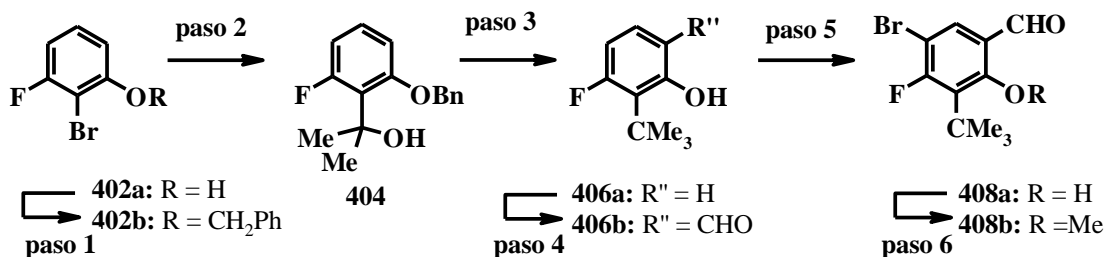
10 paso 2 - A una solución del 398b (0,50 g, 1,4 mmoles) en THF/MeOH (5:1, 6 ml) se le añade una solución acuosa 2,5 N de NaOH (1,1 ml) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 1 h. Se acidifica la mezcla reaccionante por adición de HCl acuoso 2 N. Se añade tierra de diatomeas y se filtra la mezcla a través de la tierra de diatomeas. Se seca el líquido filtrado (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto 400a.

15 paso 3 - A una solución del 400a (0,50 g, 2,2 mmoles) en DMF (5 ml) se le añade a 0°C el hidruro sódico (0,88 g, 22 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral) y se agita la mezcla resultante a 0°C durante 30 min. A esta mezcla se le añade yodometano (1,6 g, 11 mmoles), después DMF (5 ml) y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 60 h. A esta mezcla se le añade HCl acuoso 2 N y se extrae la solución resultante con Et_2O . Se concentran los extractos orgánicos con vacío y se disuelve el residuo en una solución acuosa 2,5 N de NaOH. Se lava la fase acuosa con Et_2O y se acidifica con HCl acuoso 2 N. Se recupera el precipitado por filtración y se seca en una estufa conectada al vacío, obteniéndose 0,38 g (72%) del compuesto 400b.

20 Se convierte el ácido en el correspondiente cloruro de ácido y se condensa con el 100 del modo descrito en el paso 3 del ejemplo 12. La reducción del sustituyente nitro, la condensación de la correspondiente amina con el cloruro de mesilo y la eliminación del éter metílico se llevan a cabo con arreglo a los procedimientos de los pasos de 4 a 6 del ejemplo 12, obteniéndose el compuesto I-276.

Ejemplo 112

25 N-(4-{2-[3-tert-butil-4-fluor-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida (I-287)



30 paso 1 - A una solución del 402a (4,0 g, 21 mmoles) en acetona (100 ml) se le añaden el bromuro de bencilo (5,0 g, 29 mmoles) y K_2CO_3 (7,2 g, 52 mmoles) y se agita la mezcla resultante a reflujo durante 15 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se elimina la acetona con vacío. Se reparte el residuo entre H_2O y EtOAc , se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc /hexano, obteniéndose 5,8 g (98%) del compuesto 402b en forma de aceite ligeramente amarillo.

35 paso 2 - A una solución del 402b (5,9 g, 20 mmoles) en THF (24 ml) se le añade por goteo a -76°C el n-butil-litio (9,5 ml, 24 mmoles, solución 2,5 M en hexano). Se agita la mezcla resultante a -76°C durante 1 h y se le añade por goteo la acetona (1,5 g, 26 mmoles). Se continúa la agitación a -76°C durante 15 min, se calienta a t.amb. y se agita durante 1 h más. Se enfría la mezcla a 0°C y se trata con H_2O . Se extrae la mezcla con EtOAc , se lava sucesivamente con H_2O y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc /hexano, obteniéndose 3,7 g (72%) del compuesto 404 en forma de aceite ligeramente amarillo.

paso 3 - A una solución del 404 (3,7 g, 14 mmoles) en DCM (3 ml) se le añade por goteo a -76°C el TiCl_4 (5,4 g, 29 mmoles). Se agita la mezcla resultante a -76°C durante 1,5 h y se le añade por goteo el Me_2Zn (57 ml, 57 mmoles, solución 1,0 M en heptano). Se calienta la mezcla resultante a t.amb., se agita durante 3,5 h más, se vierte sobre una mezcla de hielo/agua y se agita durante 30 min. Se extrae la mezcla con DCM, se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,57 g (20%) del compuesto 406a en forma de aceite amarillo.

paso 4 - A una solución del 406a (0,40 g, 2,0 mmoles) en MeCN (5 ml) se le añaden el paraformaldehído (0,41 g, 14 mmoles), MgCl_2 (0,29 g, 3,0 mmoles) y TEA (0,77 g, 7,6 mmoles). Se agita la suspensión resultante y se calienta a reflujo durante 15 h. Se enfría la mezcla a t.amb., se reparte entre HCl acuoso 1 M y DCM, se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,27 g (62%) del compuesto 406b en forma de aceite amarillo.

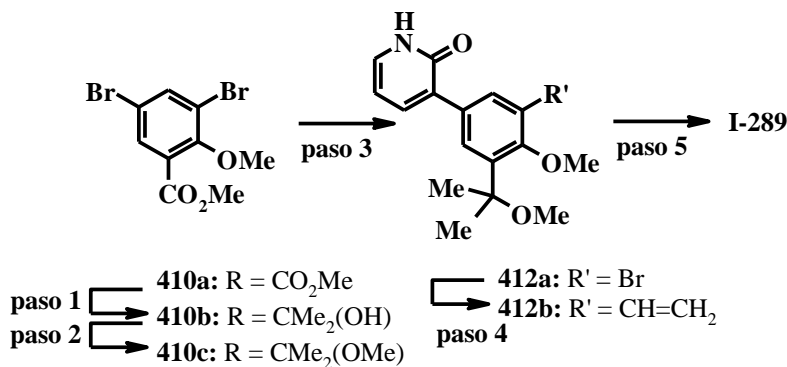
paso 5 - A una solución del 406b (0,27 g, 1,2 mmoles) en DCM/MeOH (3:2, 13 ml) se le añade el tribromuro de tetra-butilamonio (0,63 g, 1,3 mmoles). Se agita la solución anaranjada resultante a t.amb. durante 3,5 h y se eliminan los disolventes con vacío. Se reparte la mezcla entre EtOAc y H_2O , se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,12 g (35%) del compuesto 408a en forma de sólido marrón.

paso 6 - A una solución del 408a (0,12 g, 0,43 mmoles) en DMF (2 ml) se le añaden K_2CO_3 (0,15 g, 1,1 mmoles) e yodometano (0,091 g, 0,64 mmoles). Se agita la solución resultante de color ligeramente marrón a 60°C durante 2 h se enfría a t.amb. Se reparte la mezcla entre Et_2O y H_2O , se lava la fase orgánica sucesivamente con H_2O y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 0,12 g (95%) del compuesto 408b.

La conversión del 408b en el I-287 realizando una condensación de Wadsworth-Emmons del 4-nitrobencilfosfato de dietilo se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 2 del ejemplo 32. La condensación cruzada con el 37 se lleva a cabo del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 1. La reducción del grupo nitro, la introducción de la sulfonamida y la eliminación del éter metílico se llevan a cabo del modo descrito en los pasos 2-4 del ejemplo 6, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

Ejemplo 113

N-(4-((E)-2-[2-metoxi-3-(1-metoxi-1-metil-etil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-289)



paso 1 - A una solución del 410a (1,5 g, 4,6 mmoles, CASRN 15790-59-7) en THF (25 ml) enfriada a 0°C se le añade por goteo el MeMgBr (4,8 ml, 14,4 mmoles, 3,0 M en Et_2O). Se agita la mezcla resultante durante 1 h, se trata con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica sucesivamente con H_2O y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 1,5 g (96%) del compuesto 410b en forma de aceite amarillo.

paso 2 - A una solución del 410b (1,2 g, 3,6 mmoles) en THF (30 ml) enfriada a 0°C se le añade hidruro sódico (0,18 g, 4,4 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 40 min y se le añade yodometano (0,62 g, 4,4 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 60 h. Se añaden más hidruro sódico (0,087 g, 2,2 mmoles) e yodometano (0,31 g, 2,2 mmoles) y se agita la mezcla a 60°C durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se reparte entre EtOAc y H_2O . Se lava el extracto orgánico sucesivamente con H_2O y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,55 g (45%) del compuesto 410c en forma de aceite ligeramente amarillo.

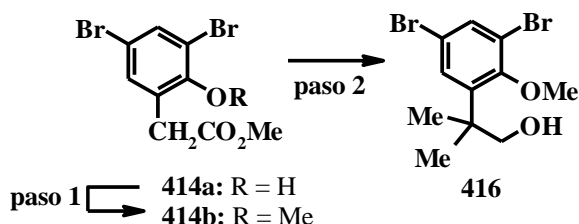
paso 3 - En un reactor de microondas se irradia a 115^oC durante 30 min una mezcla del 410c (0,42 g, 1,2 mmoles), el 112 (0,16 g, 1,2 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,14 g, 0,12 mmoles) y Na₂CO₃ (0,38 g, 3,6 mmoles) en DCM-MeOH (3:1, 12 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se reparte entre DCM y H₂O. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,31 g (74%) del compuesto 412a en forma de sólido ligeramente amarillo.

paso 4: En un reactor de microondas se irradia a 115^oC durante 50 min una mezcla del 412a (0,11 g, 0,31 mmoles), viniltrifluorborato potásico (0,16 g, 1,2 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,036 g, 0,031 mmoles) y Na₂CO₃ (0,099 g, 0,93 mmoles) en DCM-MeOH (3:1, 4 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se reparte entre EtOAc y H₂O. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,063 g (61%) del compuesto 412b en forma de aceite amarillo.

paso 5 - En un tubo sellado se calienta a 120^oC durante 15 h una mezcla del 412b (0,063 g, 0,21 mmoles), el 303 (0,069 g, 0,23 mmoles), trans-diclorobis(tri-orto-tolilfosfina)paladio (II) (0,008 g, 0,010 mmoles), TEA (0,043 g, 0,42 mmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (0,014 g, 0,043 mmoles). Se enfría la mezcla reaccionante, se reparte entre DCM y un tampón acetato acuoso (pH 4,6). Se seca el extracto orgánico (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH/DCM, obteniéndose 0,010 g (10%) del compuesto I-289 en forma de polvo marrón.

