



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**SOLICITUD**  
**PATENTE DE INVENCION**

21 EXPEDIENTE N° 05-44568

54 TÍTULO "DERIVADOS DE 2-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE ELASTASA NEUTROFILA"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 211/86 , A61K31/4412  
A61P29/00

71 SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C 10 MAY 2005

SS

# PETITORIO



SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
 Bogotá, D.C. 2004-05-18 17:25:41  
 Folios: 229  
 Dependencia: 2000 DIVISION DE PATENTES Y MARCAS

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 12-06-05

①

### SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

### SOLICITANTE (71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje,  
Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,  
Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

### IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

### REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 39.690.713 TP 53.215

④

### INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BLADH, Hakan; KLINGSTEDT, Tomas; LARSSON, Joakim; LAWITZ,  
Karolina; LEPISTO, Matti; LONN, Hans y NIKITIDIS, Grigorios.

Dirección: AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund.

Nacionalidad o Domicilio: SUECIA.

⑤

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2003/001739

Fecha: 11-11-2003

Publicación Internacional No. WO 2004/043924 A1

Fecha: 27-05-2004

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE 2-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE ELASTASA NEUTROFILA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 211/86

A 61K31/4412

A61P29/00

⑧

### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SE

12.11.2002

0203348-8

SE

12.02.2003

0300388-6

SE

22.07.2003

0302120-1

⑨

Comprobante de Pago No. 05-31.672,

Fecha: Mayo 2 de 2005

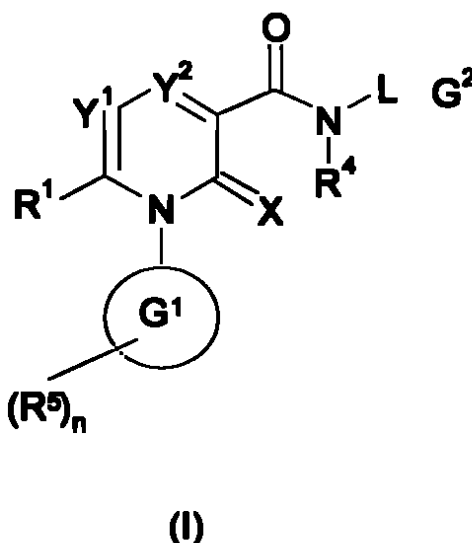
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones,)
- ☒ Copia del Reporte Examen Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del Reporte Examen Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción.

FIGURA CARACTERISTICA:

11



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 85044568 85044568 Folios: 228  
Fecha : 2005-05-10 17:25:41  
Tramite : 011 PAT. PATENTE 379 CASE 1901 411 PRESENTAC  
Deposiciones para AUTOSOLICITUD DE MARCAS DE PATENTES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 31,672  
FECHA : MAYO 2 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLORERA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 37737033 | 02/05/2005 | 6,290,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 443,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 443,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

**ANEXO**

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004  
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje  
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ to appear for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004  
at Macclesfield, England

  
SIMON RICHARD REEVES  
Duly Authorised Signatory

46716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció  
Simon Richard Reeves, a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento,  
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que  
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,  
la compañía nombrada en el documento que  
antecede, una sociedad debidamente organizada y  
existente conforme a las leyes de Suecia  
domiciliada en la  
ciudad de Vastra Malarehammen 9, SE-151  
85 Sodertalje, Suecia,  
legalmente constituida para un periodo de duración  
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social  
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha  
Compañía para conferir este poder, que el sello  
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en  
representación de la expresada Compañía, es el  
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se  
confiere este instrumento está comprendido dentro  
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de  
incorporación firmados en Stockholm  
con fecha Oct. 31/1913  
y certifica que de conformidad con la legislación de  
dicho Estado la anterior declaración juramentada es  
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella  
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26<sup>th</sup> day of July 2004,  
personally Simon Richard Reeves came

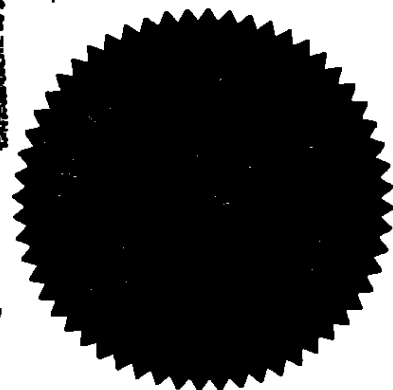
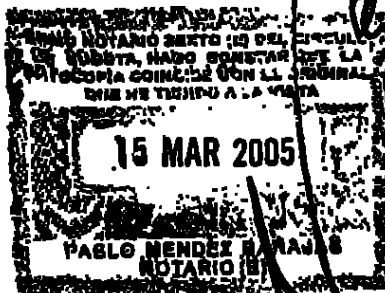
to me known, and known to me to be the person who  
signed the foregoing instrument, who being by me  
duly sworn did depose and say that he is the a  
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,  
the company named within, a Corporation organized  
and existing under the laws of Sweden

domiciled at  
Vastra-Malarehammen 9, SE-151 85 Sodertalje,  
Sweden  
legally constituted for a period of tenure not yet  
expired, which exercises its corporate purposes  
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to  
confer this power of attorney; that the seal affixed  
hereunto by the deponent in the name and on behalf  
of said Corporation is the corporate seal thereof; and  
that the purpose for which this instrument is granted  
is included within the corporate purposes of the  
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles  
of Incorporation of said Corporation executed at  
STOCKHOLM  
under date of 31 October 1913  
and hereby certifies that under the laws of said State  
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that  
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing  
Notary Public  
Wilkes-Barre  
Peshawar  
England



**APOSTILLE**  
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Halg Elverdjian  
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public  
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public  
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres  
Certified/Attesté  
6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

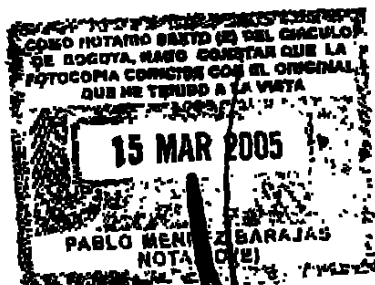
9. Stamp:  
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



6

**TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.**

---

**Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB**

**Firmado por:**

**SIMON RICHARD REEVES**

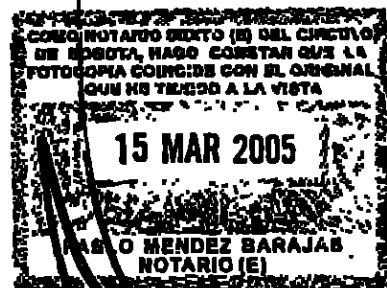
**Certificación Notarial**

**Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,  
John Haig Ekserdjian**

**[Sello Lacrado de Notario Público]**

**JOHN HAIG EKSERDJIAN**

**Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra**



**MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA**

7

## APOSTILLA

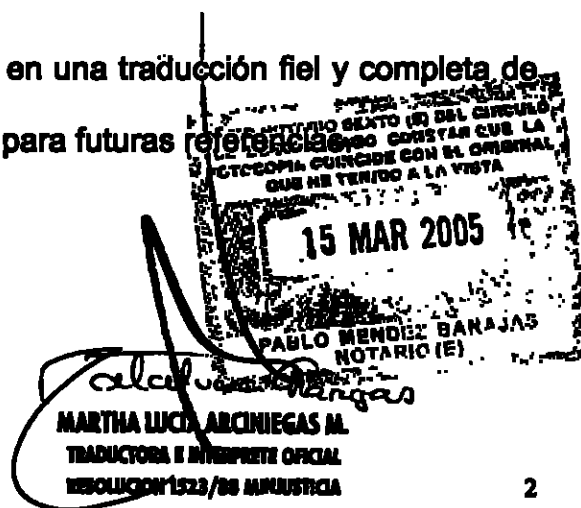
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por **John Halg Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

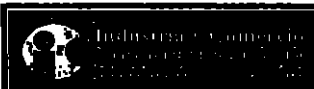
## Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina **E.M. Fitzgerald**
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Folio 9 Extracto  
Folios 11 y 12  
Don Juan  
G



FORMATO DE DIGITALIZACION  
RELACION DE ANEXOS



Royal  
Technologies S.A.  
Empresas Comerciales y Tecnológicas S.A.

8

| Expediente No |                            | 050 44568      | No de Folia |
|---------------|----------------------------|----------------|-------------|
| Item          |                            | No de unidades | 8           |
| 1             | CD                         |                | ✓           |
| 2             | DVD                        |                |             |
| 3             | REVISTA                    |                |             |
| 4             | LIBRO                      |                |             |
| 5             | PERIODICO                  |                |             |
| 6             | DISQUETES                  |                | ✓           |
| 7             | SOBRE DE MANILA            | X              | ✓           |
| 8             | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA  |                |             |
| 9             | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO |                |             |
| 10            | OTROS:                     |                |             |

Observaciones:

Arte final

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/SE2003/001739

## A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7: C07D 211/86, C07D 239/22, A61K 31/4412, A61K 31/505, A61P 29/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

## B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7: C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, Ninguna clase como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM, DATO ABS

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría * | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| X           | WO 02053543 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.),<br>11 de julio de 2002 (11.07.2002), ver página 143<br><br>— | 1-7, 10                           |
| X           | US 4181658 A (VOLKER HITZEL ET AL), 1 de enero de 1980<br>(01.01.1980), ver ejemplo 2               | 1-7, 10                           |
| A           | US 5441960 A (PETER R. BERNSTEIN ET AL),<br>15 de agosto de 1995 (15.08.1995)<br><br>—<br>-/-       | 1-10                              |

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

### \* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'I' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

29 Enero 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

17.02.2004

Nombre y dirección de correo de ISA

Oficina de Patente Sueca  
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM  
Fax No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Carolina Gómez Lager L&BE  
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/ 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

**Solicitud Internacional No.  
PCT/SE 2003/001739**

**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)**

**Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:**

1. ☒ **Reivindicaciones Nos.: 7**

**porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:**

**Ver siguiente hoja**

- 2. ☐ Reivindicaciones Nos.:**

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

**Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)**

**Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:**

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

## Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

## **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.  
PCT/SE 2003/001739

La reivindicación 7 se refiere a método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia o método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal/ Regla 39.1 (iv). Sin embargo ha sido ejecutada una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados del compuesto/composición.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 2003/001739

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 211/86, C07D 239/22, A61K 31/4412, A61K 31/505, A61P 29/00  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CHEM. ABS DATA

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages      | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 02053543 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.),<br>11 July 2002 (11.07.2002), see page 143<br>-- | 1-7,10                |
| X         | US 4181658 A (VOLKER HITZEL ET AL), 1 January 1980<br>(01.01.1980), see example 2<br>-- | 1-7,10                |
| A         | US 5441960 A (PETER R. BERNSTEIN ET AL),<br>15 August 1995 (15.08.1995)<br>-----        | 1-10                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents                                                                                                                                   | * "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |
| * "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | * "E" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                |                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search:<br>29 January 2004                                                  | Date of mailing of the international search report:<br>17-02-2004                 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Swedish Patent Office<br>Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM<br>Facsimile No. +46 8 666 02 86 | Authorized officer<br>Carolina Gómez Lagerlöf/ED<br>Telephone No. +46 8 782 25 00 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 2003/001739

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 2003/001739

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Claim 7 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

27 de Mayo de 2004 (27.05.2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/041802 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: C07D 211/86,  
239/22, A61K 31/4412, 31/505, A61P29/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2003/001739

(22) Fecha de Registro Internacional: 11 de Noviembre 2003 (11.11.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

|           |                         |              |    |
|-----------|-------------------------|--------------|----|
| 0203348-8 | 12 de Noviembre de 2002 | (12.11.2002) | SE |
| 0300388-6 | 12 de Febrero de 2003   | (12.02.2003) | SE |
| 0302120-1 | 22 de Julio de 2003     | (22.07.2003) | SE |

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE)

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para U.S solamente): BLADH, Hakan [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). KLINGSTEDT, Tomas [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). LARSSON, Jesklim [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). LAWITZ, Karolina [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). LEPISTO, Matti [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). LONN, Hans [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). NIKITIDIS, Grigorios [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).

(74) Agentes: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

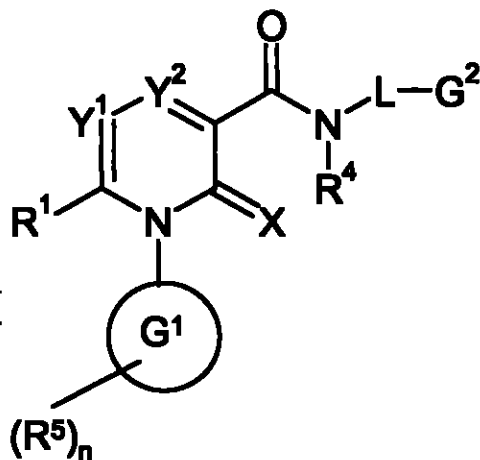
- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE 2-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE ELASTASA NEUTROFILA"



(I)

(57) Resumen: Se proveen compuestos nuevos de formula (I) en donde R1, R4, R5, G1, G2, X, L, Y1, Y2 y n son como se definieron en la Descripción, e isómeros ópticos, racematos y tautómeros de esta, y sales farmacéuticamente aceptables de esta; junto con los procesos para su preparación, las composiciones que los contienen y su uso en terapia. Los compuestos son inhibidores de la elastasa neutrófila.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
27 May 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2004/043924 A1(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 211/86,  
239/22, A61K 31/4413, 31/505, A61P 39/00(21) International Application Number:  
PCT/SI2003/001739(22) International Filing Date:  
11 November 2003 (11.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:  
0303348-8 12 November 2002 (12.11.2002) SE  
0300388-6 12 February 2003 (12.02.2003) SE  
0302130-1 22 July 2003 (22.07.2003) SECZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH,  
GM, GR, GU, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,  
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted  
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,  
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO  
patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

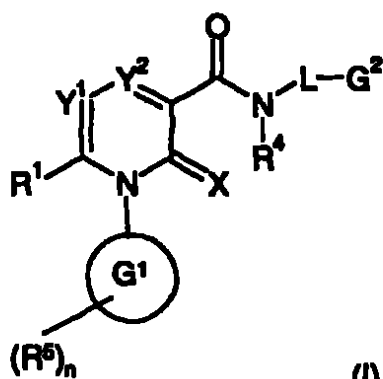
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(71) Applicant (for all designated States except US): AS-  
TRAZENECA AB [SE/SI]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): BLADH, Håkan  
[SI/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).  
KLINGSTEDT, Tomas [SE/SI]; AstraZeneca R & D  
Lund, S-221 87 Lund (SE). LARSSON, Jonkian [SI/SE];  
AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). LAWITZ,  
Kerstin [SI/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87  
Lund (SE). LKPISTÖ, Matti [SE/SE]; AstraZeneca R &  
D Lund, S-221 87 Lund (SE). LÖNN, Hans [SE/SI]; As-  
traZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). NIKITIDIS,  
Grigoris [SI/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87  
Lund (SE).(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-  
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

(54) Title: 2-PYRIDONE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF NEUTROPHIL ELASTASE



(I)

(57) Abstract: There are provided novel compounds of formula (I) wherein R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, X, L, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> and n are as defined in the Specification and optical isomers, racemates and tautomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof; together with processes for their preparation, compositions containing them and their use in therapy. The compounds are inhibitors of neutrophil elastase.

# TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT

## REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes) (PCT Artículo 36 y Regla 70)

17

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                             |                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Registro de referencia del solicitante o agente</b><br>100849-1 WO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b> Ver Forma PCT/IPEA/416                                         |                                                       |
| <b>Solicitud Internacional No.</b><br>PCT/SE 2003/001739                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Fecha de registro internacional (día/mes/año)</b><br>11.11.2003                          | <b>Fecha de prioridad (día/mes/año)</b><br>12.11.2002 |
| <b>Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC</b><br>C07D 211/86, C07D 239/22, A61K 31/4412, A61K 31/505, A61P 29/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                             |                                                       |
| <b>Solicitante</b><br>AstraZeneca AB et al                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                             |                                                       |
| 1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.<br>2. Este REPORTE consta de un total de <u>4</u> hojas, incluyendo esta carátula.<br>3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:<br>a. <input type="checkbox"/> (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue:<br><input type="checkbox"/> hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).<br><input type="checkbox"/> hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.<br>b. <input type="checkbox"/> (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                             |                                                       |
| 4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:<br><div style="display: flex; flex-direction: column;"> <div style="display: flex; align-items: flex-start; margin-bottom: 5px;"> <input checked="" type="checkbox"/> Casilla No. I           <div style="margin-left: 20px;">Bases del Reporte</div> </div> <div style="display: flex; align-items: flex-start; margin-bottom: 5px;"> <input type="checkbox"/> Casilla No. II           <div style="margin-left: 20px;">Prioridad</div> </div> <div style="display: flex; align-items: flex-start; margin-bottom: 5px;"> <input checked="" type="checkbox"/> Casilla No. III           <div style="margin-left: 20px;">No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</div> </div> <div style="display: flex; align-items: flex-start; margin-bottom: 5px;"> <input type="checkbox"/> Casilla No. IV           <div style="margin-left: 20px;">Falta de unidad de invención</div> </div> <div style="display: flex; align-items: flex-start; margin-bottom: 5px;"> <input checked="" type="checkbox"/> Casilla No. V           <div style="margin-left: 20px;">Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</div> </div> <div style="display: flex; align-items: flex-start; margin-bottom: 5px;"> <input type="checkbox"/> Casilla No. VI           <div style="margin-left: 20px;">Ciertos documentos citados</div> </div> <div style="display: flex; align-items: flex-start; margin-bottom: 5px;"> <input type="checkbox"/> Casilla No. VII           <div style="margin-left: 20px;">Ciertos defectos en la solicitud internacional</div> </div> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <input type="checkbox"/> Casilla No. VIII           <div style="margin-left: 20px;">Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</div> </div> </div> |                                                                                             |                                                       |
| <b>Fecha de presentación de la demanda</b><br>18.05.2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Fecha de terminación de este reporte</b><br>14.02.2005                                   |                                                       |
| <b>Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE</b><br>Patent- och registreringsverket<br>Box 5055<br>S-102 42 STOCKHOLM<br>Fax No. +46 8 667 72 88                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Funcionario autorizado</b><br>Carolina Gómez Lagerlöf/EÖ<br>Teléfono No. +46 8 782 25 00 |                                                       |

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma \_\_\_\_\_, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

☒ la solicitud internacional según se presentó/ suministro originalmente

☐ la descripción:

páginas \_\_\_\_\_ como se presentó/suministro originalmente  
páginas \* \_\_\_\_\_ recibida por esta Autoridad en \_\_\_\_\_  
páginas \* \_\_\_\_\_ recibida por esta Autoridad en \_\_\_\_\_

☐ las reivindicaciones:

páginas \_\_\_\_\_ como se presentó/suministro originalmente  
páginas \* \_\_\_\_\_ las modificaciones (todas con afirmación)según Artículo 19  
páginas \* \_\_\_\_\_ recibida por esta Autoridad en \_\_\_\_\_  
páginas \* \_\_\_\_\_ recibida por esta Autoridad en \_\_\_\_\_

☐ los dibujos:

Páginas \_\_\_\_\_ como se presentó/suministro originalmente  
Páginas \* \_\_\_\_\_ recibida por esta Autoridad en \_\_\_\_\_  
Páginas \* \_\_\_\_\_ recibida por esta Autoridad en \_\_\_\_\_

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas \_\_\_\_\_
- ☐ las reivindicaciones, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ los dibujos, hojas/figuras \_\_\_\_\_
- ☐ listado de secuencia (especificar) \_\_\_\_\_
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar) \_\_\_\_\_

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2G)..

- ☐ la descripción, páginas \_\_\_\_\_
- ☐ las reivindicaciones, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ los dibujos, hojas/figuras \_\_\_\_\_
- ☐ secuencia que enumera (especificar) \_\_\_\_\_
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar) \_\_\_\_\_

\*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE  
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.  
PCT/SE 2003/001739

19

**Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 7

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 7  
se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (especificar):

Ver Regla 67.1. (iv) del PCT.: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. \_\_\_\_\_

son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. \_\_\_\_\_ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. \_\_\_\_\_

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

**' REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE  
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.  
PCT/SE 2003/001739

**Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

**1. Afirmación**

|                               |                  |           |    |
|-------------------------------|------------------|-----------|----|
| Novedad (N)                   | Reivindicaciones | 8-9       | SI |
|                               | Reivindicaciones | 1-6, 10   | NO |
| Nivel inventivo (IS)          | Reivindicaciones | 8-9       | SI |
|                               | Reivindicaciones | 1-6, 10   | NO |
| Aplicabilidad industrial (IA) | Reivindicaciones | 1-6, 8-10 | SI |
|                               | Reivindicaciones |           | NO |

**2. Citaciones y Explicaciones (Regla 70.7)**

Las reivindicaciones revelan derivados de piridina que con inhibidores de la elastasa neutrófila.

Se encontraron los siguientes documentos en la búsqueda:

A WO 02053543  
B US 4181858  
C US 5441960

El Documento A revela derivados de piridina que tienen una afinidad por un receptor canabinoide tipo 2. La descripción muestra compuestos que están cubiertos por el alcance de las reivindicaciones de la solicitud (ver p. 143).

El Documento B revela derivados del ácido nicotinamido-N-benzóico que tienen un efecto de disminución del azúcar en la sangre. El ejemplo 2 del documento está cubierto por el alcance de las reivindicaciones de la solicitud.

El Documento C muestra compuestos similares que son inhibidores de la elastasa neutrófila humana. El Documento C muestra el estado general de la técnica.

Así, se considera que las reivindicaciones 1-6 y 10 no cumplen los requisitos de novedad y nivel inventivo.

Se considera que las reivindicaciones 8-9 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY  
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

| CODE                 | DATE | NTD |
|----------------------|------|-----|
| TABILITY             |      |     |
| ANOM 04 MAR 2005 GPs |      |     |

|                                                                                                                                                 |                                                          |                                      |                |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>100849-1 WO                                                                                            |                                                          | FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA |                | DATA<br>ENTERED |
| International application No.<br>PCT/SE2003/001739                                                                                              | International filing date (day/month/year)<br>11.11.2003 | Priority<br>12.11.2002               | FINAL<br>CHECK |                 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>C07D 211/86, C07D 239/22, A61K 31/4412, A61K 31/505, A61P 29/00 |                                                          |                                      |                |                 |
| Applicant<br>AstraZeneca AB et al                                                                                                               |                                                          |                                      |                |                 |

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
  - a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of \_\_\_\_\_ sheets, as follows:
    - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
    - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
  - b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) \_\_\_\_\_, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).
4. This report contains indications relating to the following items:

|                                     |              |                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. I    | Basis of the report                                                                                                                                             |
| <input type="checkbox"/>            | Box No. II   | Priority                                                                                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. III  | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability                                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Box No. IV   | Lack of unity of invention                                                                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. V    | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| <input type="checkbox"/>            | Box No. VI   | Certain documents cited                                                                                                                                         |
| <input type="checkbox"/>            | Box No. VII  | Certain defects in the international application                                                                                                                |
| <input type="checkbox"/>            | Box No. VIII | Certain observations on the international application                                                                                                           |

|                                                                                                                                               |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br>18.05.2004                                                                                                | Date of completion of this report<br>14.02.2005                                   |
| Name and mailing address of the IPEA/SE<br>Patent- och registreringsverket<br>Box 5055<br>S-102 42 STOCKHOLM<br>Facsimile No. +46 8 667 72 88 | Authorized officer<br>Carolina Gómez Lagerlöf/EÖ<br>Telephone No. +46 8 782 25 00 |

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)

# INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2003/001739

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on a translation from the original language into the following language \_\_\_\_\_ which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
  - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
  - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

- ☒ the international application as originally filed/furnished
- ☐ the description:
- pages \_\_\_\_\_ as originally filed/furnished
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:
- pages \_\_\_\_\_ as originally filed/furnished
- pages\* \_\_\_\_\_ as amended (together with any statement) under Article 19
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:
- pages \_\_\_\_\_ as originally filed/furnished
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing (specify): \_\_\_\_\_
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): \_\_\_\_\_

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing (specify): \_\_\_\_\_
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): \_\_\_\_\_

\* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superceded."

# INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2003/001739

## Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 7

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 7  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in the Annex C-61s of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2003/001739

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

|                               |        |           |     |
|-------------------------------|--------|-----------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 8-9       | YES |
|                               | Claims | 1-6, 10   | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims | 8-9       | YES |
|                               | Claims | 1-6, 10   | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-6, 8-10 | YES |
|                               | Claims |           | NO  |

## 2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The claims disclose pyridine derivatives that are neutrophil elastase inhibitors.

The following documents were found in the search:

A WO 02053543

B US 4181658

C US 5441960

Document A discloses pyridine derivatives that have an affinity for a cannabinoid 2-type receptor. The description shows compounds that are covered by the scope of the claims of the application (see p 143).

Document B discloses nicotinamido-N-benzoic acid derivatives that have a blood sugar lowering effect. Example 2 in the document is covered by the scope of the claims of the application.

Document C shows similar compounds that are inhibitors of human neutrophil elastase. Document C shows the general state of the art.

Thus, claims 1-6 and 10 are not considered to fulfil the requirements of novelty and inventive step.

Claims 8-9 are considered to fulfil the requirements of novelty, inventive step and industrial applicability.

**DERIVADOS DE 2-PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE ELASTASA  
NEUTRÓFILA**

**RESUMEN, OBJETIVO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

Se proveen compuestos nuevos de fórmula (I) en donde R1, R4, R5, G1, G2, X, L, Y1, Y2 y n son como se definieron en la Descripción, e isómeros ópticos, racematos y tautómeros de este, y sales farmacéuticamente aceptables de este; junto con los procesos para su preparación, las composiciones que los contienen y su uso en terapia. Los compuestos son inhibidores de la elastasa neutrófila.

## **DERIVADOS DE 2-PIRIDONA COMO INHIBIDORES DE ELASTASA NEUTROFILA**

### **Campo de la Invención**

**Esta invención está relacionada con nuevos derivados de 2-piridona, los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia.**

### **Antecedentes de la Invención**

**Las elastasas son posiblemente las enzimas más destructivas en el cuerpo, que tienen la habilidad de degradar virtualmente todos los componentes de tejido conectores. La degradación proteolítica incontrolada por las elastasas ha estado implicada en un número de condiciones patológicas. La elastasa neutrófila humana (hNE), un miembro de la superfamilia quimotripsina de las proteasas de serina, es una enzima de 33-kDa almacenada en los gránulos azurofílicos de los neutrófilos. En los neutrófilos, la concentración de NE excedía 5 mM y se estima que su cantidad celular total es de hasta 3 pg. A la activación, la NE es rápidamente liberada de los gránulos en el espacio extracelular con alguna porción que permanece enlazada a la membrana de plasma del neutrófilo (Ver Kawabat et al., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10). La principal función fisiológica intracelular de la NE es la degradación de moléculas orgánicas extranjeras fagocitadas por los neutrófilos, mientras que el principal objetivo para la elastasa extracelular es la elastina (Janoff and Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155). La NE es única, comparada con otras proteasas (por ejemplo, proteinasa 3) por su habilidad para degradar casi toda la matriz extracelular y proteínas de plasma claves (Ver Kawabat et al., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10). Degradar un amplio rango de proteínas de matriz extracelular tales como elastina, laminina de colágenos Tipo 3 y Tipo 4, fibronectina, citoquinas, etc. (Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980). La NE es un mediador común importante de muchos cambios patológicos observados en la enfermedad de pulmón crónica incluyendo daño epitelial (Stockley, R.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113).**

El papel destructivo de la NE se solidificó hace casi 40 años cuando Laurell and Ericsson informaron una asociación de la obstrucción de aire crónica y el enfisema, con deficiencia de suero  $\alpha$ 1-antitripsina (Laurell and Ericsson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140). Posteriormente, se determinó que la  $\alpha$ 1-antitripsina es el inhibidor endógeno más importante de la NE humana. Se cree que el desbalance entre la NE humana y la antiproteasa endógena causa NE humana en exceso en tejidos pulmonares, que se considera como un factor patogénico más importante en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). La NE humana excesiva muestra un perfil destructivo prominente y toma parte activa en la destrucción de las estructuras pulmonares normales, seguido del agrandamiento irreversible de los espacios de aire respiratorios, como se ve principalmente en el enfisema. Hay un aumento en el reclutamiento de neutrófilo en los pulmones que está asociado con la carga aumentada de elastasa en el pulmón y enfisema en ratones deficientes del inhibidor  $\alpha$ 1-proteinasa (Cavara et al., 1996, Lab. Invest. 273-280). Los individuos de niveles más altos del complejo inhibidor  $\alpha$ 1 proteinasa de NE en el fluido de lavado broncoalveolar muestran disminución acelerada significativa de las funciones del pulmón comparado con aquellos de niveles más bajos (Betsuyaku et al., Respiration, 67, 261-267). La instilación de NE humana mediante la tráquea en ratas causa hemorragia del pulmón, acumulación de neutrófilos durante la fase aguda y cambios enfisematosos durante la fase crónica (Karaki et al., 2002, Am J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500). Los estudios han mostrado que la fase acuosa del enfisema pulmonar y la hemorragia pulmonar causada por la NE en hámsters se puede inhibir mediante el pre-tratamiento con inhibidores de NE (Fujie et al., 1999, Inflamm. Res. 48, 160-167).

La inflamación de la vía aérea predominante de neutrófilo y la obstrucción de cómo de las vías aéreas son las características patológicas más importantes de la COPD, incluyendo fibrosis quística y bronquitis crónica. La NE afecta la producción de mucina, conduciendo a la obstrucción de moco de las vías aéreas. Se reporta que la NE aumenta la expresión del gen mucina respiratorio mayor, MUC5AC (Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. respir. Cell Biol., 26, 447-452). La administración en aerosol de NE a conejillos de indias produce daño epitelial extensivo dentro de los 20 minutos de contacto (Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411).

Adicionalmente, la NE reduce la frecuencia del ritmo ciliar del epitelio respiratorio humano *in vitro* (Smallan et al., 1984, Thorax, 39, 663-667) que es consistente con la claridad mucociliar reducida que se observa en los pacientes de COPD (Currie et al., 1984, Thorax, 42, 126-130). La instilación de la NE en las vías aéreas conduce a hiperplasia de la glándula de moco en hámsters (Lucey et al., 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366). Un papel de la NE también está implicado en la hipersecreción de moco en el asma. En un modelo de asma aguda en conejillos de indias sensibilizados con alérgeno, un inhibidor de NE, se previno la desgranulación de células calciformes y la hipersecreción de moco (Nadel et al., 1999, Eur. Resp. J., 190-196).

También se ha mostrado que la NE tiene un papel en la patogénesis de fibrosis pulmonar. El complejo inhibidor NE: $\alpha$ 1-protenasa está aumentado en el suero de pacientes con fibrosis pulmonar, que se correlaciona con los parámetros clínicos en estos pacientes (Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125). En un modelo de murina de fibrosis pulmonar humana, un inhibidor de NE redujo la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Taooka et al., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 206-265). Investigadores adicionales han mostrado que los ratones deficientes de NE son resistentes a la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (Dunsmore et al., 2001, Chest, 120, 35S-36S). Se encontró que el nivel de NE en el plasma es elevado en pacientes que progresaron de ARDS, implicando la importancia de NE en la patogénesis de la enfermedad ARDS temprana. (Donnelly et al., 1995, Am. Red. Crit. Care Med., 151, 428-1433). Las antiproteasas y la NE complejada con antiproteasa están aumentadas en el área del cáncer de pulmón (Marchandise et al., 1989, Eur. Resp. J. 623-629). Estudios recientes han mostrado que el polimorfismo en la región promotora del gen NE está asociado con el desarrollo del cáncer de pulmón (Taniguchi et al., 2002, Clin. Cancer Res., 8, 1115-1120).

El daño de pulmón agudo causado por la endotoxina en animales experimentales está asociado con niveles elevados de NE (Kawabata et al., 1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018). La inflamación del pulmón aguda, causada por la inyección intratraqueal de lipopolisacárido en ratones ha mostrado que eleva la actividad de NE en el fluido de lavado

broncoalveolar que es inhibida significativamente por un inhibidor de NE (Fujie et al., 1999, *Eur. J. Pharmacol.*, 374, 117-125; Yasui et al., 1995, *Eur. Resp. J.*, 8, 1293-1299). La NE también juega un papel importante en el aumento inducido por neutrófilo de la permeabilidad microvascular pulmonar observada en un modelo de daño de pulmón agudo causado por el factor  $\alpha$  de necrosis de tumor (TNF $\alpha$ ) y forbol miristato acetato (PMA) en pulmones de conejo prefundidos aislados (Miyazaki et al., 1998, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157, 89-94).