Ejemplo 114

N-(4-((E)-2-[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metano-sulfonamida (I-288)

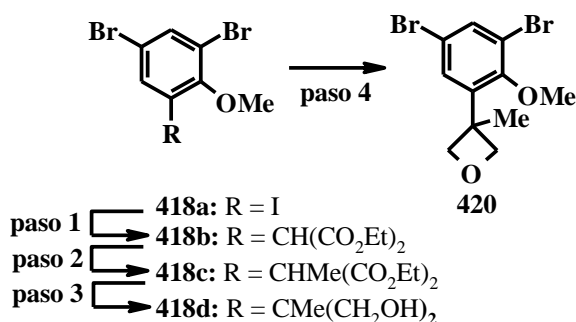


paso 1 - A una solución del 414a (0,65 g, 2,0 mmoles, CASRN 21891-69-0) en DMF (7 ml) enfriada a 0^oC se le añade el hidruro sódico (0,27 g, 6,8 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral). Se agita la mezcla resultante durante 15 min, se le añade yodometano (1,1 g, 8,0 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h y después a 50^oC durante 1 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre Et₂O y H₂O. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose el compuesto 414b en forma de aceite amarillo pálido.

paso 2 - A una solución del 414b (0,59 g, 1,6 mmoles) en THF (8 ml) enfriada a 0^oC se le añade por goteo el LiAlH₄ (1,7 ml, 1,7 mmoles, solución 1 M en THF). Se agita la mezcla reaccionante a 0^oC durante 90 min, se le añade una solución acuosa saturada de tartrato sódico-potásico y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 2 h. Se extrae la mezcla con EtOAc, se lava el extracto orgánico sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,21 g (39%) del compuesto 416 en forma de aceite incoloro. La conversión del 416 en el compuesto epigrafiado se lleva a cabo del modo descrito en los pasos de 3 a 5 del ejemplo 113.

Ejemplo 115

N-(4-((E)-2-[2-metoxi-3-(3-metil-oxetan-3-il)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-290)



paso 1 - Se agita a 70°C durante 15 h una mezcla del 418a (5,4 g, 14 mmoles; CASRN 861792-38-3), malonato de dietilo (4,0 g, 25 mmoles), CuI (0,13 g, 0,69 mmoles), 2-fenilfenol (0,24 g, 1,4 mmoles) y carbonato de cesio (6,8 g, 21 mmoles) en THF (14 ml). Se enfría la mezcla resultante a t.amb. y se reparte entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 41 g (55%) del compuesto 418b en forma de aceite amarillo pálido.

paso 2 - A una suspensión de hidruro sódico (0,86 g, 22 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral) en THF (50 ml) enfriada a 0°C se le añade por goteo una solución del 418b (4,1 g, 7,7 mmoles) en THF (10 ml). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 20 min, se le añade por goteo el yodometano (3,6 g, 26 mmoles), se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 48 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre Et₂O y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 2,9 g (84%) del compuesto 418c en forma de aceite amarillo pálido.

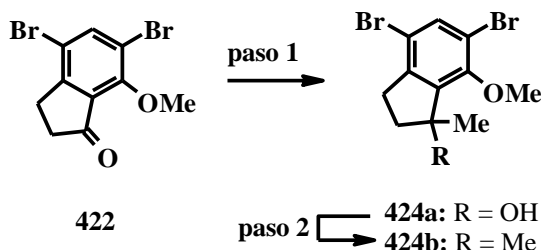
paso 3 - A una solución del 418c (1,9 g, 4,4 mmoles) en THF (9 ml) enfriada a 0°C se le añade por goteo el LiAlH₄ (5,3 ml, 5,3 mmoles, solución 1,0M en THF). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, se le añade una solución acuosa saturada de tartrato sódico-potásico y se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 2 h. Se extrae la mezcla con EtOAc, se lava el extracto orgánico sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,68 g (44%) del compuesto 418d en forma de aceite amarillo pálido.

paso 4 - En un tubo se depositan el 418d (0,67 g, 1,9 mmoles) y PPh₃ (1,0 g, 3,8 mmoles), se burbujea argón a través de ellos y se sella el tubo. Con una jeringuilla se añade una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,77 g, 3,8 mmoles) en tolueno (10 ml) y en un reactor de microondas se irradia a 140°C durante 30 min la mezcla resultante. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,26 g (41%) del compuesto 420 en forma de aceite incoloro.

La conversión del 420 en el I-290 se lleva a cabo del modo descrito en los pasos de 3 a 5 del ejemplo 113. Se obtiene el I-291 se obtiene de modo similar, excepto que en el paso correspondiente al paso 3 del ejemplo 113 se reemplaza el 112 por el ácido 5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il-borónico.

30 Ejemplo 116

N-(4-((E)-2-[4-metoxi-3,3-dimetil-7-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-indan-5-il]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (II-5)



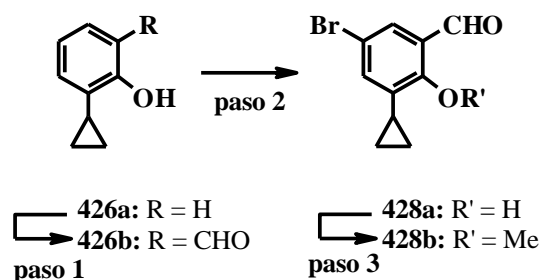
paso 1 - A una solución del 422 (1,5 g, 4,7 mmoles; CASRN 125714-97-8) en THF (25 ml) enfriada a 0°C se le añade por goteo el MeMgBr (3,2 ml, 9,6 mmoles, solución 3M en Et₂O). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 4 h y después a t.amb. durante 15 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,47 g (30%) del compuesto 424a en forma de aceite amarillo.

- 5 paso 2 - A una solución del 424a (0,45 g, 1,3 mmoles) en DCM (5 ml) enfriada a -76°C se le añade por goteo el cloruro de titanio (IV) (0,50 g, 2,7 mmoles). Se agita la mezcla resultante a -76°C durante 1,5 h y se le añade por goteo el ZnMe_2 (5,3 ml, 5,3 mmoles, solución 1,0 M en heptano). Se calienta la mezcla resultante a t.amb., se agita durante 3,5 h más, se vierte sobre una mezcla de H_2O -hielo y se agita durante 20 min. Se extrae la mezcla con DCM, se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano, obteniéndose 0,36 g (81%) del compuesto 424b en forma de aceite incoloro.

La conversión del 424b en el II-50 se lleva a cabo del modo descrito en los pasos de 3 a 5 del ejemplo 113.

Ejemplo 117

- 10 N-(4-((E)-2-[5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-ciclopropil-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (I-292)



- 15 paso 1 - A una solución del 426a (0,44 g, 3,3 mmoles) en MeCN (7 ml) se le añaden el paraformaldehído (0,66 g, 22 mmoles), MgCl_2 (0,47 g, 4,9 mmoles) y TEA (1,2 g, 12 mmoles). Se agita la suspensión resultante y se calienta a reflujo durante 7 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se reparte entre HCl acuoso 1 M y DCM. Se seca el extracto orgánico (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,27 g (62%) del compuesto 426b en forma de aceite ligeramente amarillo.

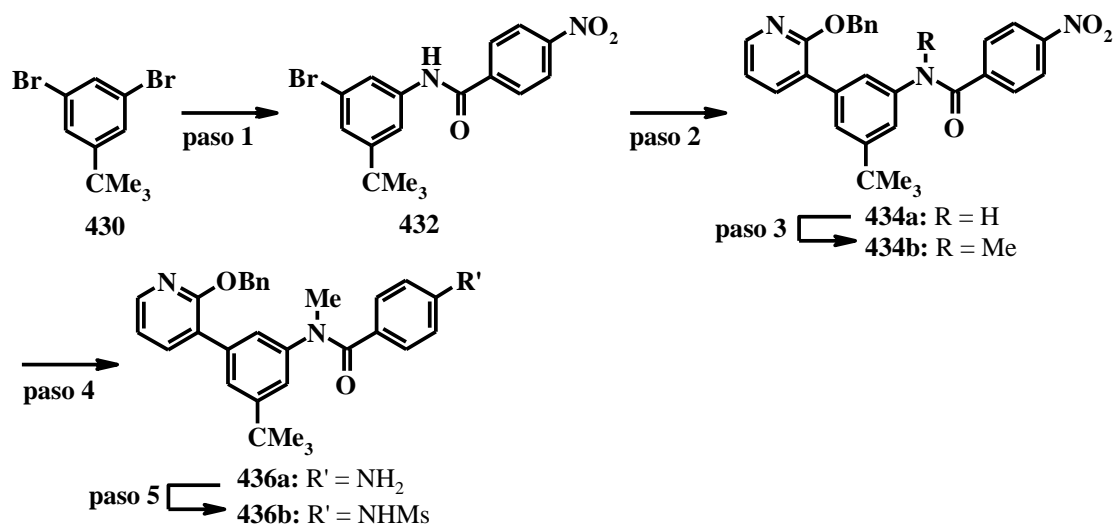
- 20 paso 2 - A una solución del 426b (0,39 g, 2,4 mmoles) en DCM/MeOH (3:2, 25 ml) se le añade el tribromuro de tetrabutilamonio (1,2 g, 2,5 mmoles). Se agita la solución anaranjada resultante a t.amb. durante 1,5 h y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se reparte el residuo entre DCM y H_2O , se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,58 g (95%) del compuesto 428a en forma de sólido amarillo.

- 25 paso 3 - A una solución del 428a (0,58 g, 2,3 mmoles) en DMF (6 ml) se le añaden K_2CO_3 (0,83 g, 6,0 mmoles) e yodometano (0,44 g, 3,1 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente marrón resultante a 60°C durante 2 h y se enfría a t. amb. Se reparte la mezcla entre Et_2O y H_2O . Se lava el extracto orgánico sucesivamente con H_2O y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 0,60 g (98%) del compuesto 428b en forma de aceite amarillo.

- 30 La conversión del 428a en el I-292 realizando una condensación de Wadsworth-Emmons del 4-nitrobenzilfosfato de dietilo se lleva a cabo con arreglo al procedimiento del paso 2 del ejemplo 32. La condensación cruzada con el ácido 5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il-borónico se lleva a cabo del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 1. La reducción del grupo nitro, la introducción de la sulfonamida y la eliminación del éter metílico se llevan a cabo del modo descrito en los pasos 2-4 del ejemplo 6, obteniéndose el compuesto epigrafiado.

Ejemplo 118

- 35 N-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-N-metil-benzamida (I-293)



5 paso 1 - En un tubo se depositan el 430 (1,2 g, 4,1 mmoles), 4-nitrobenzamida (0,72 g, 4,3 mmoles), K₂CO₃ (1,15 g, 8,3 mmoles), trans-1,2-diaminociclohexano (0,052 g, 0,45 mmoles), CuI (0,078 g, 0,41 mmoles) y dioxano (1 ml), se hace burbujear argón a través del contenido, se sella el tubo, se agita la mezcla y se calienta a 110°C durante 60 h. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre H₂O y EtOAc. Se lava la fase orgánica sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,40 g (26%) del compuesto 432 en forma de sólido amarillo.

10 paso 2 - Se irradia en un reactor de microondas a 115°C durante 30 min una mezcla del 432 (0,20 g, 0,53 mmoles), el 141 (0,16 g, 0,69 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,061 g, 0,053 mmoles) y Na₂CO₃ (0,17 g, 1,6 mmoles) en DCM-MeOH (3:1, 8 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se concentra y se reparte entre EtOAc y H₂O. Se lava la fase orgánica sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 0,21 g (83%) del compuesto 434a en forma de sólido amarillo.

15 paso 3 - A una solución del 434a (0,11 g, 0,22 mmoles) en THF (2,5 ml) se le añade hidruro sódico (0,013 g, 0,32 mmoles, dispersión al 60 % en aceite mineral). Se agita la mezcla resultante durante 15 min, se le añade yodometano (0,062 g, 0,44 mmoles) y se continúa la agitación durante 15 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y H₂O. Se lava la fase orgánica sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,10 g (92%) del compuesto 434b en forma de aceite amarillo.

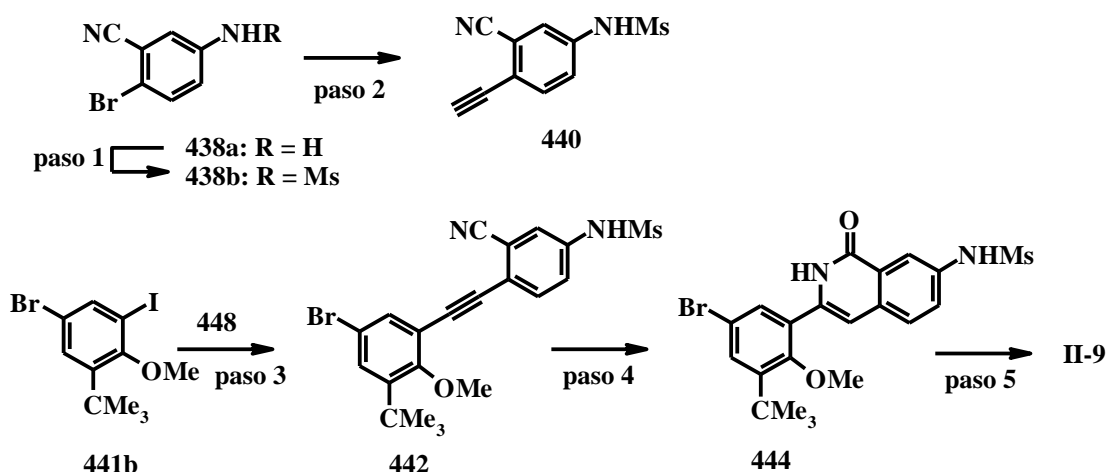
20 paso 4 - A una suspensión del 434b (0,096 g, 0,19 mmoles) en MeOH/H₂O (1:1, 2 ml) se le añaden NH₄Cl (0,10 g, 1,9 mmoles) y polvo de hierro (0,052 g, 0,93 mmoles) y se agita la mezcla resultante a reflujo durante 15 h. Se filtra la mezcla a través de un filtro de microfibras de vidrio y se enjuagan los sólidos con MeOH, EtOAc y DCM. Se concentra el líquido filtrado y se reparte el residuo entre DCM y H₂O. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,085 g (94%) del compuesto 436a en forma de aceite amarillo.

25 paso 5: A una solución del 436a (0,081 g, 0,17 mmoles) en piridina (1 ml) enfriada a 0°C se le añade el cloruro de metanosulfonilo (0,024 g, 0,21 mmoles). Se continúa la agitación a 0°C durante 15 min y después a t.amb. durante 3 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa de CuSO₄ y EtOAc. Se lava la fase orgánica sucesivamente con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con EtOAc/hexano, obteniéndose 0,84 g (89%) del compuesto 436b en forma de espuma ligeramente amarilla.

30 paso 6 - Se conecta al vacío un matraz que contiene una solución del 436b (0,081 g, 0,15 mmoles) en EtOAc/MeOH (1:4, 5 ml), se rellena con argón, tres veces, y después se le añade Pd al 10 % sobre C (0,008 g). Se agita la suspensión resultante a t.amb. durante 2 h con presión de H₂ que se mantiene con un balón. Se filtra la mezcla a través de un filtro de microfibras de vidrio, se enjuagan los sólidos con EtOAc y MeOH y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 0,64 g (95%) del compuesto I-293 en forma de polvo ligeramente amarillo.

Ejemplo 119

N-{3-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-etoxi-isoquinolin-7-il}-metanosulfonamida (II-9)



4-bromo-2-tert-butyl-6-yodo-fenol (441b)

A una solución enfriada con hielo de 4-bromo-2-tert-butil-fenol (2,8 g, 86 % en peso) en MeOH que contiene NaI (3,28 g) y NaOH (0,88 g) se le añade una solución acuosa de NaOCl (al 4,5 % en peso, 68,75 ml). Se continúa la adición hasta conseguir un color amarillo persistente (1,6 equivalentes). A la solución resultante se le añade una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ (10 ml) y HOAc (2,5 ml) que da lugar a la formación de un precipitado. Se evapora el MeOH, se suspende el residuo en H₂O (50 ml), calienta a 40°C durante 2 h y se enfría lentamente a t.amb. Se filtra el sólido, se lava con H₂O y se seca con vacío a 50°C durante una noche, obteniéndose 6,74 g (87%) del compuesto 441a.

paso 1 - A una solución del 441a (4,40 g, 12,4 mmoles) e yodometano (7,7 ml, 17,6 g, 124 mmoles) en acetona (80 ml) se le añade el K₂CO₃ (8,60 g, 62 mmoles), se interrumpe la reacción y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con hexanos (100 ml) y se filtra a través de un lecho de SiO₂. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose 4,6 g (100%) del compuesto 442b.

paso 1 - A una mezcla del 438a (3,20 g, 16,24 mmoles) en DCM (75 ml) enfriada a 0°C se le añaden la piridina (1,51 ml, 19,49 mmoles) y después el MsCl (2,62 ml, 32,49 mmoles). Se deja calentar la mezcla resultante a t.amb. y se agita durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se trata con una solución acuosa de HCl. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con H₂O, se filtra el precipitado resultante, se lava con H₂O y se seca con vacío a 45°C, obteniéndose 4,68 g del compuesto 438b.

paso 2 - La conversión del 438b en el 440 se lleva a cabo con arreglo a los procedimientos de los pasos 4 y 5 del ejemplo 58.

paso 3 - Se agita a 70°C durante 2 h una solución del 440 (440 mg, 2,0 mmoles), el 441b (880 mg, 2,4 mmoles), CuI (19 mg, 0,10 mmoles), PdCl₂(PPh₃)₂ (140 mg, 0,20 mmoles) y TEA (10 ml) en DMF (20 ml). Se enfría la mezcla, se trata con HCl acuoso 1N y se extrae dos veces con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos sucesivamente con H₂O y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 10% al 70% de EtOAc), obteniéndose 468 mg (51%) del compuesto 442.

paso 4 - Se calienta a reflujo durante 2 h una solución del 442 (468 mg, 10 mmoles) e hidruro(ácido dimetilfosfinoso-kP)platino (86 mg, 0,2 mmoles, CASRN 173416-05-2) en EtOH (40 ml). Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano (del 20% al 90% de EtOAc), obteniéndose 390 mg (81%) del compuesto 444.

paso 5 - En un reactor de microondas se irradia a 100°C durante 30 min un tubo sellado que contiene el bromuro 444 (70 mg, 0,15 mmoles), el 112 (30 mg, 0,22 mmoles), Na₂CO₃ (46 mg, 0,44 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0,015 mmoles) en MeOH (3 ml) y DCM (1 ml). Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, obteniéndose 29,4 mg (40%) del compuesto II-9.

Ejemplo 120

Actividad de polimerasa de RNA de NS5B del HCV

Se mide la actividad enzimática de la polimerasa de HCV (NS5B570n-Con1) en forma de incorporación de monofosfatos de nucleótidos radiomarcados a productos de RNA insolubles en ácido. Se elimina el filtración el sustrato radiomarcado sin incorporar y se añade un centelleante a la placa de filtro lavada y seca que contiene el

producto de RNA radiomarcado. La luz emitida por el centelleante es proporcional a la cantidad de producto de RNA generado por la NS5B570n-Con1 en el punto final de la reacción.

La polimerasa de HCV marcada con 6-histidina en el extremo N, derivada de la cepa Con1 de HCV, genotipo 1b (NS5B570n-Con1) contiene una delección de 21 aminoácidos en el extremo C con respecto a la polimerasa de HCV de longitud completa y se purifica a partir de la cepa BL21(DE)pLysS de *E. coli*. Se inserta el constructo, que contiene la secuencia codificadora de NS5B Con1 de HCV (número de acceso al GenBank = AJ242654) en el constructo de plásmido pET17b, después de un cassette de expresión de promotor T7 en constructos de plásmidos y se transforma en *E. coli*. Se cultiva una sola colonia durante una noche en forma de cultivo iniciador y posteriormente se inocula la colonia en 10 l de medio LB suplementado con 100 µg/ml de ampicilina a 37°C. Se induce la expresión de proteína por adición de isopropil-β-D-tiogalactopiranosido (IPTG) 0,25 mM, cuando la densidad óptica del cultivo a 600 nm se sitúa entre 0,6 y 0,8 se recolectan las células después de 16-18 h a 30°C. Se purifica la NS5B570n-Con1 hasta homogeneidad empleando un método de tres pasos que incluye la posterior cromatografía de columna a través de resinas Ni-NTA, SP-Sepharose HP y Superdex 75.

Cada 50 µl de reacción enzimática contiene molde de RNA 20 nM derivado de la secuencia complementaria del Internal Ribosome Entry Site (cIRES), 20 nM de enzima NS5B570n-Con1, 0,5 µCi de UTP tritiada (Perkin Elmer, nº de catálogo: TRK-412; actividad específica: de 30 a 60 Ci/mmol; concentración de la solución patrón: de 7,5x10⁻⁵ M a 20,6x10⁻⁶ M), 1 µM de cada uno de los siguientes: ATP, CTP y GTP; 40 mM Tris-HCl, pH 8,0, 40 mM NaCl, 4 mM DTT (ditiotreitól), 4 mM MgCl₂ y 5 µl de compuesto perteneciente a series de diluciones en DMSO. Se reúnen las mezclas reaccionantes en placas de filtro de 96 hoyos (nº de cat. MADVNOB de Millipore Co.) y se incuban a 30°C durante 2 h. Se interrumpen las reacciones por adición de ácido tricloroacético del 10% (v/v) y se incuban a 4°C durante 40 min. Se filtran las mezclas reaccionantes, se lavan con 8 volúmenes de reacción de ácido tricloroacético del 10% (v/v), 4 volúmenes de reacción de etanol del 70% (v/v), se secan con aire y se añaden a cada hoyo de reacción 25 µl de centelleante (Microscint 20, Perkin-Elmer).