Se ha sugerido un papel de la NE en el engrosamiento de la pared vascular pulmonar inducida por monocrotolina, e hipertrofia cardíaca (Molteni et al., 1989, *Biochemical Pharmacol.* 38, 2411-2419). El inhibidor de serina elastasa invierte la hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina y el remodelamiento en las arterias pulmonares de rata (Cowan et al., 2000, *Nature Medicine*, 6, 698-702). Estudios recientes han mostrado que la serina elastasa, esto es, NE o la elastasa vascular son importantes en la muscularización inducida por humo de cigarrillo de pequeñas arterias pulmonares en conejillos de indias (Wright et al., 2002, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 166, 945-960).

La NE juega un papel clave en el daño isquémico cerebral experimental (Shimakura et al., 2002, *Brain Research*, 858, 55-60), en el daño de pulmón de isquemia-reperfusión (Kishima et al., 1998, *Ann. Thorac. Surg.* 65, 913-918) e isquemia miocárdica en el corazón de rata (Tiefenbacher et al., 1997, *Eur. J. Physiol.*, 433, 563-570). Los niveles de NE humano en el plasma son significativamente aumentados sobre el normal en enfermedades de intestino inflamatorio, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (Adeyemi et al., 1985, *Gut*, 26, 1306-1311). En adición, también se ha asumido que está involucrada en la patogénesis de la artritis reumatoidea (Adeyemi et al., 1986, *Rheumatol. Int.*, 6, 57). El desarrollo de la artritis inducida por colágeno en ratones es suprimido por un inhibidor de NE (Kakimoto et al., 1995, *Cellular Immunol.* 165, 26-32).

Así, la NE humana es una de las serina proteasas más destructiva y ha estado implicada en una variedad de enfermedades inflamatorias. El inhibidor endógeno importante de la NE humana es  $\alpha$ 1-antitripsina. Se cree

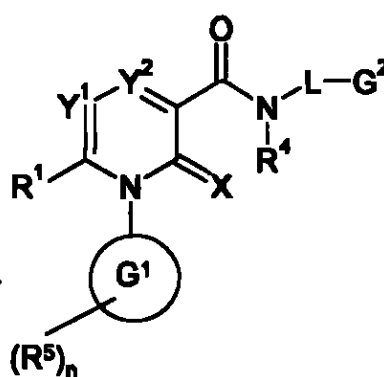
que el desbalance entre la NE humana y la antiproteasa da lugar a exceso de la NE humana produciendo una destrucción de tejido descontrolada. El balance proteasa/antiproteasa se puede alterar mediante la disponibilidad disminuida de la  $\alpha$ 1-antitripsina ya sea a través de la inactivación por oxidantes tales como humo de cigarrillo, o como un resultado de la inhabilidad genética para producir suficientes niveles de suero. La NE humana ha sido implicada en la promoción o exacerbación de un número de enfermedades como enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, síndrome de sufrimiento respiratorio adulto (ARDS), daño por reperfusión isquemia, artritis reumatoidea e hipertensión pulmonar.

WO 02/053543 revela derivados de pirodona que tienen afinidad para el receptor tipo 2 canabinoide.

La presente invención revela nuevos derivados de 2-pirodona que son inhibidores de la elastasa neutrófila humana y serina proteasas homólogas tales como proteinasa 3 y elastasa pancreática, y son de este modo útiles en terapia.

### Revelación de la Invención

La presente invención provee un compuesto de formula (I)



(I)

en donde

X representa O o S;

**Y<sup>1</sup> representa N o CR<sup>2</sup>; y cuando R<sup>1</sup> representa OH, Y<sup>1</sup> también puede, en la forma tautomérica, representar NR<sup>6</sup>;**

**Y<sup>2</sup> representa CR<sup>3</sup>; y cuando Y<sup>1</sup> representa CR<sup>2</sup>, entonces Y<sup>2</sup> también puede representar N;**

**R<sup>1</sup> representa H o alquilo C1 a 6; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, CHO, OR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>10</sup> y SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;**

**y, cuando Y<sup>1</sup> representa N, R<sup>1</sup> puede también representar OH;**

**R<sup>7</sup> representa H, alquilo C1 a 6 o fenilo; estando dicho fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente por halógeno, alquilo C1 a 6 y alcoxi C1 a 6;**

**R<sup>2</sup> representa H, halógeno o alquilo C1 a 6;**

**R<sup>3</sup> representa H o F;**

**G<sup>1</sup> representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco- o seis- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; o G<sup>1</sup> representa un anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado de cinco- o seis- miembros; o G<sup>1</sup> representa un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de cinco- o seis- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y NR<sup>13</sup>, en donde R<sup>13</sup> representa H o alquilo C1 a 6;**

**R<sup>5</sup> representa H, halógeno, alquilo C1 a 6, CN, alcoxi C1 a 6, NO<sub>2</sub>, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F o alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F;**

**R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> representan independientemente H o alquilo C1 a 3; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más átomos de F;**

**n representa un entero 1, 2, o 3, y cuando n representa 2 o 3, cada grupo R<sup>5</sup> es seleccionado independientemente;**

**R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup> representan independientemente H o alquilo C1 a 6; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente por OH y alcoxi C1 a 6;**

**o R<sup>4</sup> y L están unidos juntos de forma que el grupo -NR<sup>4</sup>L representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR<sup>16</sup>;**

**L representa un enlace, O, NR<sup>29</sup> o alquilo C1 a 6; dicho alquilo que incorpora opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S y NR<sup>16</sup>; y dicho alquilo estando opcionalmente sustituido adicionalmente por OH u OMe;**

**G<sup>2</sup> representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de:**

- i) fenilo o fenoxi;
- ii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, S(O)<sub>p</sub> y NR<sup>17</sup>, y que incorpora opcionalmente además un grupo carbonilo; o

**G<sup>2</sup> representa un sistema de anillo bicíclico en el cual cada uno de los dos anillos es seleccionado independientemente de:**

- i) fenilo;
- ii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, S(O)<sub>p</sub> y NR<sup>17</sup>, y que incorpora opcionalmente además un grupo carbonilo;

**y los dos anillos están ya sea fusionados juntos, o están enlazados directamente juntos o están separados por un grupo enlazante seleccionado de O, S(O)<sub>q</sub> o CH<sub>2</sub>;**

estando dicho sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido adicionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, OH, alquilo C1 a 6, alcoxi C1 a 6, halógeno,  $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^{38}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{20}$ ,  $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ,  $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ ,  $\text{SC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{25}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ , alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F y alquilo C1 a 3 sustituido por  $\text{SO}_2\text{R}^{39}$ , o por uno o más átomos de F; o

cuando L no representa un enlace,  $\text{G}^2$  puede también representar H;

m, p, q, s y t representan independientemente un entero 0, 1 o 2;

$\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$  representan independientemente H, alquilo C1 a 6, formilo o alcanolio C2 a 6; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente por fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C1 a 6, alcoxi C1 a 6 o  $\text{SO}_2\text{R}^{30}$ ;

o el grupo  $\text{NR}^6\text{R}^9$  junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y  $\text{NR}^{28}$ ;

$\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{19}$  representan independientemente H, alquilo C1 a 6, formilo, alcanolio C2 a 6;  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{32}$  o  $\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ ; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente por halógeno, CN, alcoxi C1 a 4 o  $\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$ ;

$\text{R}^{25}$  representa H, alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6; estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN,  $\text{CONR}^{35}\text{R}^{36}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{37}$ ,  $\text{OCOR}^{40}$ , cicloalquilo C3 a 6, un anillo heterocíclico saturado de C4 a 7 que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O,  $\text{S}(\text{O})_p$  y  $\text{NR}^{43}$  y fenilo, o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, alquilo C1 a 4, alcoxi C1 a 4, OH,  $\text{CONR}^{44}\text{R}^{45}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{46}$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{47}$  y  $\text{NHCOCH}_3$ ;

$R^{26}$  y  $R^{27}$  representan independientemente H, alquilo C1 a 6, formilo o alcanilo C2 a 6;

$R^{32}$  representa H, alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6;

$R^{38}$  representa H, alquilo C1 a 6 o fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente por halógeno, alquilo C1 a 6 o alcoxi C1 a 6;

$R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$  y  $R^{47}$  representan independientemente H o alquilo C1 a 6;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos, con la condición de que los siguientes compuestos no son reivindicados:

N-bencil-5,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(2-fenetil)-5,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(2-hidroxietil)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

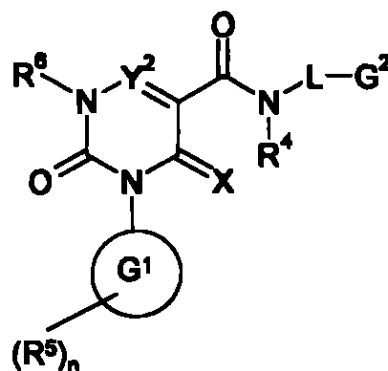
N-[2-(dimetilamino)etil]-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;

ácido 4-[2-[[[1,2-dihidro-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-3-piridinil]carbonil]amino]etil]-benzóico; y

ácido 4-[2-[[[1-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinil]carbonil]amino]etil]-benzóico.

Los compuestos de formula (I) pueden existir en formas enantioméricas. Se entenderá que todos los enantiómeros, diastereómeros, racematos y mezclas de estos están incluidas dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de formula (I) pueden también existir en varias formas tautoméricas. Así, por ejemplo, los compuestos de formula (I) en donde  $R^1$  representa OH y  $Y^1$  representa N, son tautómeros de los compuestos de formula (Ia) en donde  $R^6$  representa H.



(Ia)

Todas las formas tautoméricas posibles y mezclas de estas están incluidas dentro del alcance de la invención. Los compuestos de formula (Ia) en donde  $R^6$  representa H o alquilo C1 a 6 opcionalmente sustituido, están de esta forma específicamente incluidos dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique de otra forma, el término "alquilo C1 a 6" referido aquí denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, pentilo y hexilo. Los términos "alquilo C1 a 3" y "alquilo C1 a 4" se interpretan análogamente.

Ejemplos de "alquilo C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F" incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y 3,3,3-trifluoropropilo.

A menos que se indique de otra forma, el término "alcoxi C1 a 6" referido aquí denota un sustituyente de oxígeno enlazado a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi y s-butoxi. Los términos "alcoxi C1 a 3" y "alcoxi C1 a 4" se interpretan análogamente.

Ejemplos de "alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F" incluyen fluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi.

A menos que se indique de otra forma, el término "alcanoilo C2 a 6" referido aquí denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5

átomos de carbono enlazados a la molécula mediante un grupo carbonilo. Ejemplos de tales grupos incluyen acetilo, propionilo y pivaloilo.

A menos que se indique de otra forma, el término "halógeno" referido aquí denota flúor, cloro, bromo y yodo.

Ejemplos de un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N incluyen furano, tiofeno, pirrol, oxazol, oxadiazol, isoxazol, imidazol, tiazol, triazol, tiadiazol, piridina, pirimidina y pirazina.

A menos que se indique de otra forma, el término "anillo cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado" referido aquí denota un anillo carbocíclico no aromático de 3 a 6 miembros que incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. El término "anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado de cinco- o seis- miembros se interpreta análogamente.

A menos que se indique de otra forma, el término "anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, S(O)<sub>p</sub> y NR<sup>17</sup>, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo" referido aquí, denota un anillo heterocíclico no aromático de 4 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo. Ejemplos incluyen tetrahidrofurano, tiolano, 1,1-dióxido, tetrahidropirano, 4-oxo-4H-pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina, perhidroazepina, pirrolidona y piperidona. El término "anillo heterocíclico de cinco- o seis- miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y NR<sup>13</sup> se interpreta análogamente.

Ejemplos de un "anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR<sup>16</sup> incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y piperazina.

En la definición de L, "alquilo C1 a 6; dicho alquilo incorpora opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S y NR<sup>16</sup>" abarca una distribución de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en la cual cualesquiera dos átomos de carbono estén opcionalmente separados por O, S o NR<sup>16</sup>. Así, la definición incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, hexametileno, etiletileno, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>-.

Ejemplos de sistemas de anillo en los cuales los dos anillos están fusionados juntos, o están enlazados directamente juntos, o están separados por un grupo enlazante seleccionado de O, S(O)<sub>n</sub> o CH<sub>2</sub> incluyen bifenilo, tienilfenilo, pirazoliifenilo, fenoxifenilo, naftilo, indanilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, isoquinolilo, cromanilo, indenilo, quinazolilo, quinoxalilo, cromanilo, isocromanilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, quinicludilo, tetrahydroaftilo, dihydrobenzofuranilo, morfolin-4-ilfenilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo y 3,4-dihidro-isocromenilo.

Ejemplos de sistemas de anillo bicíclicos en los cuales los dos anillos están separados por un grupo enlazante S(O)<sub>n</sub> incluyen 4-(piperazin-1-ilsulfonil)fenilo, 4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenilo, 4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenilo, 4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilo, 4-(4-piridinilsulfonil)fenilo, 4-(fenilsulfonil)fenilo, 4-(tiazolilsulfonil)fenilo, 4-(pirimidin-2-ilsulfonil)fenilo, 4-(imidazolilsulfonil)fenilo, 4-(triazolilsulfonil)fenilo y 4-(oxazolilsulfonil)fenilo.

En una realización, R<sup>5</sup> representa H, halógeno, alquilo C1 a 6, CN, alcoxi C1 a 6, alquilo C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F o alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F. En otra realización R<sup>5</sup> representa halógeno, alquilo C1 a 6, CN, alcoxi C1 a 6 o alquilo C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F. En otra realización R<sup>5</sup> representa halógeno, CH<sub>3</sub>, CN, OCH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>.

En una realización n representa un entero 1 o 2. En otra realización, n representa el entero 1.

En una realización,  $R^5$  representa halógeno, CN o  $CF_3$ ; n representa el entero 1; y  $G^1$  representa fenilo.

En un aspecto, la invención provee compuestos de fórmula (I) en donde X representa O;  $Y^1$  representa  $CR^2$ ;  $Y^2$  representa  $CR^3$ ;  $R^1$  representa alquilo C1 a 6 opcionalmente sustituido;  $G^1$  representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco- o seis- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N;  $R^4$  representa H; L representa alquilo C1 a 6; y  $G^2$  representa un sistema de anillo monocíclico opcionalmente sustituido, seleccionado de:

- i) fenilo;
- ii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O,  $S(O)_p$  y  $NR^{17}$ , y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo.

En otro aspecto, la invención provee compuestos de fórmula (I) en donde X representa O;  $Y^1$  representa  $CR^2$ ;  $Y^2$  representa  $CR^3$ ;  $R^1$  representa alquilo C1 a 6;  $R^2$  y  $R^3$  representan cada uno H;  $G^1$  representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco- o seis- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N;  $R^4$  representa H; L representa alquilo C1 a 6; y  $G^2$  representa un sistema de anillo monocíclico opcionalmente sustituido, seleccionado de:

- i) fenilo;
- ii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O,  $S(O)_p$  y  $NR^{17}$ , y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo.

En otro aspecto, la invención provee compuestos de formula (I) en donde X representa O; Y<sup>1</sup> representa N o NR<sup>6</sup> y R<sup>1</sup> representa OH o un tautómero de este; Y<sup>2</sup> representa CR<sup>3</sup>; G<sup>1</sup> representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco- o seis- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; R<sup>4</sup> representa H; L representa alquilo C1 a 6; y G<sup>2</sup> representa un sistema de anillo monocíclico opcionalmente sustituido, seleccionado de:

- i) fenilo;
- ii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, S(O)<sub>p</sub> y NR<sup>17</sup>, y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo.

En otro aspecto, la invención provee compuestos de formula (I) en donde X representa O; Y<sup>1</sup> representa CR<sup>2</sup>; Y<sup>2</sup> representa CR<sup>3</sup>; R<sup>1</sup> representa alquilo C1 a 6; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno H; G<sup>1</sup> representa fenilo o piridilo; R<sup>4</sup> representa H; L representa alquilo C1 a 6; y G<sup>2</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido.

En otro aspecto, la invención provee compuestos de formula (I) en donde X representa O; Y<sup>1</sup> representa CR<sup>2</sup>; Y<sup>2</sup> representa CR<sup>3</sup>; R<sup>1</sup> representa alquilo C1 a 6; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno H; G<sup>1</sup> representa fenilo o piridilo; R<sup>4</sup> representa H; L representa metileno; y G<sup>2</sup> representa fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización, X en la formula (I) representa O.