Se convierte la cantidad de luz emitida por cada centelleante en cuentas por minutos (CPM) en un lector de placas Topcount® (Perkin-Elmer, intervalo de energía: bajo, modo de eficacia: normal, tiempo de recuento: 1 min, sustracción de base: ninguna, reducción de diafonía: desactivada).

Se analizan los datos con Excel® (Microsoft®) y ActivityBase® (idbs®). Se utiliza la reacción en ausencia de enzima para determinar la señal de base, que se resta de las reacciones enzimáticas. Las reacciones de control positivo se realiza en ausencia de compuesto, a partir de ellas se coloca la actividad corregida de base como actividad 100 % de polimerasa. Todos los datos se expresan en forma de porcentaje del control positivo. Se calcula la concentración de compuesto en la que la proporción de la síntesis de RNA catalizada por enzima queda reducida al 50 % (IC₅₀) ajustando la ecuación (i)

$$Y = \% \text{ Min} + \frac{(\% \text{ Max} - \% \text{ Min})}{\left[1 + \frac{X}{(\text{IC}_{50})^S} \right]} \quad (i)$$

a los datos, en la que “Y” corresponde a la actividad enzimática relativa (en %), “%Min” es la actividad enzimática relativa residual en la concentración saturadora de compuesto, “%Max” es la actividad enzimática relativa máxima comparada con el control positivo, X corresponde a la concentración del compuesto y “S” es el coeficiente de Hill (pendiente).

En la tabla II se recogen las constantes físicas y los datos de actividad de la RNA-polimerasa de NS5B del HCV que tienen los compuestos de la tabla I.

40 Tabla II

comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	Cpd	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-1	3,965	157,6-159,2	228	I-18	0,957	> 300	316	I-35	1,23		419
I-2	3,585	211,0-212,0	244	I-19	1,62	223,0-224,0	341	I-36	1,05		406
I-3	0,525	224,0-225,0	242	I-20	0,378	178,0-179,0	366	I-37	1,01		391

ES 2 383 273 T3

comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	Cpd	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-4	0,435	169,0-170,0	258	I-21	0,09	157,0-158,0	380	I-38	0,932		392
I-5	4,685	201,0-202,0	272	I-22	0,33	180,2-181,8	330	I-39	1,34		395
I-6	2,57	174,0-175,0	294	I-23	1,17	214,0-215,0	274	I-40	1,6		434
I-7	3,26	212,0-213,0	256	I-24	1,53		399	I-41	1,51		420
I-8	1,96	232,0-233,0	276	I-25	0,031	226,0-228,0		I-42	2,47		426
I-9	3,1	257,2-257,7	336,338	I-26	0,866	206,3-207,1	288	I-43	1,75		372
I-10	1,6	167,0-168,0	274	I-27	5,38*		268	I-44	1,2		426
I-11	0,34	207,0-208,5	258	I-28	1,46		254	I-45	0,786	90,0-91,0	320
I-12	0,892		272	I-29	0,521	176,0-178,0	272	I-46	0,534	180,0-181,0	318
I-13	0,36	243,4-246,2	322 324	I-30	0,728	213,0-214,0	286	I-47	1,2		426
I-14	0,332	224,2-226,2	272	I-31	2,285		399	I-48	0,528	202,6-204,3	348
I-15	2,92	235,8-237,0	320	I-32	0,044	108,0-110,0	455	I-49	0,071	209,0-210,0	380
I-16	0,532	211,4-213,5	278	I-33	0,011	208,7-211,9	455	I-50	0,052	203,0-205,0	380
I-17	0,293	236,0-237,0	334	I-34	1,7		405	I-51	0,01	96,4-135,6	441
I-52	0,143	197,1-198,6	398	I-69	0,013	278,0-280,0	484	I-86	0,278	237,0-239,0	404
I-53	1,93	244,0-246,0	260	I-70	0,008	274,0-276,0	470	I-87	0,013	128,0-130,0	450
I-54	0,009	145,0-148,0	378	I-71	0,006	226,0-228,0	457	I-88 ⁴	0,129		384
I-55	0,059	185,0-187,0	378	I-72	0,034	190,0-193,0	392	I-89 ⁴	0,496		384
I-56	0,136	164,5-166,0	276	I-73	0,054	286,0-288,0	458	I-90	1,86		396,1
I-57	0,061	123,3-125,5	382	I-74	0,025	211,0-213,0	425	I-91 ⁴	1,48		398,3

ES 2 383 273 T3

comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	Cpd	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-58	0,034	212,0-216,0	377	I-75	0,071	230,0-232,0	484	I-92 ⁴	1,69		426,3
I-59	0,009	145,0-150,0	377	I-76	0,062	213,0-216,0	484	I-93	1,9		411,3
I-60	1,09		365	I-77	1,83		398	I-94	0,01	191,0-193,0	
I-61	1,229	194,0-195,0	256	I-78	1,13		421	I-95	0,017		489
I-62	4,13	154,0-155,0	274	I-79	1,167		391	I-96	0,027	133,0-135,0	533
I-63	0,01	150,0-160,0	403	I-80	0,097	180,0-182,0	482	I-97	0,384		407
I-64	0,008	239,0-241,0	469	I-81	0,022	272,0-274,0	488	I-98	0,007	140,0-142,0	440
I-65	0,03	110,0-115,0	469 467 ³	I-82	0,006	254,0-256,0	468	I-99	0,59	209,0-211,0	375
I-66	0,065		391	I-83	0,125	218,0-220,0	389	I-100	0,016	261,0-263,0	455
I-67	0,01	125,0-130,0	473	I-84	0,032	140,0-145,0	378	I-101	0,753	136,0-138,0	383
I-68	0,107	288,0-290,0	377	I-85	0,011	173,0-174,0	454	I-102	0,008	120,0-122,0	473
I-103	0,008	111,0-113,0	473	I-120	0,003	283,0-285,0	410	I-137	0,01	180,0-182,0	439
I-104	0,107		484	I-121	0,007	270,0-272,0	488	I-138	0,01	288,0-290,0	478
I-105	6,345		286	I-122	0,003	170,0-172,0	468	I-139	0,008	292,0-294,0	467
I-106	0,024	110,0-115,0	391	I-123	0,003	140,0-142,0	456	I-140	0,322	258,0-260,0	453
I-107	2,49	252,0-253,0	368	I-124	0,003	131,0-133,0	456	I-141	0,026	260,0-262,0	423
I-108	0,006	192,0-194,0	453	I-125	0,016	282,0-283,0	457	I-142	0,006	268,0-270,0	471
I-109	0,007	240,0-242,0	469	I-126	0,003	282,0-284,0	453	I-143	0,308		453
I-110	0,016	114,0-116,0	469	I-127	0,004	218,0-220,0	457	I-144	0,011	183,0-185,0	360
I-111	0,023	290,0-291,0	476	I-128	0,005	142,0-144,0	379	I-145	0,053		483

ES 2 383 273 T3

comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	Cpd	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-112	0,048	145,0-147,0	484	I-129	0,007	270,0-272,0	488	I-146	0,003		441
I-113	0,133		450	I-130	0,003	170,0-172,0	468	I-147	0,002	>300	448
I-114	0,015	143,0-145,0	451	I-131	0,003	140,0-142,0	456	I-148	0,006	210,0-212,0	441
I-115	0,009	290,0-292,0	514	I-132	0,003	131,0-133,0	456	I-149	0,026		483
I-116	0,011	263,0-265,0	504 506	I-133	0,016	282,0-283,0	457	I-150	0,003	266,0-268,0	478
I-117	0,040	118,0-120,0	462	I-134	0,003	282,0-284,0	453	I-151	0,005	158,0-160,0	496
I-118	0,015	223,0-225,0	485	I-135	0,004	218,0-220,0	457	I-152	0,016		539
I-119	0,040		462	I-136	0,005	142,0-144,0	379	I-153	0,008		511
I-154	0,01		525	I-171	0,004	283,0-285,0	376	I-189	0,001*		531
I-155	0,003		497	I-172	0,003		454	I-190	0,001*		517
I-156	0,006		529	I-174	0,012		394	I-191	0,027	158,0-160,0	484
I-157	0,004		571	I-175	0,006		472	I-192	0,028		512
I-158	0,019		481	I-176	0,006	128,0-130,0	485	I-193	0,012	138,0-140,0	554
I-159	0,008		467	I-177	0,008	198,0-200,0	480	I-194 ⁴	0,047		538
I-160	0,004		524	I-178	0,015	178,0-180,0	498	I-195	0,018	133,0-135,0	574
I-161	0,014		487 489	I-179	0,008	206,0-208,0	499	I-196	0,030	158,0-160,0	494
I-162		148,0-150,0	437	I-180	0,005	285,0-287,0	509	I-197	0,084	240,0-242,0	498
I-163			483	I-181	0,008		377	I-198	0,019		499
I-164			497	I-182	0,009		455	I-199	0,013	118,0-120,0	457
I-165			541	I-183	0,007	250,0-252,0	395	I-200	0,005		496

ES 2 383 273 T3

comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	Cpd	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-166		293,0-295,0	454	I-184	0,004	270,0-272,0	472	I-201	0,001*		525
I-167	0,021		440	I-185	0,854		407	I-202	0,001*		524
I-168 ⁵	0,003		424	I-186	0,004 [†]		529	I-203	0	260,0-262,0	497
I-169	0,029		436	I-187	0,003 [†]		501	I-204	0,001*		511
I-170	0,006		472	I-188	0		515	I-205	0,002*	140,0-142,0	483
I-206	0,002*		497	I-223	0,001*	233,0-235,0	497	I-240	0,005*		361
I-207	0,004*		599	I-224	0,004*	276,0-278,0	492	I-241	0,003*		361
I-208	0,001*	140,0-145,0	511	I-225	0,006*		527	I-242	0,002*	105,0-110,0	418
I-209	0,001*	135,0-140,0	527	I-226	0,003*	>300	467	I-243	0	105,0-110,0	402
I-210	0,001*	140,0-145,0	513	I-227	0,001*	125,0-130,0	529	I-244	0,001*	155,0-160,0	438
I-211	0,004*	>300	527	I-228	0,005*	266,0-268,0	485	I-245	0,001*		386
I-212	0,009	153,0-155,0	451	I-229	0,002*	255,0-257,0	540	I-246	0,001*	>300	404
I-213	0,003*	170,0-172,0	468	I-230	0,006*	150,0-155,0	568	I-247	0,022	182,0-184,0	393
I-214	0,005 0,002*	148,0-150,0	442	I-231	0,004*	212,0-214,0	584	I-248	0,019	188,0-190,0	476
I-215	0,006		442	I-232	0,001*	191,0-195,0	554	I-249 ⁴	0,011*	>300	467
I-216	0,005		466	I-233	0,001*	175,0-177,0	570	I-250	0,023*	238,0-240,0	497
I-217	0,069		455	I-234	0,004*	240,0-243,0	550	I-251	0,002*	161,0-162,4	492
I-218	0,008		471	I-235	0,012*	150,0-155,0	564	I-252	0,038	>300	411
I-219	0,004*	125,0-130,0	587	I-236	0,001*	280,1-285,6	489	I-253	0,002	298,0-300,0	474
I-220	0,005*	222,0-224,0	570	I-237	0,013*	98,0-100,0	378	I-254	0,141	140,0-142,0	451