En una realización, la invención revela compuestos de formula (I) en los cuales Y<sup>1</sup> representa CR<sup>2</sup> y Y<sup>2</sup> representa CR<sup>3</sup>. En otra realización, la invención revela compuestos de formula (I) en los cuales Y<sup>1</sup> representa CR<sup>2</sup> y Y<sup>2</sup> representa CR<sup>3</sup>, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno H.

En otra realización  $Y^1$  representa N. En otra realización,  $R^1$  representa OH en la forma tautomérica y  $Y^1$  representa  $NR^6$ .

En una realización,  $R^1$  representa alquilo C1 a 6 opcionalmente sustituido. En otra realización,  $R^1$  representa alquilo C1 a 6, particularmente metilo.

En una realización,  $G^1$  representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco- o seis- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N. En otra realización,  $G^1$  en la formula (I) representa fenilo o piridilo. En otra realización,  $G^1$  en la formula (I) representa fenilo. En otra realización,  $G^1$  en la formula (I) representa fenilo y  $(R^5)_n$  representa un grupo  $CF_3$  en la posición 3-.

En una realización,  $R^4$  representa H.

En una realización, L representa alquilo C1 a 6. En otra realización, L representa  $-CH_2-$ . En otra realización L representa  $NR^{28}$ , y  $R^{28}$  representa H.

En una realización,  $G^2$  representa un sistema de anillo monocíclico opcionalmente sustituido seleccionado de:

- i) fenilo;
- ii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O,  $S(O)_p$  y  $NR^{17}$ , y que incorpora opcionalmente un grupo carbonilo; o

En otra realización,  $G^2$  representa fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización,  $G^2$  representa fenilo sustituido por  $OSO_2R^{38}$ ,  $S(O)_nR^{25}$ ,  $SO_2NR^{26}R^{27}$ ,  $NR^{18}R^{19}$  (en donde al menos uno de  $R^{18}$  y  $R^{19}$  representan  $S(O)_nR^{32}$  o  $SO_2NR^{33}R^{34}$ ) o alquilo C1 a 3 sustituido por  $SO_2R^{39}$ .

En otro aspecto, la invención provee específicamente uno o más compuestos como los descritos en los Ejemplos de aquí, o en la forma de no sales de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Compuestos particulares incluyen:

**N-(4-clorobencil)-1-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[4-(dimetilamino)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[4-(aminosulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-bencil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-clorobencil)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(3-clorobencil)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

1-(2-fluoro-5-metilfenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-metoxibencil)-1-(3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(3-clorobencil)-1-(3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-clorobencil)-1-(3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(aminosulfonil)bencil]-1-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-clorobencil)-1-(3-cloro-4-metilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cloro-4-metilfenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-clorobencil)-1-(2,3-dimetilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-clorobencil)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cloro-4-fluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-clorobencil)-1-(3-etilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-bromofenil)-N-(4-clorobencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-bromofenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-bromobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-clorobencil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-clorobencil)-1-(3,5-dimetilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(aminosulfonil)bencil]-1-(3,5-dimetilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3,5-dimetilfenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-bencil-1-(3,5-dimetilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-clorobencil)-6-metil-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

**N-(4-metoxibencil)-6-metil-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(3-clorobencil)-6-metil-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-clorobencil)-1-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(3-clorobencil)-1-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-clorofenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**metil 4-(((1-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzoato**

**ácido 4-(((1-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzóico**

**1-(3-cianofenil)-N-(ciclohexilmetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(2-furilmetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-bencil-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-2,3-dihidro-1H-inden-1-il-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(2-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(2,5-dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-clorobencil)-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(3-clorobencil)-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(tien-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(cidopropilmetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(3-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

1-(3-cianofenil)-6-metil-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-(3-clorofenil)etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(2-piridin-2-iletel)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-(4-clorofenil)etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-N-[2-(2-metoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-(2-clorofenil)etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-N-[2-(3-fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-N-(2-ciclohex-1-en-1-iletel)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

**N-[2-(4-bromofenil)etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(3-bromobencil)-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-bromobencil)-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2-bromobencil)-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(3,4-dihidro-2H-piran-2-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-6-metil-N-(4-metilbencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-6-metil-N-(1-naftilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(2-etoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-6-metil-N-(3-metilbencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(4-fluorobencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(2,4-diclorobencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-6-metil-N-(2-metilbencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(3,4-difluorobencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(3,4-diclorobencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-6-metil-N-[(5-metil-2-furil)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(2,3-dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(3,5-dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[1-(4-clorofenil)etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(2,5-difluorobencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1-(3-cianofenil)-N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

metil 4-(((1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzoato

1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(4-fenoxibencil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(tien-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-6-metil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-N-[(2,5-dimetil-3-furil)metil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-N-(3-furilmetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(4-tien-2-ilbencil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(aminosulfonil)bencil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(2-tien-2-iletil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-N-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-6-metil-N-[2-(4-metilfenil)etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-[(1S)-1-feniletil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(ciclohexilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(2-furilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-2,3-dihidro-1H-inden-1-il-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(2-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(3-fluorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(2,5-dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

**N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2-clorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-clorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(3-clorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-2-oxo-N-(tien-2-ilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(ciclopropilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(3-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-2-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[2-(4-metoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-2-oxo-N-(2-feniletil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[2-(3-clorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-2-oxo-N-(2-piridin-2-iletil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[2-(2-metoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[2-(2-clorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[2-(3-metoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[2-(4-fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[2-(3-fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[2-(2-fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2-ciclohex-1-en-1-iletil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[2-(4-bromofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-2-oxo-N-[(1S)-1-feniletil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(3-bromobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-bromobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2-bromobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(3,4-dihidro-2H-piran-2-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-(4-metilbencil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-(1-naftilmetil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2-etoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-(3-metilbencil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-fluorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2,4-diclorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-(2-metilbencil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(3,4-difluorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2-fluorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2-cloro-4-fluorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(3,4-diclorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-[(5-metil-2-furil)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-2-oxo-N-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2,3-dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[1-(4-clorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2,5-difluorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**metil 4-[[[(6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil)amino]metil]benzoato**

**6-metil-2-oxo-N-(4-fenoxibencil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

6-metil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[(2,5-dimetil-3-furil)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(3-furilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-(4-tien-2-ilbencil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-(2-tien-2-iletil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-(4-ter-butilfenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-[2-(4-metilfenil)etil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[(1R)-1-feniletil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

3-{[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil}-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona

N-[(4-cianociclohexil)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

3-[[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona

N-[2-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(2-hidroxi-1-feniletil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[(2R)-2-fenilciclopropil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[1-(4-clorobencil)piperidin-4-il]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-(2-morfolin-4-iletal)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-(4-clorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(2-hidroxi-2-feniletal)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-ciclopentil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(3,5-dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

**N-(4-hidroxiciclohexil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-2-oxo-N-(2-piridin-2-iletíl)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-2-oxo-N-1H-1,2,4-triazol-3-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**3-[[3-(3,4-diclorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona**

**6-metil-2-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2-hidroxipropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**etil 4-[[[6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato**

**N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-clorobencil)-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-clorobencil)-6'-metil-2-oxo-2H-1,2'-bipiridin-3-carboxamida**

**N-(4-metoxibencil)-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

metil 4-[[[1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]carbonil]amino)metil]benzoato

ácido 4-[[[1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]carbonil]amino)metil]benzóico

N-(4-clorobencil)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(2-fluoro-5-metilfenil)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(dimetilamino)bencil]-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(aminosulfonil)bencil]-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-clorobencil)-4'-metil-2-oxo-2H-1,2'-bipiridine-3-carboxamida

N-(4-clorobencil)-1-(2,5-dimetilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1-(2,5-dimetilfenil)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(dimetilamino)bencil]-1-(2,5-dimetilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-clorobencil)-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-metoxibencil)-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(dimetilamino)bencil]-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

**N-bencil-5-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2-clorobencil)-5-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**5-metil-2-oxo-N-(2-feniletil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-clorofenil)-5-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-etil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-6-propil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-butil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-(metoximetil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-(hidroximetil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[4-(aminosulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-[4-(dimetilamino)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(4-clorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(4-bromobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(3-clorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-(2-metoxietil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-etil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(4-clorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**5-yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-clorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(4-metoxibencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-(2-metoxietil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-(2-metoxietil)-N-(4-metilbencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-(2-metoxietil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(4-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(2-cloro-4-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(3,4-diclorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**metil 4-[[[1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il]carbonil]amino]metil]benzoato**

1-(2-metoxietil)-N-[(5-metilsoxazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

N-(4-clorobencil)-3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

3-(3-clorofenil)-N-(4-metoxibencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

3-(3-clorofenil)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

N-(3-bromobencil)-3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-N-(4-metilbencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

3-(3-clorofenil)-N-(4-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

**3-(3-clorofenil)-N-(3,4-difluorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**3-(3-clorofenil)-N-(3,4-diclorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**metil 4-[(3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)carbonil)amino)metil]benzoato**

**3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(4-clorobencil)-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-metoxifenil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(3-bromobencil)-1-butil-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(4-fluorobencil)-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-butil-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(2,4-diclorobencil)-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

1-butil-N-(3,4-difluorobencil)-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-N-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-N-(4-clorobencil)-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-clorofenil)-N-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-clorofenil)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-clorofenil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

N-(3-bromobencil)-1-butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

N-(4-bromobencil)-1-butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-clorofenil)-N-(4-metilbencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-clorofenil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

**1-butil-3-(3-clorofenil)-N-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-clorofenil)-N-(2,4-diclorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-clorofenil)-N-(3,4-difluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-clorofenil)-N-(3,4-diclorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-clorofenil)-N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-clorofenil)-N-[(4-cianociclohexil)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-clorofenil)-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(4-clorobencil)-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

1-butil-3-(3-cianofenil)-N-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-cianofenil)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-cianofenil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

N-(3-bromobencil)-1-butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

N-(4-bromobencil)-1-butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-cianofenil)-N-(4-metilbencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-cianofenil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-cianofenil)-N-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-cianofenil)-N-(2,4-diclorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-3-(3-cianofenil)-N-(3,4-difluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

**1-butil-N-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-cianofenil)-N-(3,4-diclorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-[(4-cianociclohexil)metil]-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-cianofenil)-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(4-clorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-2,4-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(3-bromobencil)-1-butil-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(4-bromobencil)-1-butil-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(4-metilbencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-1-butil-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(2,4-diclorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(3,4-difluorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(2-cloro-4-fluorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(3,4-diclorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-[(4-cianociclohexil)metil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**1-butil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

1-butil-2,4-dioxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

1-butil-2,4-dioxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

6-(clorometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(metilsulfonil)bencil]-6-[(metiltio)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(metilsulfonil)bencil]-6-[[4-(metilsulfonil)bencil]amino]metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(metilsulfonil)bencil]-6-(morfolin-4-ilmetil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-(cianometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-isopropil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(etilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[3-cloro-4-(metilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico  
4-ciclopropanosulfonil-bencilamida

N-[3-metoxi-4-(metilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

**N-[3-bromo-4-(metilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[3-ciano-4-(metilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-[4-(metiltio)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-[4-(metilsulfinil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[4-(bencilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-2-oxo-N-[4-(propilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[4-(butilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[4-(isobutilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[4-(sec-butilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[4-(isopropilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-[4-[(3-metilbutil)sulfonil]bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-{4-[(ciclopropilmetil)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-2-oxo-N-{4-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)sulfonil]bencil}-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-{4-[(2-hidroxietyl)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-{4-[(cianometil)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-{4-[(2-amino-2-oxoetil)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-{4-[(4-cianobencil)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-{4-[(2-cianoetil)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-{4-[(3-hidroxiampil)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-{4-[[2-(dimetilamino)-2-oxoetil)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**etil 3-[(4-[[[(6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino]metil]fenil)sulfonil]propanoato**

**2-[(4-[[[(6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino]metil]fenil)sulfonil]etil acetato**

**N-{4-[(3-cianobencil)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

metil 3-[(4-[[[6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il]carbonil]amino]metil]fenil)sulfonil]propanoato

6-metil-N-(4-[[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]sulfonil]bencil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-(4-[(piridin-4-ilmetil)sulfonil]bencil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-[(3-cianopropil)sulfonil]bencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-[[[3,5-dimetilisoxazol-4-il]metil]sulfonil]bencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-[[4-(acetilamino)bencil]sulfonil]bencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-[4-(2-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-2-oxoetil)sulfonil]bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Ácido 6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (4-bromo-fenoxi)-amida

6-metil-2-oxo-N-fenoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(4-aminobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-(4-[(metilsulfonil)amino]bencil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

**N-{4-[bis(metilsulfonil)amino]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[[4-[(dimetilamino)sulfonil]amino]fenil]metil]-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida**

**6-metil-N-{4-[metil(metilsulfonil)amino]bencil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[[4-[butil(metilsulfonil)amino]fenil]metil]-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida**

**1,2-dihidro-6-metil-N-[[4-[(1-metiletil)(metilsulfonil)-amino]fenil]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida**

**N-{4-[(2-metoxietil)(metilsulfonil)amino]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-{4-[(2-cianoetil)(metilsulfonil)amino]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-{4-[etil(metilsulfonil)amino]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1,2-dihidro-6-metil-N-[[4-[(metilsulfonil)propilamino]-fenil]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida**

**N-[[4-[(3-amino-3-oxopropil)(metilsulfonil)amino]fenil]-metil]-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida**

**1,2-dihidro-6-metil-N-[[4-[(metilsulfonil)oxi]fenil]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida**

**Ácido 2-propanosulfónico, 4-[[[1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridinil]carbonil]amino]metil]fenil éster**

**N-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)metil]-5-iodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**5-iodo-N-{4-[isopropil(metilsulfonil)amino]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**1,2-dihidro-6-metil-N-[[4-[(metilsulfonil)metil]fenil]-metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida**

**6-cloro-5-metil-4-(3-metilfenil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-carboxamida**

**5-bromo-6-(difluorometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-(difluorometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-[3-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N'-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida**

**N'-(4-bromofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida**

**N-[(5-metoxi-4-oxo-4H-piran-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(4-cianobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[[3-(4-metoxifenil)isoxazol-5-il]metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N'-(4-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida**

**6-metil-2-oxo-N-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-[[1-(3-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N'-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida**

**6-metil-2-oxo-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**N-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**6-metil-N-[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**metil 2-[[[(6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino]metil]-3-furoato**

6-metil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(3-azepan-1-ilpropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-(3-piperidin-1-ilpropil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[3-(2-etilpiperidin-1-il)propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(acetilamino)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-(piridin-2-ilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-[[1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N'-(4-metilfenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida

6-metil-N-[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

etil 5-metil-4-[[[(6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil)amino]metil]-2-furoato

N-[(6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-(2-piridin-3-iletil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-(2-piridin-4-iletil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N'-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida

6-metil-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N'-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida

N-[(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(1-benzotien-3-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-(3,4-dihidro-1H-isocromen-1-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5-cloro-N-[4-[(dimetilamino)sulfonil]bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-[(dimetilamino)sulfonil]bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5-cloro-6-metil-2-oxo-N-[4-(piperazin-1-il)sulfonil]bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-[4-[(metilamino)sulfonil]bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5-cloro-6-metil-2-oxo-N-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5-cloro-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-[(acetilamino)sulfonil]bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(isopropilsulfonil)bencil]-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(ciclopropilsulfonil)bencil]-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

1,2-dihidro-6-metil-N-[[4-[(metilsulfonil)oxi]fenil]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

N-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[[4-(4-piridinilsulfonil)fenil]metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[4-(fenilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[4-(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-2-oxo-N-[4-(pirimidin-2-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(1H-imidazol-2-ilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-[4-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil]bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-[4-[(5-metil-1,3-oxazol-4-il)sulfonil]bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-metil-N-[[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5-fluoro-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-6-(2-oxoetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

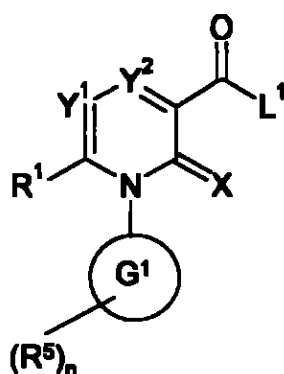
5-etil-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

La presente invención incluye compuestos de formula (I) en forma de sales, en particular sales de adición de ácido. Sales adecuadas incluyen las formadas tanto con ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales de adición de ácido serán normalmente farmacéuticamente aceptables, aunque las sales de ácidos farmacéuticamente no aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. Así, las sales preferidas incluyen aquellas formadas de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maléico, metanosulfónico y bencenosulfónico.