ES 2 383 273 T3

comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	Cpd	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
I-221	0,011*	230,0-235,0	528	I-238	0,002*		385	I-255	0,07	280,0-282,0	433
I-222	0,001*	253,0-255,0	570	I-239	0,008*		429	I-256	0,019	264,0-266,0	432
I-257	0,184	138,0-140,0	467	I-273	0,003*		459	I-289	0,002*	242,0-244,0	491 ²
I-258	0,001*	292,0-294,0	488	I-274	0,002*		441	I-290	0,003*	279,0-281,0	501
I-259	0,122	168,0-170,0	470	I-275	0,001*	168,0-170,0	457	I-291	0,002*	268,0-270,0	501
I-260	0,035	>300	476	I-276	0,02		544	I-292	0,029*		471
I-261	0,003*		488	I-277	0,357		434	I-293	0,007	280-282	454
I-262	0,001*		467	I-278	0,014I	292,0-294,0	406	II-1	0,005	284,0-286,0	437
I-263	0,002*		489	I-279	0,104	271,0-272,0	460	II-2	0,006	231,0-233,0	437
I-264	0,005*		505	I-280	0,010	273,0-275,0	410	II-3		264,0-266,0	455
I-265	0,005*		485	I-281	0,007	273,0-275,0	488	II-4	0,033	>300	454
I-266	0,003*		467	I-282	0,013	292,0-294,0	484	II-5	0,001*	283,0-286,6	465
I-267	0,001*		471	I-283	0,009		393	II-6			601
I-268	0		462	I-284	6,27	124,0-126,0	479	II-7		188,0-190,0	
I-269	0,003*		505	I-285	0,149	241,0-243,0	557	II-8		175,0-178,0	581
I-270	0,001*		487	I-286	0,019	291,0-292,0	484	II-9	0,003		522
I-271	0,004*		439	I-287	0,009	252,0-254,0	473				
I-272	0,006*		439	I-288	0,005 0,002*	266,0-268,0	469				

1. Actividad de polimerasa de RNA de NS5B del HCV, ejemplo 120 (los valores marcados con asterisco se han determinado con el llamado "Internal Ribosome Entry Site" (cIRES), 3 nM molde de RNA NS5B570n-Con1

2. (M+Na); 3. (M-H)

4. en forma de sal

comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	comp.	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM	Cpd	IC ₅₀ ¹	p.f.	EM
5. sal del ácido HBr											

Ejemplo 121

Ensayo del replicón del HCV

Con este ensayo se mide la capacidad de los compuestos de la fórmula I para inhibir la replicación del RNA del HCV y por consiguiente su potencial utilidad para el tratamiento de infecciones de HCV. El ensayo utiliza un informante (reporter) como lectura simple del nivel intracelular del RNA replicón de HCV. Se introduce el gen de luciferasa *Renilla* en el primer marco abierto de lectura de un constructo de replicón NK5.1 (N. Krieger y col., J. Virol. 75(10), 4614, 2001), inmediatamente después de la secuencia del sitio denominado internal ribosome entry site (IRES) y se fusiona con el gen de la fosfotransferasa neomicina (NPTII) mediante un péptido autodestructor 2A obtenido a partir del virus de la glosopeda (M.D. Ryan & J. Drew, EMBO vol. 13(4), 928-933, 1994). Después de la transcripción "in vitro" se somete el RNA a electroporación en células Huh7 de hepatoma humano y se aíslan y expanden colonias resistentes a G418. La línea celular 2209-23 estable elegida contiene el RNA subgenómico replicativo del HCV y la actividad de la luciferasa de *Renilla* expresada por el replicón refleja su nivel de RNA en las células. El ensayo se realiza en placas duplicadas, una en blanco opaco y otra en transparente, con el fin de medir la actividad antivírica y la citotoxicidad de un compuesto químico en paralelo, asegurando que la actividad observada no se debe a una proliferación celular disminuida ni a la muerte celular.

Las células de replicón de HCV de luciferasa de *Renilla* (2209-23) cultivadas en medio Dulbecco's MEM (Invitrogen, nº de catálogo: 10569-010) con un 5% de suero fetal bovino (FCS, Invitrogen, nº de catálogo: 10082-147) se introducen en placas de 96 hoyos a razón de 5000 células por hoyo y se incuban durante una noche. Veinticuatro horas después se añaden los compuestos químicos en diferentes diluciones en el medio de cultivo a las células, que a partir de este momento se incuban a 37°C durante tres días. Al término del período de incubación se recolectan las células de las placas blancas y se mide la actividad de luciferasa utilizando un sistema de ensayo llamado R-Luciferase assay system (Promega, nº de catálogo: E2820). Todos los reactivos mencionados en el párrafo siguiente se incluyen en el kit del fabricante y se siguen las instrucciones del fabricante para preparar los reactivos. Se lavan las células una vez con 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,0) (PBS) por hoyo y se lisan con 20 µl de 1x tampón de lisis del ensayo de *R. luciferase* antes de la incubación a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación se inserta la placa en un luminómetro de microplacas del tipo Centro LB 960 (Berthold Technologies) y se inyectan en cada hoyo 100 µl de del tampón de ensayo de *R. luciferase* y se mide la señal utilizando un programa de demora 2 segundos y medición 2 segundos. La IC₅₀, la concentración de fármaco requerida para reducir el nivel de replicón en un 50 % con respecto al valor de control celular no tratado, puede calcularse a partir de la curva de la reducción de la actividad de la luciferasa en porcentaje frente a la concentración de fármaco.

En el ensayo de citotoxicidad se emplea el reactivo WST-1 de Roche Diagnostics (nº de catálogo: 1644807). Se añaden diez microlitros de reactivo WST-1 a cada hoyo, incluidos los hoyos que solamente contienen medio como hoyos en blanco. Después se incuban las células a 37°C durante 2 h y se mide el valor de la densidad óptica (OD) con un lector de placas del tipo MRX Revelation (Lab System) a 450 nm (filtro de referencia a 650 nm). A su vez, la CC₅₀, la concentración de fármaco requerida para reducir la proliferación celular en un 50% en relación con el valor de control de células no tratadas, puede calcularse a partir de la curva de reducción del valor de WST-1 en porcentaje frente a la concentración de fármaco, descrita anteriormente.

Tabla III

Compuesto nº	Actividad de replicón de HCV IC ₅₀ (µM)	Compuesto nº	Actividad de replicón de HCV IC ₅₀ (µM)
I-126	0,006	I-187	0,0432
I-267	0,0102	I-203	0,01
I-270	0,0344	I-243	0,2082
I-142	0,078	I-268	0,022
I-129	0,101	II-3	0,0546

Ejemplo 122

En este ejemplo se describen las composiciones farmacéuticas de los compuestos objeto de la invención para la administración por diferentes vías.

Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen aprox. 100 mg cada una; una cápsula contiene aprox. la dosis diaria total.

Composición para la administración oral (B)

Ingrediente	% p./p.
ingrediente activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

- 5 Se mezclan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. A continuación se seca la formulación y se moldea en forma de tabletas (que contienen aprox. 20 mg del compuesto activo) con una máquina apropiada para la fabricación de las tabletas.

Composición para la administración oral (C)

Ingrediente	cantidad
compuesto activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aromas	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
agua destilada, cantidad suf.	hasta 100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

10 Formulación parenteral (D)

Ingrediente	cantidad
ingrediente activo	0,25 g
cloruro sódico, cant. sufic.	hasta isotonía

ES 2 383 273 T3

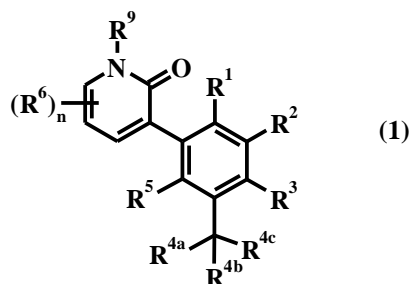
agua para inyección, hasta	100 ml
----------------------------	--------

Se disuelve el ingrediente activo en una porción del agua para inyección. Se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación hasta conseguir una solución isotónica. Se completa el peso de la solución con el resto de agua de para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que:

5 R^1 es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, ciano, NR^aR^b, carboxi, (alcoxi C₁₋₃)carbonilo, carboxamido, amino-alquilo C₁₋₃, (acilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, hidroxialcoxi C₁₋₆;

R^2 se elige entre el grupo formado por: (a) $-[C(R^8)_2]_p-Ar^1$, (b) $-[C(R^8)_2]_p-OAr^1$, (c) $-(CH_2)_mC(=O)X$, (d) $-NR^7C(=O)Ar^4$, (e) -alquilo C₁₋₆, (f) -haloalquilo C₁₋₆, (g) alcoxi C₁₋₆, (h) haloalcoxi C₁₋₆, (i) hidroxialquilo C₁₋₆, (j) hidroxilo, (k) halógeno, (l) hidrógeno, (m) fenoxisulfonilo, (n) $-O(CH_2)_mAr^1$, (o) $-[C(R^8)_2]_p-NR^9R^f$, (p) (E)- o (Z)- $R^{10}C=CR^{10}Ar^1$, (q) $-C\equiv CAr^1$ en los que R^8 con independencia de su aparición es hidrógeno, carboxilo, (alcoxi C₁₋₃)carbonilo, carboxamido, hidroxialquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, $-(CH_2)_rNR^9R^h$ o ciano, R^{10} con independencia de su aparición es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, ciano, (alcoxi C₁₋₃)carbonilo, carboxamido o (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, p es un número de cero a cuatro y r es un número de 1 a 3;

15 Ar^1 es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, quinolinilo, opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por (a) hidroxilo, (b) alcoxi C₁₋₆, (c) alquilo C₁₋₆, (d) hidroxialquilo C₁₋₁₀ del que uno o dos átomos de carbono pueden haberse reemplazado opcionalmente por oxígeno, con la condición de que los átomos reemplazantes no formen un enlace oxígeno-oxígeno, (e) (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, (f) halógeno, (g) ciano, (h) (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, (i) alquilsulfonilo C₁₋₆, (j) $X^1(CH_2)_{1-6}CO_2H$, (k) (acilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, (l) $(CH_2)_nNR^aR^b$, (m) $(CH_2)_nCONR^aR^b$, (n) $-O(CH_2)_nCONR^aR^b$, (o) $X^2(CH_2)_{2-6}NR^9R^h$ (p) X^1 -hidroxialquilo C₁₋₆, (q) haloalquilo C₁₋₆ o (r) carboxilo;