En un aspecto adicional, la invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) que comprende:

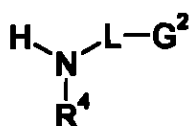
la reacción de un compuesto de formula (II)



(II)

En donde R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, X, G<sup>1</sup> y n son como se definieron en la formula (I) y L<sup>1</sup> representa un grupo saliente.

con una amina de formula (III) o una sal de esta



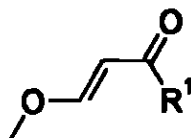
(III)

en donde R<sup>4</sup>, G<sup>2</sup> y L son como se definieron en la formula (I).

y cuando se desee o necesite, convertir el compuesto resultante de formula (I), u otra sal de este, en una sal farmacéuticamente aceptable de este; o convertir un compuesto de formula (I) en otro compuesto de formula (I); y cuando se desea, convertir el compuesto resultante de formula (I) en un isómero óptico de este.

El proceso se realiza a una temperatura adecuada, generalmente entre 0°C y el punto de ebullición del solvente, en un solvente como diclorometano o N-metilpirrolidinona. El proceso se realiza opcionalmente en presencia de una base y/o reactivo de acoplamiento como HATU, HOAT, HOBT o DIEA. Grupos salientes  $L^1$  adecuados incluyen OH y halógeno, particularmente OH.

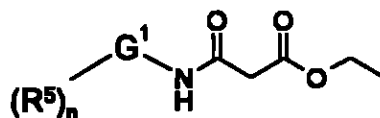
Los compuestos de formula (II) en donde  $Y^1$  es  $CR^2$ ,  $Y^2$  es  $CR^3$ ,  $L^1$  es OH y  $R^2$  y  $R^3$  son ambos hidrógeno, se pueden preparar mediante la condensación de un compuesto de formula (IV)



(IV)

en donde  $R^1$  es como se definió en la formula (I).

con un compuesto de formula (V)



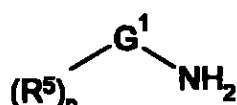
(V)

En donde  $G^1$ ,  $R^5$  y  $n$  son como se definieron en la formula (I), en presencia de una base adecuada como metóxido de sodio, en un solvente adecuado

como etanol, seguido de hidrólisis usando una base adecuada como hidróxido de sodio.

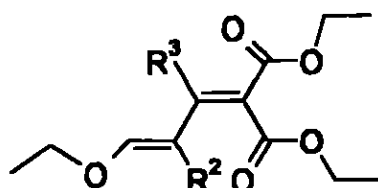
En general, los compuestos de formulas (IV) y (V) son conocidos o se pueden preparar usando métodos que serán fácilmente lógicos al experto en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de formula (IV) se pueden preparar según los métodos de S.M Brombridge et al., *Synthetic Communications*, 1993, 23, 487-494. Y los compuestos de formula (V) se pueden preparar según los métodos de Igor V. Ukrainets et al., *Tetrahedron*, 1994, 50, 10331-10338.

Los compuestos de formula (II) en donde  $Y^1$  es  $CR^2$ ,  $Y^2$  es  $CR^3$ ,  $L^1$  es OH y  $R^1$  es hidrógeno, se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (VI)



(VI)

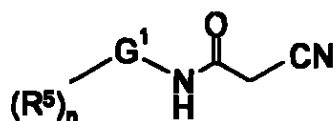
en donde  $G^1$ ,  $R^5$  y  $n$  son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (VII)



(VII)

En donde  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron en la formula (I), a una temperatura adecuada, como  $160^\circ C$ , seguido de la ciclización promovida por base e hidrólisis ácida. Los compuestos de formula (VII) se pueden preparar según US 3,838,155.

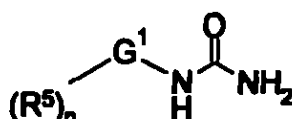
Los compuestos de formula (II) en donde  $Y^1$  es  $CR^2$ ,  $Y^2$  es  $CR^3$ ,  $L^1$  es OH,  $R^1$  es metilo, y  $R^2$  y  $R^3$  son ambos hidrógeno, se pueden preparar mediante la condensación de un compuesto de formula (VIII)



(VIII)

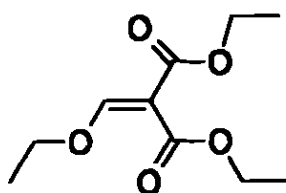
En donde  $G^1$ ,  $R^5$  y  $n$  son como se definieron en la formula (I), con 4-metoxi-3-buten-2-ona en presencia de una base adecuada, como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, a una temperatura adecuada en un solvente adecuado como dietilenglicol monometil éter, seguido por hidrólisis ácida.

Los compuestos de formula (II) en donde  $R^1$  es OH,  $Y^1$  es nitrógeno y  $Y^2$  es  $CR^3$  se pueden preparar mediante la condensación de un compuesto de formula (IX)



(IX)

En donde  $G^1$ ,  $R^5$  y  $n$  son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (X)



(X)

en presencia de una base adecuada, como etóxido de sodio, a una temperatura adecuada en un solvente adecuado como etanol.

Un compuesto de formula (IX) se puede preparar a partir del derivado de isocianato correspondiente mediante el tratamiento con amoníaco en acetonitrilo.

Las sales de los compuestos de formula (I) se pueden formar mediante la reacción de una base libre o una sal, enantiómero, tautómero o derivado protegido de este, con uno o más equivalentes del ácido apropiado. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente o medio en el cual la sal es insoluble, o en un solvente en el cual la sal es soluble, seguido por la posterior remoción del solvente *in vacuo* o por liofilización. Solventes adecuados incluyen por ejemplo, agua, dioxano, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano o dietil éter, o mezclas de estos. La reacción puede ser un proceso metatético o puede realizarse en una resina de intercambio iónico.

Los compuestos de formula (I) y los compuestos intermediarios de estos se pueden preparar como tales o en forma protegida. La protección y desprotección de grupos funcionales está por ejemplo, descrita en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3 edición, W.T. Green & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de la invención y los intermediarios se pueden aislar de sus mezclas de reacción, y si es necesario, purificarse adicionalmente usando técnicas estándar.

Los compuestos de formula (I) pueden existir en formas enantioméricas o diastereoisoméricas o mezclas de estas, todas las cuales están incluidas dentro del alcance de la invención. Los diferentes isómeros ópticos pueden ser aislados mediante la separación de una mezcla racémica del compuesto usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccional o HPLC. Alternativamente, los enantiómeros individuales se pueden hacer mediante la reacción del material de partida ópticamente activo adecuado bajo condiciones de reacción que no causen racemización.

Los compuestos intermediarios también pueden existir en formas enantioméricas y se pueden usar como enantiómeros, diastereómeros, racematos purificados o mezclas de estos.

Según un aspecto adicional de la invención, proveemos un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso como un medicamento.

Los compuestos de formula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles porque poseen actividad farmacológica en animales. Los compuestos de formula (I) tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de la elastasa neutrófila humana y las serina proteasas homólogas tales como proteinasa 3 y elastasa pancreática, y como tales se predice que son útiles en terapia. Los compuestos de formula (I) son particularmente útiles como inhibidores de la elastasa neutrófila humana. Así, pueden usarse en el tratamiento o profilaxis de enfermedades y condiciones inflamatorias.

Ejemplos de estas condiciones son: síndrome de sufrimiento respiratorio adulto (ARDS), fibrosis quística, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y daño isquémico-reperfusión. Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en la modulación de irritantes biológicos endógenos y/o exógenos que causan y/o propagan la arterosclerosis, diabetes, infarto al miocardio; desórdenes hepáticos que incluyen pero no se limitan a cirrosis, lupus sistémico eritematoso, enfermedad inflamatoria de origen linfóide, incluyendo pero sin limitarse a linfocitos T, linfocitos B, timocitos; enfermedades autoinmunes, medula espinal; inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoidea, osteoartritis y gota); inflamación del tracto gastro-intestinal (especialmente enfermedad inflamatoria de intestino; colitis ulcerativa, pancreatitis y gastritis); inflamación de la piel (especialmente psoriasis, eczema, dermatitis); en metástasis o invasión de tumores; en enfermedad asociada con la degradación incontrolada de la matriz extracelular como osteoartritis; en enfermedad de reabsorción del hueso (como osteoporosis y enfermedad de Paget); enfermedades asociadas con angiogénesis aberrante; el remodelamiento de colágeno mejorado asociado con diabetes, enfermedad periodontal (como gingivitis), ulceración córnea, ulceración de la

piel, condiciones post operatorias (como anastomosis colónica) y sanación de heridas dérmicas; enfermedades de desmielinación del sistema nervioso central y periférico (como esclerosis múltiple); enfermedades relacionadas con la edad como demencia, enfermedades inflamatorias de orígenes cardiovasculares; enfermedades granulomatosas, enfermedades renales que incluyen, pero no se limitan a nefritis y poliarteritis; cáncer; hipertensión pulmonar; venenos ingeridos; contactos con la piel; stings; mordeduras; asma; rinitis; progresión de la enfermedad de HIV; para minimizar los efectos del rechazo de órgano en el trasplante de órganos, que incluyen pero no se limitan a órganos humanos; y terapia de reemplazo de los inhibidores de proteinasa.

Así, otro aspecto de la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las cuales la inhibición de la actividad de elastasa neutrófila es benéfica; y un método para el tratamiento, o reducción del riesgo de enfermedades o condiciones en las cuales la inhibición de la actividad de elastasa neutrófila es benéfica, que comprende administrar a una persona que sufre o está en riesgo de dicha enfermedad o condición, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones inflamatorias; y un método para el tratamiento o reducción del riesgo de enfermedades o condiciones inflamatorias; y un método para el tratamiento o reducción del riesgo de enfermedades o condiciones inflamatorias, que comprende administrar a una persona que sufre o está en riesgo de dicha enfermedad o condición, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En particular, los compuestos de esta invención se pueden usar en el tratamiento de síndrome de sufrimiento respiratorio adulto (ARDS), fibrosis quística, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hipertensión pulmonar, asma, rinitis, daño isquémico-reperfusión,

25

artritis reumatoidea, osteoartritis, cáncer, arterosclerosis y daño de la mucosa gástrica.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante al tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo, o que están de otra forma consideradas en alto riesgo de la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular generalmente incluyen aquellos que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellos que han sido identificados por pruebas genéticas o detección, que son particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o condición.

Para las indicaciones terapéuticas mencionadas anteriormente, la dosis del compuesto a ser administrado dependerá del compuesto empleado, la enfermedad que está siendo tratada, el modo de administración, la edad, peso y sexo del paciente. Tales factores pueden ser determinados por el médico de turno. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos son administrados a un humano a una dosis diaria entre 0.1 mg/kg a 100 mg/kg (medido como el ingrediente activo).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como tales, o en forma de formulaciones farmacéuticas apropiadas que comprenden el compuesto de la invención en combinación con un diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Son particularmente preferidas las composiciones que no contienen material capaz de causar una reacción adversa, por ejemplo, una reacción alérgica. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas están descritos por ejemplo, en "Pharmaceuticals – The Science of Dose Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Según la invención, se provee una formulación farmacéutica que comprende preferiblemente menos del 95% en peso, y más preferiblemente menos del 50% en peso de un compuesto de fórmula (I) en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

64

También proveemos un método de preparación de tales formulaciones farmacéuticas que comprende el mezclado de los ingredientes.

Los compuestos se pueden administrar tópicamente, por ejemplo, a los pulmones y/o las vías aéreas, en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles HFA o formulaciones de polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler®; o sistemáticamente, por ejemplo, mediante administración oral en forma de tabletas, píldoras, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones parenterales estériles; o mediante administración rectal, por ejemplo en forma de supositorios.

Las formulaciones de polvo seco y aerosoles de HFA presurizado de los compuestos de la invención se pueden administrar mediante inhalación oral o nasal. Para inhalación, el compuesto está deseablemente finamente dividido. El compuesto finamente dividido tiene preferiblemente un diámetro medio de masa de menos de 10  $\mu\text{m}$ , y puede estar suspendido en una mezcla de propelente con la ayuda de un dispersante como un ácido graso  $\text{C}_8\text{-C}_{20}$  o sal de este, (por ejemplo, ácido oléico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un surfactante prefluorinado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por medio de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de dosis simple o múltiple, y puede ser un inhalador de polvo seco activado por la respiración.

Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido con una sustancia vehículo, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar, u otro poliol. Vehículos adecuados son azúcares por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sucrosa, manitol; y almidón. Alternativamente el compuesto finamente dividido puede estar recubierto por otra sustancia. La mezcla de polvo también puede ser dispensada en cápsulas duras de gelatina, que cada una contiene la dosis deseada del compuesto activo.

93

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado puede ser llenado en el depósito del fármaco de un inhalador multidosis por ejemplo, el conocido como Turbuhaler®, en el cual una unidad de dosis mide la dosis deseada que es entonces inhalada por el paciente. Con este sistema el compuesto activo, con o sin una sustancia vehículo es entregada al paciente.

Para administración oral, el compuesto activo puede estar mezclado con un adyuvante o vehículo, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilen glicol, una cera, parafina, y similares; y es luego comprimido en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se describió anteriormente, pueden ser recubiertos con una solución de azúcar concentrado que puede contener por ejemplo, goma arábica, gelatina, talco, dióxido de titanio y similares. Alternativamente, la tableta puede estar recubierta con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de cápsulas blandas de gelatina, el compuesto puede ser mezclado con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilen glicol. Las cápsulas duras de gelatina pueden contener gránulos del compuesto usando cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para tabletas. Formulaciones líquidas o semisólidas del fármaco pueden también ser llenadas en las cápsulas duras de gelatina.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden ser en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilen glicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante, u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados en conjunción con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriores.

Los siguientes Ejemplos están destinados a ilustrar, pero no a limitar en ninguna forma el alcance de la invención.

### Procedimientos Generales

La  $^1\text{H}$  NMR y  $^{13}\text{C}$  NMR fueron registradas en un instrumento Varian *Inova* 400 MHz o un Varian *Mercury* - VX 300 MHz. Se usaron los picos centrales de cloroformo- $d$  ( $\delta_{\text{H}}$  7.27 ppm), dimetilsulfóxido- $d_6$  ( $\delta_{\text{H}}$  2.50 ppm), acetonitrilo- $d_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  1.95 ppm) o metanol- $d_4$  ( $\delta_{\text{H}}$  3.31 ppm) como referencias internas. Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron en un sistema Agilent 100 LC-MS equipado con una cámara de ionización APCI. La cromatografía de columna se realizó usando silica gel (0.040-0.063 mm, Merck).

A menos que se indique de otra forma, se usaron los siguientes métodos para el análisis de HPLC y LC/MS:

#### *LC/MS – Método A*

Instrumento Agilent 1100; Columna Waters Symmetry 2.1 x 30 mm; APCI Masa; velocidad de flujo 0.7 ml/min; Longitud de onda 254 nm; Solvente A: Agua + TFA al 0.1%; B: Acetonitrilo + TFA al 0.1%; Gradiente 15-95% de B 8 min, 95% de B 1 min.

#### *LC – Método B*

Instrumento Agilent 1100; Columna KR100-5C18 150 x 4.6 mm; velocidad de flujo 1.0 ml/min; Longitud de onda 220 nm; Solvente A: Agua + TFA al 0.1%; B: Acetonitrilo + TFA al 0.1%; Gradiente 20-100% de B 8 min, 100% de B 2 min.

Se usan las siguientes abreviaturas:

|      |                   |    |                                  |
|------|-------------------|----|----------------------------------|
| HBTU | hexafluorofosfato | de | O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- |
|      | tetrametiluronio  |    |                                  |



|      |                                                                            |
|------|----------------------------------------------------------------------------|
| HATU | hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| HOBT | 1-hidroxibenzotriazol                                                      |
| HOAT | 1-hidroxi-7-azabenzotriazol                                                |
| DIEA | N,N-diisopropiletilamina                                                   |
| NMP  | 1-N-metil-2-pirrolidinona                                                  |
| THF  | Tetrahidrofurano                                                           |
| TFA  | ácido trifluoroacético                                                     |

**Ejemplo 1**                      **N-(4-Clorobencil)-1-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**a) Etil 3-[(4-clorofenil)amino]-3-oxopropanoato**

El compuesto del título se preparó esencialmente como se describe en I. V. Ukrainets et al., Tetrahedron, 1994, **50**, 10331-10338.

**b) Etil 1-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato**

Una mezcla de etil 3-[(4-clorofenil)amino]-3-oxopropanoato (1 g, 4 mmol), 4-metoxi-3-buten-2-ona (0.42 g, 4.2 mmol) y metóxido de sodio (0.22 g, 4.1 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo 5 h. Después del enfriamiento, el solvente fue evaporado. El residuo fue cromatografiado sobre silica usando heptano /acetato de etilo (1:1 a 1:5) como eluyente, produciendo el compuesto del título (297 mg, 25%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.17 (1H, d); 7.49 (2H, d); 7.13 (2H, d); 6.21 (1H, d); 4.34 (2H, q); 2.03 (3H, s); 1.35 (3H, t).

**c) ácido 1-(4-Clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**

Etil 1-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato (297 mg, 1.0 mmol) se disolvió en una mezcla de solución de hidróxido de sodio 1M (6 ml) y THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó por 2.5 h a temperatura ambiente, entonces se acidificó hasta pH 2 usando ácido clorhídrico 5M, y luego se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron

lavadas con agua, secadas, filtradas y evaporadas para dar el compuesto del título (268 mg, 100%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.51 (1H, d); 7.59 (2H, d); 7.18 (2H, d); 6.53 (1H, d); 2.15 (3H, s).

**d) N-(4-Clorobencil)-1-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

Una mezcla de ácido 1-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (100 mg, 0.38 mmol), HBTU (59 mg, 0.42 mmol), HOBT (64 mg, 0.42 mmol) y DIEA (195  $\mu\text{l}$ , 1.14 mmol) en NMP (1 ml) se agregó a 4-clorobencilamina (108 mg, 0.76 mmol) en NMP (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó por 18 h. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado usando HPLC preparativa para dar el compuesto del título (60 mg, 41%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.91 (1H, brs); 8.54 (1H, d); 7.53 (2H, d); 7.24 (4H, s); 7.13 (2H, d); 6.42 (1H, d); 4.53 (2H, d); 2.07 (3H, s).

Usando el método general descrito en el Ejemplo 1, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 1.1 a 1.27:

**Ejemplo 1.1 6-Metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.96 (1H, t); 8.57 (1H, d); 7.85 (2H, d); 7.80 (1H, d); 7.73 (1H, t); 7.50 (3H, brd); 7.42 (1H, d); 6.46 (1H, d); 4.65 (2H, d); 3.00 (3H, s); 2.07 (3H, s).

**Ejemplo 1.2 6-Metil-N-(4-morfolin-4-ilbencil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.69 (1H, brt); 8.38 (1H, d); 7.89-7.87 (2H, m); 7.79 (1H, t); 7.70 (1H, d); 7.15 (2H, d); 6.87 (2H, d); 6.62 (1H, d); 4.36 (2H, d); 3.72-3.69 (4H, m) 3.05-3.03; (4H, m); 2.00 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 472  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 1.3**      6-Metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  12.00 (1H, s); 8.66 (1H, d); 7.92-7.85 (5H, m); 7.79 (1H, t); 7.56 (1H, s); 7.49 (1H, d); 6.55 (1H, d); 3.04 (3H, s); 2.13 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 451  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 1.4**      N-[4-(Dimetilamino)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.67 (1H, brs); 8.57 (1H, d); 7.78 (1H, d); 7.71 (1H, t); 7.49 (1H, s); 7.41 (1H, d); 7.21 (2H, brd); 6.72 (2H, brs); 6.43 (1H, d); 4.50 (2H, d); 2.91 (6H, s); 2.05 (3H, s).

**Ejemplo 1.5**      N-[4-(Aminosulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9.89 (1H, brs); 8.37 (1H, d); 7.91 (1H, s); 7.89 (1H, d); 7.80 (1H, t); 7.75 (2H, d); 7.72 (1H, d); 7.45 (2H, d); 7.27 (2H, s); 6.62 (1H, d); 4.54 (2H, s); 2.02 (3H, s).

**Ejemplo 1.6**      N-(4-Metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.72 (1H, brs); 8.59 (1H, d); 7.79 (1H, d); 7.72 (1H, t); 7.49 (1H, s); 7.42 (1H, d); 7.24 (2H, d); 6.82 (2H, d); 6.44 (1H, d); 4.52 (2H, d); 3.76 (3H, s); 2.05 (3H, s).

**Ejemplo 1.7**      N-Bencil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.85 (1H, brs); 8.62 (1H, d); 7.81 (1H, d); 7.74 (1H, t); 7.52 (1H, s); 7.44 (1H, d); 7.36-7.21 (5H, m); 6.47 (1H, d); 4.61 (2H, d); 2.08 (3H, s).

**Ejemplo 1.8**      **N-(4-Clorobencil)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.48 (1H, d); 7.40-7.36 (1H, m); 7.30 (4H, s); 7.25 (1H, t); 7.19 (1H, dd); 6.62 (1H, d); 4.56 (2H, q); 2.39 (3H, s); 2.13 (3H, s).

**Ejemplo 1.9**      **N-(3-Clorobencil)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.48 (1H, d); 7.40-7.36 (1H, m); 7.33-7.32 (1H, m); 7.29-7.22 (4H, m); 7.20 (1H, dd); 6.62 (1H, d); 4.57 (2H, q); 2.39 (3H, s); 2.13 (3H, s).

**Ejemplo 1.10**      **1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.48 (1H, d); 7.40-7.36 (1H, m); 7.27-7.21 (3H, m); 7.02 (1H, dd); 6.86 (2H, d); 6.62 (1H, d); 4.50 (2H, q); 3.75 (3H, s); 2.39 (3H, s); 2.12 (3H, s).

APCI-MS m/z: 381 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 1.11**      **N-(4-Metoxibencil)-1-(3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.86 (1H, brs); 8.54 (1H, d); 7.45 (1H, t); 7.23 (2H, d); 7.04-7.01 (1H, m); 6.80 (2H, d); 6.78-6.75 (1H, m); 6.70 (1H, t); 6.39 (1H, d); 4.51 (2H, d); 3.82 (3H, s); 3.76 (3H, s); 2.09 (3H, s).

APCI-MS m/z: 379 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 1.12**      **N-(3-Clorobencil)-1-(3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.00 (1H, brs); 8.55 (1H, d); 7.47 (1H, t); 7.30 (1H, brs); 7.19 (3H, brs); 7.05-7.01 (1H, m); 6.80-6.75 (1H, m); 6.72 (1H, t); 6.41 (1H, d); 4.55 (2H, d); 3.83 (3H, s); 2.11 (3H, s).

**Ejemplo 1.13**     N-(4-Clorobencil)-1-(3-metoxifenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.00 (1H, brs); 8.56 (1H, d); 7.48 (1H, t); 7.28 (4H, s); 7.07-7.03 (1H, m); 6.81-6.77 (1H, m); 6.73 (1H, t); 6.41 (1H, d); 4.56 (2H, d); 3.85 (3H, s); 2.12 (3H, s).

**Ejemplo 1.14**     N-[4-(Aminosulfonil)bencil]-1-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.99 (1H, t); 8.55 (1H, d); 7.84 (2H, d); 7.53-7.49 (2H, m); 7.46 (1H, d); 7.25-7.24 (1H, m); 7.14-7.10 (1H, m); 6.44 (1H, d); 4.72 (2H, brs); 4.64 (2H, d); 2.10 (3H, s).

**Ejemplo 1.15**     N-(4-Clorobencil)-1-(3-cloro-4-metilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.93 (1H, brs); 8.56 (1H, d); 7.44 (1H, d); 7.28 (4H, s); 7.24 (1H, d); 7.03 (1H, dd); 6.43 (1H, d); 4.56 (2H, d); 2.46 (3H, s); 2.12 (3H, s).

**Ejemplo 1.16**     1-(3-Cloro-4-metilfenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.80 (1H, brs); 8.54 (1H, d); 7.40 (1H, d); 7.23 (2H, d); 7.20 (1H, d); 7.00 (1H, dd); 6.81 (2H, d); 6.39 (1H, d); 4.51 (2H, d); 3.76 (3H, s); 2.43 (3H, s); 2.09 (3H, s).

**Ejemplo 1.17**     N-(4-Clorobencil)-1-(2,3-dimetilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.04 (1H, brs); 8.58 (1H, d); 7.31-7.24 (6H, m); 6.96-6.94 (1H, m); 6.45 (1H, d); 4.63-4.50 (2H, m); 2.38 (3H, s); 2.03 (3H, s); 1.95 (3H, s).

**Ejemplo 1.18**      N-(4-Clorobencil)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.83 (1H, brs); 8.57 (1H, d); 7.38-7.32 (2H, m); 7.27 (4H, s); 7.15-7.11 (1H, m); 6.45 (1H, d); 4.57 (2H, d); 2.12 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 405.1, 407 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 1.19**      1-(3-Cloro-4-fluorofenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.72 (1H, brs); 8.58 (1H, d); 7.39-7.31 (2H, m); 7.26 (2H, d); 7.14-7.10 (1H, m); 6.84 (2H, d); 6.43 (1H, d); 4.54 (2H, d); 3.79 (3H, s); 2.11 (3H, s).

**Ejemplo 1.20**      N-(4-Clorobencil)-1-(3-etilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.03 (1H, brs); 8.56 (1H, d); 7.49 (1H, t); 7.36 (1H, d); 7.28 (4H, s); 7.02 (2H, d); 6.42 (1H, d); 4.61-4.50 (2H, m); 2.75 (2H, q); 2.09 (3H, s); 1.29 (3H, t).

**Ejemplo 1.21**      1-(3-Bromofenil)-N-(4-clorobencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.86 (1H, brs); 8.55 (1H, d); 7.67-7.64 (1H, m); 7.45 (1H, t); 7.39 (1H, t); 7.25 (4H, s); 7.17-7.15 (1H, m); 6.42 (1H, d); 4.54 (2H, d); 2.09 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 431.1, 433 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 1.22**      1-(3-Bromofenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.74 (1H, brs); 8.55 (1H, d); 7.65-7.63 (1H, m); 7.44 (1H, t); 7.38 (1H, t); 7.23 (2H, d); 7.16-7.14 (1H, m); 6.81 (2H, d); 6.40 (1H, d); 4.52 (2H, d); 3.76 (3H, s); 2.07 (3H, s).

**Ejemplo 1.23**     N-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.70 (1H, brs); 8.59 (1H, d); 7.79 (1H, d); 7.73 (1H, t); 7.50 (1H, s); 7.43 (1H, d); 7.17 (1H, s); 7.05 (1H, d); 6.69 (1H, d); 6.44 (1H, d); 4.56-4.50 (4H, m); 3.16 (2H, t); 2.06 (3H, s).

APCI-MS m/z: 429 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 1.24**     6-Metil-2-oxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.55 (1H, brs); 8.55 (1H, d); 7.82 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.52 (1H, s); 7.45 (1H, d); 6.45 (1H, d); 3.44-3.33 (6H, m); 2.38 (2H, t); 2.05-1.98 (2H, m); 2.08 (3H, s); 1.86-1.79 (2H, m).

APCI-MS m/z: 422 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 1.25**     N-(4-Bromobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.84 (1H, brs); 8.58 (1H, d); 7.81 (1H, d); 7.73 (1H, t); 7.51 (1H, s); 7.43 (1H, d); 7.41 (2H, d); 7.20 (2H, d); 6.46 (1H, d); 4.59-4.49 (2H, m); 2.08 (3H, s).

APCI-MS m/z: 465.1, 467 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 1.26**     N-(4-Clorofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 407 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 1.27**     6-Metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 297 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2** **N-(4-Metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**a)** **6-Metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo**

Una mezcla de cianoacetanilida (0.80 g, 5 mmol), 4-metoxi-3-buten-2-ona (1 g, 10 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0.55 g, 5 mmol) en dietilenglicol monometiléter se calentó a 125 °C por 5 h. La mezcla de reacción se dividió entre diclorometano (100 ml) y ácido clorhídrico 2M (100 ml). La capa orgánica fue separada, lavada con agua, secada, filtrada y evaporada. El residuo fue cromatografiado sobre sílica usando heptano/acetato de etilo (1:1) como eluyente, produciendo el compuesto del título (660 mg, 63%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (1H, d); 7.52 (3H, m); 7.17 (2H, dd); 6.22 (1H, d); 2.06 (3H, s).

**b)** **ácido 6-Metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**

El 6-Metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (300 mg, 1.4 mmol) se disolvió en ácido sulfúrico 2.5 M (10 ml). La mezcla se calentó a 100 °C por 16 h. Después del enfriamiento, la solución fue vertida en agua y se hizo alcalina con solución de hidróxido de sodio 5M. La fase de agua se lavó con diclorometano, entonces se acidificó hasta pH 2-3 usando ácido clorhídrico 2M. La fase de agua acidificada se extrajo con diclorometano, se secó, filtró y evaporó para dar el compuesto del título (300 mg, 92%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 13.96 (1H, s); 8.50 (1H, d); 7.59 (3H, m); 7.23 (2H, dd); 6.53 (1H, d); 2.13 (3H, s).

**c)** **N-(4-Metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título se prepare a partir del ácido 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico y 4-metoxibencilamina mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, paso (d).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.87 (1H, brs); 8.56 (1H, brd); 7.52 (3H, m); 7.23 (2H, d); 7.18 (2H, d); 6.79 (2H, d); 6.40 (1H, d); 4.51 (2H, d); 3.75 (3H, s); 2.04 (3H, s).

Los compuestos de los Ejemplos 2.1 a 2.174 se prepararon mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 1 o 2.

**Ejemplo 2.1**      N-(4-Clorobencil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.96 (1H, s); 8.54 (1H, d); 7.54 (3H, m); 7.23 (4H, s); 7.18 (2H, d); 6.41 (1H, d); 4.54 (2H, d); 2.06 (3H, s).

**Ejemplo 2.2**      N-(4-Clorobencil)-1-(3,5-dimetilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.01 (1H, brs); 8.52 (1H, d); 7.23 (4H, s); 7.11 (1H, s); 6.78 (2H, s); 6.38 (1H, d); 4.53 (2H, d); 2.36 (6H, s); 2.07 (3H, s).

**Ejemplo 2.3**      N-[4-(Aminosulfonil)bencil]-1-(3,5-dimetilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.14 (1H, brs); 8.51 (1H, d); 7.82 (2H, d); 7.45 (2H, d); 7.12 (1H, s); 6.79 (2H, s); 6.41 (1H, d); 4.72 (2H, s); 4.62 (2H, d); 2.36 (6H, s); 2.09 (3H, s).

**Ejemplo 2.4**      1-(3,5-Dimetilfenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.90 (1H, brs); 8.54 (1H, d); 7.24 (2H, s); 7.11 (1H, s); 6.81 (2H, d); 6.79 (2H, s); 6.38 (1H, d); 4.52 (2H, d); 3.77 (3H, s); 2.37 (6H, s); 2.07 (3H, s).

**Ejemplo 2.5**      **N-Bencil-1-(3,5-dimetilfenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.98 (1H, brs); 8.57 (1H, d); 7.36-7.19 (5H, m); 7.13 (1H, s); 6.82 (2H, s); 6.41 (1H, d); 4.61 (2H, d); 2.39 (6H, s); 2.10 (3H, s).

**Ejemplo 2.6**      **N-(4-Clorobencil)-6-metil-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.46 (1H, d); 7.47 (1H, t); 7.36 (1H, d); 7.30 (4H, s); 7.10 (1H, s); 7.06 (1H, d); 6.60 (1H, d); 4.56 (2H, s); 2.42 (3H, s); 2.09 (3H, s).  
APCI-MS  $m/z$ : 367 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 2.7**      **N-(4-Metoxibencil)-6-metil-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.45 (1H, d); 7.44 (1H, t); 7.33 (1H, d); 7.22 (2H, d); 7.07 (1H, s); 7.03 (1H, d); 6.84 (2H, d); 6.58 (1H, d); 4.49 (2H, s); 3.74 (3H, s); 2.41 (3H, s); 2.07 (3H, s).  
APCI-MS  $m/z$ : 363 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 2.8**      **N-(3-Clorobencil)-6-metil-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.46 (1H, d); 7.46 (1H, t); 7.35 (1H, d); 7.32-7.21 (4H, m); 7.10 (1H, s); 7.06 (1H, d); 6.60 (1H, d); 4.56 (2H, s); 2.42 (3H, s); 2.09 (3H, s).