25 R^a y R^b son (i) con independencia de su aparición (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₆, (c) haloalquilo C₁₋₃, (d) acilo C₁₋₆, (e) alquilsulfonilo C₁₋₆, (f) haloalquilsulfonilo C₁₋₆, (g) cicloalquilsulfonilo C₃₋₇, (h) (cicloalquil C₃₋₇)-alquilsulfonilo C₁₋₃, (i) (alcoxi C₁₋₆)-alquilsulfonilo C₁₋₆, (j) $(CH_2)_{1-3}NR^9R^h$, (k) $SO_2(CH_2)_{1-6}NR^9R^h$, en los que R^9 y R^h tienen los significados definidos antes, (l) sulfamoilo, (m) (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (n) di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (o) carbamoilo, (p) (alquil C₁₋₃)carbamoilo, (q) di(alquil C₁₋₃)-carbamoilo, (r) benzoilo, dicho benzoilo está opcionalmente sustituido con independencia por uno o dos restos elegidos entre el grupo formado por amino, halógeno, alquilo C₁₋₆ o (alquil C₁₋₃)sulfonilamido, (s) carboxi(alquil C₁₋₆)sulfonilo, (t) hidroxialquilsulfonilo C₂₋₆ o (ii) R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman (a) una amina cíclica opcionalmente sustituida (b) $(CH_2)_{2-3}OC(O)$ o (c) 2-oxo-oxazolidina;

30 R^e y R^f si (i) se toman con independencia se eligen entre: (a) hidrógeno, (b) alquilo C₁₋₃, (c) cicloalquilo C₄₋₇, (d) (cicloalquil C₃₋₇)carbonilo (e) fenilo, dichos restos cicloalquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C₁₋₃)sulfonilamido, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o halógeno o si (ii) se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica sustituida con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C₁₋₃)sulfonilamido, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o halógeno;

35 X es OH, alcoxi C₁₋₆, NR^cR^d o Ar³;

40 Ar³ es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos entre el grupo formado por: (a) halógeno, (b) hidroxilo, (c) hidroxialquilo C₁₋₃, (d) amino, (e) amino-alquilo C₁₋₃, (f) alquilamino C₁₋₃ (g) alquilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, (h) di(alquil C₁₋₃)-amino, (i) di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, (j) carboxamido, (k) alquilsulfonilamido C₁₋₆, (l) (alquilsulfonilamido C₁₋₆)-alquilo C₁₋₃, (m) NR⁷-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (n) alquilo C₁₋₆, (o) (alcoxi C₁₋₆)carbonilo y (p) carboxilo;

45 R^c y R^d son (i) con independencia de su aparición: (a) hidrógeno, (b) Ar², (c) Ar²-alquilo C₁₋₆, (d) cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por di(alquil C₁₋₃)-amino, alquilsulfonamido C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₃, (e) (alquil C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₇, (f) (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (g) piridinilo o piridinil-alquilo C₁₋₆, dicho piridinilo está opcionalmente sustituido por amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)-amino, alquilsulfonilamido C₁₋₆, sulfamoilo, (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (h) tienilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₃, (i) heterociclilo o heterocicilil-alquilo C₁₋₆, dicho grupo heterociclilo es la pirrolidina o piperidina, dicho grupo heterocicililo está opcionalmente

sustituido por alquilo C₁₋₃ o oxo, (j) (alquil C₁₋₃)-imidazol-4-ilo o (k) (CH₂)₂₋₄NR^gR^h; o (ii) R^c y R^d junto con el nitrógeno al que están unidos forman un pirrolidinilo o piperidinilo, ambos están opcionalmente sustituidos por alquilo C₁₋₃, hidroxilo o hidroxilo-alquilo C₁₋₃;

5 Ar² es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre el grupo formado por (a) alquilo C₁₋₃, (b) amino, (c) amino-alquilo C₁₋₃, (d) alquilamino C₁₋₃, (e) (alquilamino C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (f) di(alquil C₁₋₃)-amino, (g) OCH₂CONR^gR^h, (h) (alquil C₁₋₃)sulfonilamido, (i) (alquilsulfonamido C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, (j) N-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (k) hidroxialquilo C₁₋₃ e (l) hidroxilo;

10 Ar⁴ es fenilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por: (a) amino, (b) alquil-amino C₁₋₃, (c) di(alquil C₁₋₃)-amino, (d) haloalquilamino C₁₋₃, (e) alquilsulfonilamido C₁₋₆, (f) sulfamoilo, (g) (alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (h) di(alquil C₁₋₃)-sulfamoilo, (i) (alquilsulfonilamido C₁₋₆)-alquilo C₁₋₃, (j) NR⁷-(alquil C₁₋₃)-alquilsulfonamido C₁₋₆, (k) halógeno, (l) alquilo C₁₋₃, (m) alcoxi C₁₋₃, (n) acilamino C₁₋₆, (o) hidroxilo, (p) (CH₂)_nCONR^aR^b, (q) -O(CH₂)_nCONR^aR^b, (r) -O(CH₂)_nNRⁱR^j en el que Rⁱ y R^j son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₃, (s)

15 -NRⁱ(CH₂)_nOR^j en el que Rⁱ y R^j son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₃, (t) haloalquilo C₁₋₃, (u) (alcoxi C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₆, (v) cicloalquilamina C₃₋₆;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alcoxi C₁₋₆, halógeno, O(CH₂)₂₋₆X³ en el que X³ es OH o N(R⁷)₂; o R³ y R^{4a} juntos forman un CH₂-O y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidrobencofurano o un indano;

20 R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} (a) si se toman con independencia se eligen con independencia entre (i) alquilo C₁₋₃, (ii) alcoxi C₁₋₂, (iii) fluoralquilo C₁₋₂, (iv) hidroxialquilo C₁₋₃, (v) hidroxilo (vi) CO₂H, (vii) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (viii) ciano o (ix) N(R⁷)₂ o (b) si se toman juntos, (i) R^{4a} y R^{4b} juntos son metileno C₂₋₄ y R^{4c} es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, halógeno, ciano o fluoralquilo C₁₋₂ o (ii) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que están unidos forman un 3-oxetanilo; R^{4c} es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o (c) o bien (i) R⁵ y R^{4a} o bien (ii) R³ y R^{4a} juntos son CH₂-O o (CH₂)₂ y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C₁₋₃ o (d) R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} junto con el carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, trifluormetilo o 2,2,2-trifluoretilo;

25 R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo o R⁵ y R^{4a} juntos forman un CH₂-O y junto con los átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidrobencofurano o un indano;

30 R⁶ es (a) halógeno, (b) alquilo C₁₋₆ del que uno o dos átomos de carbono no adyacentes pueden haberse reemplazado por oxígeno, (c) haloalquilo C₁₋₃, (d) alcoxi C₁₋₃, (e) X¹-hidroxialquilo C₂₋₆ del que uno o dos átomos de carbono no adyacentes pueden haberse reemplazado por oxígeno, (f) ciano-alquilo C₁₋₃, (g) X¹(CH₂)₁₋₆CO₂H o (h) X¹-(CH₂)₂₋₆NR^gR^h;

R⁷ con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

35 R⁹ es hidrógeno, CH₂OH, CH(Me)OH, CH(Me)OR^{9a} o CH₂OR^{9a}, en los que R^{9a} es (a) CO(CH₂)_sCO₂H en el que s es un número de uno a cuatro, (b) C(O)CHR^{9b}NHR^{9c} en el que R^{9b} es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, fenilo o 4-hidroxifenilo y R^{9c} es hidrógeno o (alcoxi C₁₋₆)carbonilo o R^{9b} y R^{9c} juntos forman un (CH₂)₃, (c) -P(O)(OH)₂ o (d) COR¹¹ en el que R¹¹ es alquilo C₁₋₆, piperidin-4-il-metilo o un arilo opcionalmente sustituido;

X¹ es O, NR⁷, o un enlace;

X² es O o NR⁷;

40 R⁹ y R^h son con independencia hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o R⁹ y R^h junto con el nitrógeno al que están unidos forman una amina cíclica opcionalmente sustituida;

m es un número de cero a tres;

n con independencia de su aparición es un número de cero a dos; o

las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

45 R² es (E)-R¹⁰C=CR¹⁰Ar¹;

Ar¹ es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo;

R³ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆;

R⁹ es hidrógeno; y

p es el número 2.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R^{10} es hidrógeno.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^2 es $-[C(R^8)_2]_p-Ar^1$;

5 Ar^1 es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo;

R^3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6} ;

R^9 es hidrógeno; y

p es el número 2.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^8 es hidrógeno.

10 6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^2 es $-[C(R^8)_2]_p-Ar^1$;

p es el número cero;

15 Ar^1 es naftilo o quinolinilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^aR^b$, en el que n es el número cero o uno, R^a es hidrógeno y R^b es alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} ;

R^3 es hidrógeno o alcoxi C_{1-6} .

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que Ar^1 es fenilo o piridinilo sustituido por lo menos por $(CH_2)_nNR^aR^b$ en el que n es el número cero o uno, R^a es hidrógeno y R^b es alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} .

20 8. Un compuesto según la reivindicación 7 en el que Ar^1 es 4-metanosulfonilamino-fenilo, 5-metanosulfonilamino-piridin-2-ilo o 2-metanosulfonilamino-piridin-5-ilo opcionalmente sustituidos.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en el que R^8 es hidrógeno y p es el número uno o dos.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es $-(CH_2)_mC(=O)X$, m es el número cero y X es NR^cR^d .

25 11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que R^1 y R^5 son hidrógeno, R^3 es alcoxi C_{1-6} , R^2 es $-(CH_2)_mC(=O)X$, m es el número cero y X es NR^cR^d en el que R^c es hidrógeno y R^d es Ar^2 , dicho Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , halógeno, $(CH_2)_nNR^aR^b$ y en el que n es el número uno o dos, R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-3} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} .

30 12. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R^2 es $NR^7C(=O)Ar^4$.

13. Un compuesto según la reivindicación 12 en el que R^1 y R^5 son hidrógeno y R^3 es alcoxi C_{1-6} .

35 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13 en el que Ar^4 es fenilo sustituido de una a tres veces por restos elegidos con independencia entre alquilo C_{1-3} , halógeno, $(CH_2)_nNR^aR^b$ y $(CH_2)_nCO_2NR^aR^b$, n es el número cero, uno o dos, R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , acilo C_{1-3} , alquilsulfonilo C_{1-6} , haloalquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilsulfonilo C_{3-7} , (cicloalquil C_{3-7})-alquilsulfonilo C_{1-3} o (alcoxi C_{1-6})-alquilsulfonilo C_{1-6} .

15. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R^2 es $-[C(R^8)_2]_p-NR^eR^f$.

40 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 15 en el que R^e y R^f junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, de piperidina o de azepinilo opcionalmente sustituidos con independencia de una a tres veces por restos elegidos entre (alquil C_{1-3})sulfonilamido, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} o halógeno.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 en el que R^1 es hidrógeno o hidroxilo; R^5 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno o metoxi, y R^6 es halógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} .

45 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 en el que (a) R^{4a} y R^{4b} son alquilo C_{1-3} y R^{4c} se elige entre (i) alcoxi C_{1-2} , (ii) fluoralkilo C_{1-2} , (iii) hidroxialquilo C_{1-3} o (iv) hidroxilo o (b) R^{4a} y R^{4b} juntos son metileno C_{2-4} y R^{4c} es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halógeno, ciano o fluoralkilo C_{1-2} o (c) R^{4a} y R^{4b} junto con el carbono al que

están unidos forman un 3-oxetanol y R^{4c} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o (c) o bien (i) R^5 y R^{4a} o bien (ii) R^3 y R^{4a} juntos son CH_2-O o $(CH_2)_2$ y con átomos a los que están unidos forman un 2,3-dihidro-benzofurano o un indano y R^{4b} y R^{4c} son alquilo C_{1-3} .

19. Un compuesto según la reivindicación 18 en el que R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son metilo.

5 20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 en el que R^9 es CH_2OH , CH_2OR^{9a} en el que R^{9a} es $(CH_2)_sCO_2H$ en el que s es un número de uno a cuatro, $C(O)CHR^{9b}NHR^{9c}$ en el que R^{9b} es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, fenilo o 4-hidroxi-fenilo y R^{9c} es hidrógeno o (alcoxi C_{1-6})carbonilo.

21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:

- 10 3-(3-tert-butil-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-(5-tert-butil-2-hidroxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-tert-butil-5-metil-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-tert-butil-4-metoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-tert-butil-4-etoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
- 15 3-(3-tert-butil-4-difluormetoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-tert-butil-5-metil-fenil)-5-metil-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-tert-butil-5-metil-fenil)-5-cloro-1H-piridin-2-ona;
 3-[3-bromo-5-(1,1-dimetil-propil)-2-hidroxi-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 3-(5-tert-butil-2-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-1H-piridin-2-ona;
- 20 3-(5-tert-butil-2-hidroxi-3-metil-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-tert-butil-5-metil-fenil)-6-hidroximetil-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-bromo-5-tert-butil-2-hidroxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-(5-tert-butil-3-etil-2-hidroxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-(5-tert-butil-2-hidroxi-bifenil-3-il)-1H-piridin-2-ona;
- 25 3-(5-tert-butil-3-cloro-2-hidroxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-bencil-5-tert-butil-2-hidroxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 ácido 3-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-propiónico;
 3-tert-butil-N-ciclopropil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 3-{5-tert-butil-3-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-2-hidroxi-fenil}-1H-piridin-2-ona;
- 30 3-{3-tert-butil-5-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-4-metoxi-fenil}-1H-piridin-2-ona;
 ácido 3-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-propiónico;
 3-(3-tert-butil-5-hidroxi-4-metoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-[3-tert-butil-5-(3-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 4-amino-N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2-cloro-benzamida;
- 35 3-(3-tert-butil-4,5-dimetoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-[3-metil-5-(1-metil-ciclopentil)-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 3-[3-metil-5-(1-metil-ciclobutil)-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-tert-butil-4-metoxi-5-metil-fenil)-1H-piridin-2-ona;

- 3-(3-tert-butil-5-etil-4-metoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-tert-butil-N-ciclopropil-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 N-(3-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 5 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-N-fenetil-benzamida;
 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-N-(2-fenil-propil)-benzamida;
 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-benzamida;
 N-bencil-3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-N-piridin-4-ilmetil-benzamida;
- 10 3-tert-butil-2-metoxi-N-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 3-tert-butil-N-(4-dimetilamino-bencil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 3-tert-butil-N-(4-dimetilamino-fenil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-N-(4-pirrolidin-1-il-butil)-benzamida;
 3-tert-butil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
- 15 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida;
 3-(3-tert-butil-5-fenoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-bencil-5-tert-butil-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-benzoil-5-tert-butil-4-metoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-bencil-5-tert-butil-4-metoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
- 20 3-[3-tert-butil-5-(3-fluor-benzoil)-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 3-[3-tert-butil-5-(4-fluor-benzoil)-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 N-(4-{2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
 3-[3-tert-butil-5-(3,5-difluor-benzoil)-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-tert-butil-5-metil-fenil)-5-fluor-1H-piridin-2-ona;
- 25 3-[3-tert-butil-5-(3-hidroxi-benzoil)-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 3-[3-tert-butil-5-(4-hidroxi-benzoil)-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-tert-butil-2-fluor-4-metoxi-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 3-[3-tert-butil-4-metoxi-5-(3-metil-tiofeno-2-carbonil)-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 30 3-[3-(3-amino-benzoil)-5-tert-butil-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 N-[3-tert-butil-2-fluor-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-benzamida;
 3-[4-metoxi-3-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 3-[4-metoxi-3-(1-metoxi-1-metil-etil)-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 3-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzoil]-benzamida;
- 35 N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-{3-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzoil]-bencil}-metanosulfonamida;

- 3-[3-(4-aminometil-benzoil)-5-tert-butil-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 N-(4-{2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-N-fenil-benzamida;
 3-tert-butil-N-(4-metanosulfonilamino-2-metil-fenil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
- 5 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-benzamida;
 N-(4-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benciloxi]-fenil)-metanosulfonamida;
 4-amino-N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-benzamida;
 N-[3-tert-butil-2-fluor-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-benzamida;
 N-(4-{2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 10 3-tert-butil-N-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-fenil]-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 3-tert-butil-N-[4-(metanosulfonilamino-metil)-fenil]-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 3-tert-butil-2-metoxi-N-(1-metil-piperidin-3-il)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 3-tert-butil-N-(3-hidroximetil-2-metil-fenil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-N-o-tolil-benzamida;
- 15 N-[4-tert-butil-2-[2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-acetamida;
 N-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-4-metanosulfonilamino-benzamida;
 4-metanosulfonilamino-N-[2-metoxi-3-(1-metil-ciclopropil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-benzamida;
 N-(4-{2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-acetamida;
 3-[3-(2-amino-piridina-4-carbonil)-5-tert-butil-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona;
- 20 1-(4-{2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-3,3-dimetil-sulfamato
 1-(4-{2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-3-metil-urea;
 N-(4-{2-[5-tert-butil-2-ciano-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-N-piperidin-4-il-benzamida; compuesto con ácido fórmico;
 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-N-piperidin-3-il-benzamida; compuesto con ácido fórmico;
- 25 3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-N-((S)-6-oxo-piperidin-3-il)-benzamida;
 3-tert-butil-2-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 3-tert-butil-N-(4-dimetilamino-ciclohexil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 3-tert-butil-N-(2-hidroximetil-ciclohexil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 N-(4-{2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 30 N-(4-{2-[3-tert-butil-5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{2-[5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-tert-butil-2-metoxi-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
 3-tert-butil-N-(3-hidroximetil-fenil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 N-(4-{2-[2-amino-5-tert-butil-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
 3-[3-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4-metoxi-5-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-1H-piridin-2-ona;
- 35 N-[3-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzoil]-fenil]-metanosulfonamida;
 3-tert-butil-N-ciclohexil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;

- N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-3-fluor-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-2-fluor-fenil)-metanosulfonamida;
 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-N-metil-benzamida;
 3-(5-tert-butil-2-metoxi-fenil)-6-etil-1H-piridin-2-ona;
- 5 3-[3-(3-aminometil-benzoil)-5-tert-butil-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 3-(3-bencenosulfonil-5-tert-butil-fenil)-1H-piridin-2-ona;
 N-(4-{2-[2-metoxi-3-(1-metil-ciclopropil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-3-metil-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-2-metil-fenil)-metanosulfonamida;
- 10 [3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metanosulfonilamino-ciclohexanocarbo-
 xílico;
 3-tert-butil-N-[3-(metanosulfonilamino-metil)-fenil]-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 3-tert-butil-N-(4-carbamoilmetoxi-fenil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 N-(6-{2-[5-tert-butil-2-ciano-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida;
- 15 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2-etoxi-4-metanosulfonilamino-benzamida;
 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2-cloro-4-metanosulfonilamino-benzamida;
 N-(1-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piperidin-4-il)-metanosulfonamida;
 N-(4-{2-[5-tert-butil-2-(2-hidroxi-etoxi)-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-bencilamino]-ciclohexil)-metanosulfonamida;
- 20 4-amino-N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-3-fluor-benzamida;
 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-3-fluor-4-metanosulfonilamino-benzamida;
 4-tert-butil-2-[2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 N-(5-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida;
 N-(6-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida;
- 25 N-(5-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-pirimidin-2-il)-metanosulfonamida;
 N-(4-{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(6-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridazin-3-il)-metanosulfonamida;
 3-[3-[2-(6-amino-piridazin-3-il)-etil]-5-tert-butil-4-metoxi-fenil]-1H-piridin-2-ona;
 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-3-metil-benzamida;
- 30 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-3-metoxi-benzamida;
 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-3-cloro-4-metanosulfonilamino-benzamida;
 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-2-trifluormetil-benzamida;
 N-(5-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-pirazin-2-il)-metanosulfonamida;
 4-tert-butil-2-[2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzoato de metilo;
- 35 ácido 4-tert-butil-2-[2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-etil]-6-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzoico;
 [3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metanosulfonilamino-piridina-2-carbo-
 xílico;

- N-(4-{{E}}-2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{Z}}-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-ciano-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{E}}-2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 5 N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{E}}-2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 3-[3-tert-butil-4-metoxi-5-{{E}}-estiril]-fenil]-1H-piridin-2-ona;
- N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-hidroximetil-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 10 N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-2-fluor-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-3-ciano-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{Z}}-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-hidroximetil-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-3-ciano-fenil)-metanosulfonamida;
- 15 [3-ciclopropil-5-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-3H-imidazol-4-il]-[4-{{S}}-3-fluor-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-il]-metanona;
- (4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-amida del ácido 2,2,2-trifluor-etanosulfónico;
- N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-C-ciclopropil-metanosulfonamida;
- 20 N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-C,C,C-trifluor-metanosulfonamida;
- (4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-amida del ácido ciclopropanosulfónico;
- 25 (4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-amida del ácido 3-metoxipropano-1-sulfónico;
- 2-{{E}}-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo;
- 2-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo;
- ácido 2-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-5-metanosulfonilamino-benzoico;
- 30 N-(2-{{E}}-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-5-metanosulfonilamino-bencil)-acetamida;
- N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{E}}-2-[3-(1-hidroximetil-ciclopropil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(6-hidroximetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metoximetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 35 N-[4-{{E}}-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-[6-(2-metoxi-etoximetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-vinil]-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(6-{{E}}-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida;
- N-(6-{{E}}-2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida;
- N-(6-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida;

- N-(6-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]-piridin-3-il)-acetamida;
- N-(6-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]-piridin-3-il)-metanosulfonamida;
- 3-{3-[(E)-2-(6-amino-piridin-3-il)-vinil]-5-tert-butil-4-metoxi-fenil}-1H-piridin-2-ona;
- N-(5-{{E}}-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida;
- 5 3-{3-[(E)-2-(6-amino-piridin-3-il)-vinil]-5-tert-butil-4-metoxi-fenil}-5-fluor-1H-piridin-2-ona;
- N-(5-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]-piridin-2-il)-metanosulfonamida;
- N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-hidroximetil-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-ciano-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 3-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-propionamida;
- 10 ácido 3-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-propiónico;
- N-(4-{{E}}-2-[2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-(2,2,2-trifluor-1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-vinil]-fenil)-metanosulfonamida;
- 3-{3-[(E)-2-(6-amino-piridazin-3-il)-vinil]-5-tert-butil-4-metoxi-fenil}-1H-piridin-2-ona;
- N-(6-{{E}}-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil]-piridazin-3-il)-metanosulfonamida;
- 15 3-{3-[(E)-2-(6-amino-piridazin-3-il)-vinil]-5-tert-butil-4-metoxi-fenil}-5-fluor-1H-piridin-2-ona;
- N-(6-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]-piridazin-3-il)-metanosulfonamida;
- 3-tert-butil-N-(3-hidroxi-2-metil-fenil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
- 2-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo;
- 20 N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]-3-hidroximetil-fenil)-metanosulfonamida;
- ácido 2-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]-5-metanosulfonilamino-benzoico;
- 2-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-etil]-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo;
- 25 ácido 2-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-etil]-5-metanosulfonilamino-benzoico;
- N-(4-{1-aminometil-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-dimetilaminometil-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-morfolin-4-ilmetil-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 30 N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- compuesto con ácido fórmico;
- N-(4-[2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-(3,3-difluor-pirrolidin-1-ilmetil)-etil]-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-ciano-1-metil-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 35 N-(4-{1-aminometil-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-metil-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-hidroximetil-1-metil-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{2-[2-hidroxi-5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 40 N-(4-{{E}}-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil]-3-ciano-fenil)-metanosulfonamida;

- 2-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-5-metanosulfonilamino-benzoato de metilo;
- 2-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-5-metanosulfonilamino-N,N-dimetil-benzamida;
- 5 ácido 2-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-5-metanosulfonilamino-benzoico;
- N-[4-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-metanosulfonamida;
- N-(4-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-3-hidroximetil-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-3-metoximetil-fenil)-metanosulfonamida;
- 10 2-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-N-(2-dimetilamino-etil)-5-metanosulfonilamino-N-metil-benzamida;
- N-(4-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-3-metoximetil-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-3-metoximetil-fenil)-metanosulfonamida;
- 15 N-(4-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-3-hidroximetil-fenil)-metanosulfonamida;
- ácido 2-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-5-metanosulfonilamino-benzoico;
- 20 N-(5-{2-[5-tert-butil-2-ciano-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida;
- N-(6-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-5-metil-piridin-3-il)-metanosulfonamida;
- N-(6-{2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida;
- N-(5-{2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-piridin-2-il)-metanosulfonamida;
- N-(4-{2-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-3-ciano-fenil)-metanosulfonamida;
- 25 N-(4-[5-tert-butil-2-hidroxi-3-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-feniletinil]-3-fluor-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-{2-[3-tert-butil-6-hidroxi-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-[4-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-3-(3-hidroxi-3-metil-butoximetil)-fenil]-metanosulfonamida;
- N-[4-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-3-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida;
- 30 N-(4-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-3-dimetilaminometil-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(1,5,6-trimetil-1H-benzoimidazol-4-il)-metanosulfonamida;
- N-[4-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-[6-(1-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil]-metanosulfonamida;
- 35 N-(4-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-(6-cianometil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- N-[4-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-[6-(2-hidroxi-etoximetil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il]-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil]-metanosulfonamida;
- N-(4-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(5-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
- 40 N-[4-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-3-(2-metoxi-etil)-fenil]-metanosulfonamida;
- (4-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-amida del ácido etanosulfónico;

- (6-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-piridin-3-il)-amida del ácido 2,2,2-trifluor-etanosulfónico;
- (4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-amida del ácido 3-pirrolidin-1-il-propano-1-sulfónico;
- 5 (4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-amida del ácido 3-morfolin-4-il-propano-1-sulfónico;
- (4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-amida del ácido 2-pirrolidin-1-il-etanosulfónico;
- 10 (4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-amida del ácido 2-morfolin-4-il-etanosulfónico;
- (4-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-amida del ácido 3-pirrolidin-1-il-propano-1-sulfónico;
- (4-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-amida del ácido 3-pirrolidin-1-il-propano-1-sulfónico;
- 15 N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-fluor-fenil)-metanosulfonamida;
- 3-{3-tert-butil-5-[(E)-2-(2-fluor-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-1H-piridin-2-ona;
- 2-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-benzonitrilo;
- [5-amino-1-(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 3-[3-tert-butil-4-metoxi-5-((E)-2-piridin-4-il-vinil)-fenil]-1H-piridin-2-ona;
- 20 3-[3-tert-butil-4-metoxi-5-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-fenil]-1H-piridin-2-ona;
- 2-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-benzoato de metilo;
- 3-{3-[(E)-2-(2-acetil-fenil)-vinil]-5-tert-butil-4-metoxi-fenil}-1H-piridin-2-ona;
- 3-{3-tert-butil-5-[(E)-2-(2-metanosulfonil-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-1H-piridin-2-ona;
- 4-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-nicotinonitrilo;
- 25 ácido 2-((E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-benzoico;
- 6-amino-N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-nicotinamida;
- [3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-(2,2,2-trifluor-etilamino)-piridazina-3-carboxílico;
- N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-2-etoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida;
- 30 N-(4-((E)-2-[3-tert-butil-2-(2-metoxi-etoxi)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida;
- N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-3-fluor-4-(2,2,2-trifluor-etilamino)-benzamida;
- N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2-fluor-4-hidroxi-benzamida;
- N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-(2,2,2-trifluor-etilamino)-benzamida;
- N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinamida;
- 35 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-6-ciclopropilamino-nicotinamida;
- N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-ciclopropilamino-benzamida;
- ácido {[3-(2',3'-difluor-6'-metoxi-bifenil-4-iloximetil)-benzoil]-metil-amino}-acético;
- N-(6-((E)-2-[3-(1-difluorometil-ciclopropil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil)-piridin-3-il)-metanosulfonamida;
- 40 3-tert-butil-N-(3-metanosulfonilamino-fenil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;

- 3-tert-butil-N-(4-metanosulfonilamino-ciclohexil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-benzamida;
 N-(6-{{(E)-2-[3-tert-butil-5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-piridin-3-il)-metanosulfonamida
 N-(4-{{(E)-2-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 5 N-(4-{{(E)-2-[3-(1-cloro-ciclopropil)-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{{(E)-2-[3-(1-cloro-ciclopropil)-5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{{(E)-2-[3-(1-cloro-ciclopropil)-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 10 N-(4-{{(E)-2-[2-metoxi-3-(1-metoxi-ciclopropil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{{(E)-2-[3-(1-cloro-ciclopropil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{{(E)-2-[3-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{{(E)-2-[3-(1-difluormetil-ciclopropil)-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 15 N-(4-{{(E)-2-[3-(1-difluormetil-ciclopropil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{{(E)-2-[3-(1-fluor-ciclobutil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{{(E)-2-[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{{(E)-2-[3-(1-cloro-ciclopropil)-5-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 20 N-(4-{{(E)-2-[3-(1-cloro-ciclopropil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{{(E)-2-[3-(1-difluormetil-ciclopropil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-2-(2-metoxi-etoxi)-benzamida;
 4-acetilamino-N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-benzamida;
 4-amino-N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-3-metil-benzamida;
 25 4-amino-N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2-trifluormetil-benzamida;
 4-amino-N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2-fluor-benzamida;
 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2-fluor-4-metanosulfonilamino-benzamida;
 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-2-metil-benzamida;
 [3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-amino-piridina-2-carboxílico;
 30 (4-trifluormetoxi-fenil)-amida del ácido 1-(morfolina-4-sulfonil)-piperidina-4-carboxílico;
 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metanosulfonilamino-benzamida;
 N-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-benzamida;
 N-(4-{2-[3-tert-butil-4-fluor-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-fenil)-metanosulfonamida;
 35 N-(4-{{(E)-2-[3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{{(E)-2-[2-metoxi-3-(1-metoxi-1-metil-etil)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{{(E)-2-[2-metoxi-3-(3-metil-oxetan-3-il)-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 N-(4-{{(E)-2-[5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-3-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-vinil}-fenil)-metanosulfonamida;
 40

- N-(4-((E)-2-[5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-ciclopropil-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida;
- N-[3-tert-butil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-4-metanosulfonilamino-N-metil-benzamida;
- N-(4-((E)-2-[3,3-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzofuran-7-il]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-((E)-2-[3,3-dimetil-7-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzofuran-5-il]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida;
- 5 N-(4-((E)-2-[7-(5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-il]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida;
- N-[3,3-dimetil-7-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzofuran-5-il]-4-metanosulfonilamino-benzamida;
- N-(4-((E)-2-[4-metoxi-3,3-dimetil-7-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-indan-5-il]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida;
- 10 succinato de mono-(3-{3-tert-butil-5-[(E)-2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-5-fluor-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetilo);
- (S)-2-amino-3-metil-butirato de 3-{3-tert-butil-5-[(E)-2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-5-fluor-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetilo;
- fosfato de mono-(3-{3-tert-butil-5-[(E)-2-(4-metanosulfonilamino-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-5-fluor-2-oxo-2H-piridin-1-ilmetilo); y
- 15 N-{3-[3-tert-butil-2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-1-etoxi-isoquinolin-7-il}-metanosulfonamida;
- N-(4-((E)-2-[2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-trifluormetil-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida;
- N-(4-((E)-2-[2-metoxi-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-(2,2,2-trifluor-etil)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
22. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 para el uso como medicamento.
- 20 23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 para el uso en el tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).
24. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (HCV).
- 25 25. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 mezclado por lo menos con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.