**Ejemplo 2.9**      **N-(4-Clorobencil)-1-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.86 (1H, t); 8.35 (1H, d); 7.59-7.58 (3H, m); 7.39-7.29 (5H, m); 6.60 (1H, d); 4.46 (2H, d); 2.04 (3H, s).  
APCI-MS  $m/z$ : 387.1, 389 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 2.10**      N-(3-Clorobencil)-1-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.88 (1H, t); 8.36 (1H, d); 7.59-7.58 (3H, m); 7.39-7.32 (4H, m); 7.25 (1H, d); 6.60 (1H, d); 4.48 (2H, d); 2.04 (3H, s).

APCI-MS m/z: 387.1, 389 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 2.11**      1-(3-Clorofenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.73 (1H, t); 8.34 (1H, d); 7.56 (2H, d); 7.34-7.31 (1H, m); 7.19 (2H, d); 6.85 (2H, d); 6.58 (1H, d); 6.60 (1H, d); 4.38 (2H, d); 3.69 (3H, s); 2.01 (3H, s).

APCI-MS m/z: 383 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 2.12**      Metil 4-(((1-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzoato

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.92 (1H, t); 8.36 (1H, d); 7.91 (2H, d); 7.60-7.58 (3H, m); 7.41 (2H, d); 7.38-7.35 (1H, m); 6.60 (1H, d); 4.56 (2H, d); 3.83 (3H, s); 2.04 (3H, s).

APCI-MS m/z: 411 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 2.13**      ácido 4-(((1-(3-Clorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzóico

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.82 (1H, brs); 9.91 (1H, t); 8.36 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.59-7.58 (3H, m); 7.39 (2H, d); 7.38-7.35 (1H, m); 6.60 (1H, d); 4.55 (2H, d); 2.04 (3H, s).

APCI-MS m/z: 397 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 2.14**     1-(3-Cianofenil)-N-(ciclohexilmetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 350 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.15**     1-(3-Cianofenil)-N-(2-furilmetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 334 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.16**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 345 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.17**     N-Bencil-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 344 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.18**     1-(3-Cianofenil)-N-2,3-dihidro-1H-inden-1-il-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 370 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.19**     1-(3-Cianofenil)-N-(2-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 374 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.20**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 434 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.21**     1-(3-Cianofenil)-N-(2,5-dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 404 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.22**     1-(3-Cianofenil)-N-(3,4-dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 404 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.23**     1-(3-Cianofenil)-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 365 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.24**     N-(4-Clorobencil)-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 378 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.25**     1-(3-Cianofenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 374 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.26**     N-(3-Clorobencil)-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 378 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.27**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(tien-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 350 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.28**     1-(3-Cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 308 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.29**     1-(3-Cianofenil)-N-(3-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 374 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.30**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 345 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.31**     1-(3-Cianofenil)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 417 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.32**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 365 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.33**     N-[2-(3-Clorofenil)etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 392 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.34**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(2-piridin-2-iletil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 359 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.35**     N-[2-(4-Clorofenil)etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 392 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.36**     1-(3-Cianofenil)-N-[2-(2-metoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 388 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.37**     N-[2-(2-Clorofenil)etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 392 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.38**     1-(3-Cianofenil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 388 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.39**     1-(3-Cianofenil)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 376 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.40**     1-(3-Cianofenil)-N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 426 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.41**     1-(3-Cianofenil)-N-[2-(3-fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 376 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.42**     1-(3-Cianofenil)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 376 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.43**     1-(3-Cianofenil)-N-(2-ciclohex-1-en-1-ilet)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 362 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.44**     N-[2-(4-Bromofenil)etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 438 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.45**     N-(3-Bromobencil)-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 424 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.46**     N-(4-Bromobencil)-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 424 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.47**     N-(2-Bromobencil)-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 424 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.48**     1-(3-Cianofenil)-N-(3,4-dihidro-2H-piran-2-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 350 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.49**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-N-(4-metilbencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 358 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.50**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-N-(1-naftilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 394 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.51**     1-(3-Cianofenil)-N-(2-etoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 388 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.52**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 422 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.53**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-N-(3-metilbencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 358 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.54**     1-(3-Cianofenil)-N-(4-fluorobencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 362 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.55**     N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 388 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.56**     1-(3-Cianofenil)-N-(2,4-diclorobencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 412 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.57**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-N-(2-metilbencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 358 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.58**     1-(3-Cianofenil)-N-(3,4-difluorobencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 380 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.59**     1-(3-Cianofenil)-N-(3,4-diclorobencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 412 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.60**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-N-[(5-metil-2-furil)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 348 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.61**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 384 [MH<sup>+</sup>].

109

**Ejemplo 2.62**     1-(3-Cianofenil)-N-(2,3-dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 404 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.63**     1-(3-Cianofenil)-N-(3,5-dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 404 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.64**     1-(3-Cianofenil)-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 376 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.65**     N-[1-(4-Clorofenil)etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 392 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.66**     1-(3-Cianofenil)-N-(2,5-difluorobencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 380 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.67**     1-(3-Cianofenil)-N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 386 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.68**     Metil 4-(((1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil)amino)metil]benzoato

APCI-MS m/z: 402 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.69**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(4-fenoxibencil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 436 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.70**     1-(3-Cianofenil)-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 370 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.71**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(tien-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 350 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.72**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 349 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.73**     1-(3-Cianofenil)-N-[(2,5-dimetil-3-furil)metil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 362 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.74**     1-(3-Cianofenil)-N-(3-furilmetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 334 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.75**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 410 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.76**     1-(3-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(4-tien-2-ilbencil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 426 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.77**     N-[4-(Aminosulfonil)bencil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 423 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.78**      N-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 402 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.79**      1-(3-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-(2-tien-2-ilet)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 364 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.80**      1-(3-Cianofenil)-N-[2-(2,4-dimetilfenil)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 386 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.81**      1-(3-Cianofenil)-6-metil-N-[2-(4-metilfenil)etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 372 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.82**      N-[2-[4-(Aminosulfonil)fenil]etil]-1-(3-cianofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 437 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.83**      1-(3-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-N-[(1S)-1-fenilet]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 358 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.84**      N-(Ciclohexilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 393 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.85**      N-(2-Furilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 377 [MH<sup>+</sup>].

112

**Ejemplo 2.86**      6-Metil-2-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 388 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.87**      N-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 413 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.88**      N-(2-Metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 417 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.89**      6-Metil-2-oxo-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 381 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.90**      6-Metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-N-(3,4,5-trimetoxibencil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 477 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.91**      N-(3-Fluorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 405 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.92**      N-(2,5-Dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 447 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.93**      N-[(1-Etilpirrolidin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 408 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.94**     N-(2-Clorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 421 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.95**     N-(4-Clorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 421 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.96**     N-(3-Clorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 421 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.97**     6-Metil-2-oxo-N-(2-etilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 393 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.98**     N-(Ciclopropilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 351 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.99**     N-(3-Metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 417 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.100**     6-Metil-2-oxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 388 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.101**     N-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 461 [MH<sup>+</sup>].

**Ejempl 2.102**     N-[2-(4-Metoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 431 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.103**     6-Metil-2-oxo-N-(2-feniletil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 401 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.104**     6-Metil-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 408 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.105**     N-[2-(3-Clorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 435 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.106**     6-Metil-2-oxo-N-(2-piridin-2-iletal)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 402 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.107**     N-[2-(2-Metoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 431 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.108**     N-[2-(2-Clorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 435 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.109**     N-[2-(3-Metoxifenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 431 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.110**     N-[2-(4-Fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 419 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.111**     N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 469 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.112**     N-[2-(3-Fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 419 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.113**     N-[2-(2-Fluorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 418 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.114**     N-(2-Ciclohex-1-en-1-ilet)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 405 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.115**     N-[2-(4-Bromofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 481 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.116**     6-Metil-2-oxo-N-[(1S)-1-fenilet]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 401 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.117**     N-(3-Bromobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 467 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.118**     N-(4-Bromobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 467 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.119**     N-(2-Bromobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 467 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.120**     N-(3,4-Dihidro-2H-piran-2-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 393 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.121**     6-Metil-N-(4-metilbencil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 401 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.122**     6-Metil-N-(1-naftilmetil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 437 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.123**     N-(2-Etoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 431 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.124**     6-Metil-N-(3-metilbencil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 401 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.125**     N-(4-Fluorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 405 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.126**     N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 431 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.127**     N-(2,4-Diclorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 456 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.128**     6-Metil-N-(2-metilbencil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 401 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.129**     N-(3,4-Difluorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 423 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.130**     N-(2-Fluorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 405 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.131**     N-(2-Cloro-4-fluorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 439 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.132**     N-(3,4-Diclorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 456 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.133**     6-Metil-N-[(5-metil-2-furil)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 391 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.134** 6-Metil-2-oxo-N-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 427 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.135** N-(2,3-Dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 447 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.136** N-[1-(4-Clorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 434 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.137** N-(2,5-Difluorobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 423 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.138** Metil 4-[(6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino]metil]benzoato

APCI-MS m/z: 445 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.139** 6-Metil-2-oxo-N-(4-fenoxibencil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 479 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.140** N-[(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 411 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.141** 6-Metil-N-[5-metilisoxazol-3-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 392 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.142**     N-[(2,5-Dimetil-3-furil)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 405 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.143**     N-(3-Furilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 377 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.144**     6-Metil-2-oxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 453 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.145**     6-Metil-2-oxo-N-(4-tien-2-ilbencil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 469 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.146**     N-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 445 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.147**     6-Metil-2-oxo-N-(2-tien-2-iletil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 407 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.148**     N-[2-(4-Ter-butilfenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 457 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.149**     6-Metil-N-[2-(4-metilfenil)etil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 415 [MH<sup>+</sup>].

120

**Ejemplo 2.150**     N-{2-[4-(Aminosulfonil)fenil]etil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 480 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.151**     6-Metil-2-oxo-N-[(1R)-1-feniletil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 401 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.152**     3-[4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il]carbonil]-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona

APCI-MS m/z: 472 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.153**     N-{(4-Cianociclohexil)metil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 418 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.154**     3-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]carbonil]-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona

APCI-MS m/z: 460 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.155**     N-[2-(4'-Fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 495 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.156**     N-(2-Hidroxi-1-feniletil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 417 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.157**     6-Metil-2-oxo-N-[(2R)-2-fenilciclopropil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 413 [MH<sup>+</sup>].

121

121

**Ejemplo 2.158**     N-[1-(4-Clorobencil)piperidin-4-il]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 504 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.159**     6-Metil-N-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 410 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.160**     N-[2-(4-Clorofenil)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 435 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.161**     N-(2-Hidroxi-2-feniletíl)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 417 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.162**     N-Ciclopentil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 365 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.163**     N-[2-(1H-Imidazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 391 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.164**     N-(3,5-Dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 447 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.165**     N-(4-Hidroxiciclohexil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 395 [MH<sup>+</sup>].

12-

**Ejemplo 2.166** 6-Metil-2-oxo-N-(2-piridin-2-iletíl)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 402 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.167** 6-Metil-2-oxo-N-1H-1,2,4-triazol-3-il-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 364 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.168** N-[1-(Hidroximetil)-2-metilpropil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 383 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.169** 3-[3-(3,4-Diclorofenoxi)pirrolidin-1-il]carbonil]-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona

APCI-MS m/z: 512 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.170** 6-Metil-2-oxo-N-(piridin-3-ilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 388 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.171** N-(2-Metoxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 355 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.172** N-(2-Hidroxipropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 355 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.173** Etil 4-[(6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato

APCI-MS m/z: 452 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 2.174**     N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 405 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 3**     N-(4-Clorobencil)-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

**a) Dietil [3-etoxiprop-2-eniliden]malonato**

Dietil malonato (160 g, 1.0 mol) se agregó por gotas a una solución agitada, en reflujo de 1,1,3,3-tetraetoxipropano (330 g, 1.5 mol), anhídrido acético (306 g, 2.0 moles) y cloruro de zinc (10 g, 0.073 mol) por un período de 30 minutos. La mezcla se calentó por 1 h, y después que un aparato Dean-Stark fue conectado, los componentes de más baja ebullición fueron destilados. Se agregó anhídrido acético adicional (150 ml) y se continuó el reflujo por 1 h. La mezcla de reacción se destiló para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (182 g, 75%), p.e. 139-143 °C a 0.8 mm Hg. (106.64 Pa)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (1H, d, J=12.1 Hz); 7.04 (1H, d, J=12.2 Hz); 6.19 (1H, t, J=12.1 Hz); 4.27 (2H, q); 4.21 (2H, q); 3.96 (2H, q); 1.36-1.24 (9H, m).

**b) Dietil [3-[(3-metilfenil)amino]prop-2-eniliden]malonato**

Dietil [3-etoxiprop-2-eniliden]malonato (9.7 g, 40 mmol) y m-toluidina (4.3 g, 40 mmol) se disolvieron en etanol (150 ml) y se agitaron a temperatura ambiente por tres días. Los solventes fueron evaporados. La cromatografía de columna sobre sílica usando heptano/acetato de etilo (4:1) como eluyente produjo el compuesto del título como un aceite que se solidificó después de permanecer un par de días. (10 g, 83%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65 (1H, d, J=12.4 Hz); 7.39 (2H, brd, J=7.7 Hz); 7.19 (1H, t, J=7.7 Hz); 6.85 (1H, d, J=7.7 Hz); 6.75 (1H, s); 6.73 (1H, d, J=6.5 Hz); 6.46 (1H, m, J=12.4, 6.5 Hz); 4.32 (2H, q); 4.25 (2H, q); 2.35 (3H, s); 1.36 (3H, t) 1.33 (3H, t).

APCI-MS m/z: 304 [MH<sup>+</sup>].

**c) ácido 1-(3-Metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**

Dietil {3-[(3-metilfenil)amino]prop-2-eniliden}malonato (10 g, 33 mmol) se mezcló con solución de hidróxido de sodio 2M (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo (lavó) con acetato de etilo y las fases de agua fueron acidificadas con ácido clorhídrico hasta pH 3-4. Apareció un precipitado color naranja y fue filtrado, lavado y secado para producir el compuesto del título (7.3 g, 97%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.08 (1H, s); 8.64 (1H, dd,  $J=7.2, 2.2$  Hz); 7.72 (1H, dd,  $J=6.7, 2.2$  Hz); 7.47 (1H, t,  $J=7.7$  Hz); 7.37 (1H, d,  $J=7.7$  Hz); 7.23 (1H, s); 7.21 (1H, brd); 6.67 (1H, t,  $J=7.2, 6.7$  Hz); 2.47 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 230 [ $\text{MH}^+$ ].

**d) N-(4-Clorobencil)-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

A una mezcla de ácido 1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (115 mg, 0.5 mmol), HATU (209 mg, 0.55 mmol), HOAT (75 mg, 0.55 mmol) y DIEA (275  $\mu\text{l}$ , 1.6 mmol) en diclorometano (2.5 ml) se le agregó 4-clorobencilamina (71 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (1 ml). La reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Se agregó más diclorometano y el producto crudo se lavó dos veces con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, ácido cítrico acuoso 0.5M y agua. El solvente fue removido in vacuo y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre silica usando diclorometano/acetato de etilo (4:1) como eluyente para producir el compuesto del título en casi rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.10 (1H, brt); 8.68 (1H, dd); 7.58 (1H, dd); 7.43 (1H, t); 7.33-7.25 (5H, m); 7.20-7.14 (2H, m); 6.53 (1H, t); 4.59 (2H, d); 2.45 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 353 [ $\text{MH}^+$ ].

125

**Ejemplo 4**      **N-(4-Clorobencil)-6'-metil-2-oxo-2H-1,2'-bipiridin-3-carboxamida**

**a)**      **Dietil {3-[(6-metilpiridin-2-il)amino]prop-2-eniliden}malonato**

Dietil [3-etoxiprop-2-eniliden]malonato (1.7 g, 7 mmol) y 2-amino-6-metilpiridina (1.08 g, 10 mmol) se calentaron (sin solvente) a 140 °C por 6 h. La mezcla de reacción se trabajó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 (b) para producir el compuesto del título.

APCI-MS m/z: 305 [MH<sup>+</sup>].

**b)**      **ácido 6'-metil-2-oxo-2H-1,2'-bipiridin-3-carboxílico**

El compuesto del título se preparó a partir de dietil {3-[(6-metilpiridin-2-il)amino]prop-2-eniliden}malonato usando el método descrito en el Ejemplo 3 (c).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 14.02 (1H, brs); 8.65 (1H, dd); 8.20 (1H, dd); 7.84 (1H, t); 7.68 (1H, d); 7.33 (1H, d); 6.72 (1H, t); 2.64 (3H, s).

APCI-MS m/z: 231 [MH<sup>+</sup>].

**c)**      **N-(4-Clorobencil)-6'-metil-2-oxo-2H-1,2'-bipiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 6'-metil-2-oxo-2H-1,2'-bipiridin-3-carboxílico y 4-clorobencilamina usando el método descrito en el Ejemplo 3 (d).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.04 (1H, brt); 8.68 (1H, dd); 7.95 (1H, dd); 7.79 (1H, t); 7.55 (2H, d); 7.29 (5H, brd); 6.58 (1H, t); 4.61 (2H, d); 2.62 (3H, s).

APCI-MS m/z: 354 [MH<sup>+</sup>].

Los compuestos de los Ejemplos 4.1 a 4.18 se prepararon mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 4.

**Ejemplo 4.1**      **N-(4-Metoxibencil)-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.98 (1H, brt); 8.68 (1H, dd); 7.56 (1H, dd); 7.42 (1H, t); 7.32-7.25 (3H, m); 7.18-7.13 (2H, m); 6.84 (2H, d); 6.52 (1H, t); 4.56 (2H, d); 3.79 (3H, s); 2.43 (3H, s).

APCI-MS m/z: 349 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 4.2**      **Metil 4-[[[1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]carbonil]amino)metil]benzoato**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.17 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.98 (2H, d); 7.59 (1H, dd); 7.46-7.40 (3H, m); 7.32 (1H, d); 7.20-7.16 (2H, m); 6.54 (1H, t); 4.69 (2H, d); 3.92 (3H, s); 2.45 (3H, s).

APCI-MS m/z: 377 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 4.3**      **ácido 4-[[[1-(3-Metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]carbonil]amino)metil] benzoico**

Una suspensión de metil 4-[[[1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]carbonil]amino)metil] benzoato (120 mg, 0.32 mmol) y solución de hidróxido de sodio 2M (0.5 ml) en metanol (20 ml) y agua (10 ml) se agitó a 40 °C durante la noche. El metanol fue evaporado y la solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1M (1 ml). Apareció un precipitado color beige que fue filtrado, lavado dos veces con agua, y secado para producir el compuesto del título (110 mg, 95%).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.84 (1H, s); 10.05 (1H, t); 8.45 (1H, dd); 7.99 (1H, dd); 7.88 (2H, d); 7.43-7.38 (3H, m); 7.30 (1H, d); 7.27 (1H, s); 7.24 (1H, d); 6.61 (1H, t); 4.57 (2H, d); 2.35 (3H, s).

APCI-MS m/z: 363 [MH<sup>+</sup>].

127

**Ejemplo 4.4**      **N-(4-Clorobencil)-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.97 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.51 (1H, dd); 7.31-7.26 (5H, m); 7.21-7.15 (2H, m); 6.56 (1H, t); 4.59 (2H, brs); 2.40 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 371 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 4.5**      **1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.86 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.49 (1H, dd); 7.30-7.25 (3H, m); 7.20-7.14 (2H, m); 6.84 (2H, d); 6.54 (1H, t); 4.56 (2H, brd); 3.79 (3H, s); 2.39 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 367 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 4.6**      **N-[4-(Dimetilamino)bencil]-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.78 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.47 (1H, dd); 7.27 (1H, dd); 7.22 (2H, d); 7.19-7.13 (2H, m); 6.68 (2H, d); 6.53 (1H, t); 4.53 (2H, brd); 2.92 (6H, s); 2.39 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 380 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 4.7**      **N-[4-(Aminosulfonil)bencil]-1-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.11 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.86 (2H, d); 7.54 (1H, dd); 7.48 (2H, d); 7.30 (1H, dd); 7.20 (2H, d); 7.17 (2H, brd); 6.58 (1H, t); 4.68 (2H, brd); 2.41 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 416 [ $\text{MH}^+$ ].

128

**Ejemplo 4.8**      **N-(4-Clorobencil)-4'-metil-2-oxo-2H-1,2'-bipiridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.02 (1H, brt); 8.68 (1H, dd); 8.48 (1H, d); 7.94 (1H, dd); 7.58 (1H, s); 7.30-7.28 (4H, m); 7.23 (1H, d); 6.58 (1H, t); 4.61 (2H, d); 2.48 (3H, s).

APCI-MS m/z: 354 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 4.9**      **N-(4-Clorobencil)-1-(2,5-dimetilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.11 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.47 (1H, dd); 7.29-7.20 (6H, m); 7.02 (1H, s); 6.54 (1H, t); 4.59 (2H, m); 2.38 (3H, s); 2.09 (3H, s).

APCI-MS m/z: 367 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 4.10**      **1-(2,5-Dimetilfenil)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.97 (1H, brt); 8.67 (1H, dd); 7.43 (1H, dd); 7.27-7.16 (4H, m); 6.99 (1H, s); 6.81 (2H, d); 6.50 (1H, t); 4.53 (2H, m); 3.77 (3H, s); 2.35 (3H, s); 2.07 (3H, s).

APCI-MS m/z: 363 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 4.11**      **N-[4-(Dimetilamino)bencil]-1-(2,5-dimetilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.91 (1H, brt); 8.69 (1H, dd); 7.43 (1H, dd); 7.26-7.19 (4H, m); 7.01 (1H, s); 6.68 (2H, d); 6.52 (1H, t); 4.52 (2H, m); 2.92 (6H, s); 2.37 (3H, s); 2.08 (3H, s).

APCI-MS m/z: 376 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 4.12**     N-(4-Clorobencil)-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.94 (1H, brt); 8.72 (1H, dd); 7.69 (1H, dd); 7.53 (1H, d); 7.50 (1H, s); 7.46 (1H, dd); 7.28 (4H, s); 6.60 (1H, t); 4.59 (2H, m); 2.23 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 421 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 4.13**     N-(4-Metoxibencil)-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.80 (1H, brt); 8.71 (1H, dd); 7.65 (1H, dd); 7.50 (1H, d); 7.47 (1H, s); 7.42 (1H, dd); 7.27-7.24 (4H, m); 6.82 (2H, d); 6.56 (1H, t); 4.54 (2H, m); 3.76 (3H, s); 2.19 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 417 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 4.14**     N-[4-(Dimetilamino)bencil]-1-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.75 (1H, brt); 8.73 (1H, dd); 7.67 (1H, dd); 7.52 (1H, d); 7.49 (1H, s); 7.42 (1H, dd); 7.23 (2H, d); 6.69 (2H, d); 6.57 (1H, t); 4.53 (2H, m); 2.92 (6H, s); 2.21 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 430 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 4.15**     N-Bencil-5-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS  $m/z$ : 387 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 4.16**     N-(2-Clorobencil)-5-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS  $m/z$ : 421 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 4.17**      5-Metil-2-oxo-N-(2-feniletil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 401 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 4.18**      N-(4-Clorofenil)-5-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 407 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 5**      6-Etil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

**a) ácido 6-Etil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**

El compuesto del título se prepare a partir de etil 3-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil] amino]propanoato y 1-metoxipent-1-en-3-ona usando el método descrito en el Ejemplo 1, pasos (a) y (b).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 13.75 (1H, brs); 8.59 (1H, d); 7.87 (1H, d); 7.79 (1H, t); 7.55 (1H, s); 7.49 (1H, d); 6.61 (1H, d); 2.37 (2H, q); 1.20 (3H, t).

APCI-MS m/z: 312 [MH<sup>+</sup>].

**b) 6-Etil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título se prepare a partir del ácido 6-etil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico y clorhidrato de 4-(metilsulfonil) bencilamina usando el método descrito en el Ejemplo 3 (d).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.00 (1H, brt); 8.64 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.53 (2H, d); 7.52 (1H, s); 7.45 (1H, d); 6.51 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.31 (2H, q); 1.17 (3H, t).

APCI-MS m/z: 479 [MH<sup>+</sup>].

Los compuestos de los Ejemplos 5.1 y 5.2 se prepararon mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 5.

131

**Ejemplo 5.1**      N-[4-(Metilsulfonil)bencil]-2-oxo-6-propil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.00 (1H, brt); 8.62 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.53 (2H, d); 7.52 (1H, s); 7.45 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.02 (3H, s); 2.26 (2H, t); 1.55 (2H, sxt); 0.87 (3H, t).

APCI-MS  $m/z$ : 493 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 5.2**      6-Butil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.00 (1H, brt); 8.62 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.54 (2H, d); 7.52 (1H, s); 7.45 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.29 (2H, t); 1.49 (2H, qv); 1.24 (2H, sxt); 0.80 (3H, t).

APCI-MS  $m/z$ : 507 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 6**      6-(Metoximetil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) ácido 6-(Bromometil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante el reflujo del ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (297 mg, 1 mmol), N-bromosuccinimida (240 mg, 1.3 mmol) y 2,2'-azobis-2-metilpropionitrilo (AIBN) (15 mg) en tetracloruro de carbono/cloroformo (2:1, 5 ml) durante la noche. El solvente fue evaporado para dar el compuesto del título

APCI-MS  $m/z$ : 376/378 [ $\text{MH}^+$ ].

b) ácido 6-(Metoximetil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante el calentamiento del ácido 6-(bromometil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

crudo con un exceso de metóxido de sodio en metanol a 40 °C por 15 minutos. Los solventes orgánicos fueron removidos, se agregó agua y la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo. Las fases de agua fueron acidificadas con ácido clorhídrico hasta pH 3-4. Apareció un precipitado amarillento que se filtró, lavó (agua y agua/metanol, 1:1) y se secó para dar el compuesto del título.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.66 (1H, brs); 8.63 (1H, d); 7.87 (1H, d); 7.77 (1H, t); 7.58 (1H, s); 7.50 (1H, d); 6.84 (1H, d); 3.96 (2H, d); 3.27 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 328 [ $\text{MH}^+$ ].

**c) 6-(Metoximetil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título se prepare a partir del ácido 6-(metoximetil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico y clorhidrato de 4-(metilsulfonil) bencilamina usando el método descrito en el Ejemplo 3 (d).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.98 (1H, brt); 8.67 (1H, d); 7.87 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.73 (1H, t); 7.53 (3H, m); 7.47 (1H, d); 6.72 (1H, d); 4.67 (2H, m); 3.92 (2H, d); 3.23 (3H, s); 3.01 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 495 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 7 6-(Hidroximetil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**a) ácido 6-(Hidroximetil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**

El compuesto del título se prepare mediante el calentamiento del ácido 6-(bromometil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico e hidróxido de sodio diluido en metanol por unos pocos minutos. La mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo. Las fases de agua fueron acidificadas con ácido clorhídrico. Apareció un precipitado que fue recristalizado varias veces de acetato de etilo/metanol, para dar el compuesto del título.

133

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  13.99 (1H, brs); 8.53 (1H, d); 8.00 (1H, s); 7.94 (1H, d); 7.83 (1H, t); 7.81 (1H, d); 6.94 (1H, d); 5.85 (1H, t); 3.99 (2H, d).

APCI-MS  $m/z$ : 314 [ $\text{MH}^+$ ].

**b) 6-(Hidroximetil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título se prepare a partir del ácido 6-(hidroximetil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico y clorhidrato de 4-(metilsulfonil) bencilamina usando el método descrito en el Ejemplo 3 (d).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.92 (1H, brt); 8.49 (1H, d); 7.92-7.81 (4H, m); 7.78 (1H, t); 7.71 (1H, d); 7.53 (2H, d); 6.78 (1H, d); 5.71 (1H, t); 4.57 (2H, brd); 3.95 (2H, brd); 3.16 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 481 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 8 N-[4-(Aminosulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**a) ácido 2,4-Dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico**

3-(Trifluorometil)fenil isocianato (3.52 g, 22 mmol) se agregó rápidamente a una solución acuosa de amoníaco enfriada con hielo, agitada vigorosamente (10 ml, 33%) en acetonitrilo (40 ml). La mezcla se calentó a 40 °C por 10 minutos y entonces el solvente fue evaporado. La urea resultante se redisolvió en etanol seco (15 ml) y dietil etoximetilen-malonato (5 ml, 24.7 mmol), y finalmente se agregó solución de etóxido de sodio (50 mmol en etanol), y la mezcla se sometió a reflujo por 2 h. Se agregó agua (10 ml) y la mezcla se dejó enfriar, luego se lavó con acetato de etilo, se acidificó hasta pH~3 con ácido clorhídrico conc., y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron secados y evaporados para dar un material sólido. La Recristalización de heptano/acetato de etilo produjo el compuesto del título (0.5 g, 7%).

134

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.41 (1H, brd,  $J=6.4\text{Hz}$ ); 8.15 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ); 7.46 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.40 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ); 7.30 (brs, 1H); 7.22 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ).  
APCI-MS  $m/z$ : 300 [ $\text{MH}^+$ ].

**b) N-[4-(Aminosulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

El compuesto del título se prepare a partir del ácido 2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico y clorhidrato de N-[4-(aminosulfonil)-bencilamina usando el método descrito en el Ejemplo 1 (d).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.21 (1H, brd); 9.11 (1H, t); 8.29 (1H, s); 7.81 (2H, d); 7.77-7.70 (3H, m); 7.65 (1H, d); 7.44 (1H, d); 7.28 (2H, s); 4.46 (2H, d).

Los compuestos de los Ejemplos 8.1 a 8.8 se prepararon usando el método general descrito para el Ejemplo 8.

**Ejemplo 8.1 Trifluoroacetato de N-[4-(Dimetilamino)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.73 (1H, brd); 8.96 (1H, brt); 8.35 (1H, d); 7.79 (1H, d); 7.72 (1H, t); 7.63 (1H, s); 7.55 (1H, d); 7.36 (2H, d); 7.23 (2H, d); 4.49 (2H, d); 3.04 (6H, s).

**Ejemplo 8.2 N-(4-Clorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.65 (1H, brd); 8.96 (1H, brt); 8.39 (1H, d); 7.80 (1H, d); 7.72 (1H, t); 7.63 (1H, s); 7.56 (1H, d); 7.33 (2H, d); 7.25 (2H, d); 4.49 (2H, d).

35

**Ejemplo 8.3**      N-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.53 (1H, d); 7.76 (1H, m); 7.67 (1H, m); 7.53 (1H, m); 7.44 (1H, m), 7.13 (1H, m); 7.04 (1H, m); 6.68 (1H, d); 5.28 (2H, d); 4.57 (2H, t); 3.19 (2H, t).

APCI-MS  $m/z$ : 432 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 8.4**      N-[4-(Metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.05 (1H, m); 8.52 (1H, d); 8.40 (1H, m); 7.88 (2H, d); 7.75 (1H, d); 7.66 (1H, t); 7.53 (1H, m); 7.49 (2H, d); 7.44 (1H, d); 4.65 (2H, d); 3.01 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 468 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 8.5**      N-(4-Bromobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.90 (1H, m); 8.50 (1H, d); 8.32 (1H, m); 7.74 (1H, d); 7.65 (1H, m); 7.52 (1H, m); 7.42 (3H, m); 7.16 (2H, d); 4.50 (2H, d).

APCI-MS  $m/z$ : 467 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 8.6**      N-(4-Metoxibencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.86 (1H, m); 8.62- 8.53 (2H, m); 7.77 (1H, m); 7.69 (1H, m); 7.55 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.24 (2H, m); 6.86 (1H, m); 4.52 (2H, d); 3.80 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 420 [ $\text{MH}^+$ ].

19.6

**Ejemplo 8.7**      **N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.93 (1H, m); 8.71 (1H, m); 8.54 (1H, t); 7.76 (1H, d); 7.68 (1H, t); 7.54 (1H, m); 7.46 (1H, d); 7.27 (1H, s); 6.85 (1H, d); 6.76 (1H, d); 5.95 (2H, d); 4.56 (1H, d); 4.48 (1H, d).

APCI-MS m/z: 434 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 8.8**      **N-(3-Clorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.07 (1H, d); 9.11 (1H, t); 8.54 (1H, d); 7.78 (1H, d); 7.69 (1H, t); 7.55 (1H, m); 7.47 (1H, d); 7.29 (1H, m); 7.26 (2H, m); 7.19 (1H, m); 4.58 (2H, d).

APCI-MS m/z: 424 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 9**      **1-Butil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

**a)      N-Butil-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea**

1-Isocianato-3-(trifluorometil)benceno (0.74 ml, 5.34 mmol) se agregó a una solución enfriada con hielo de n-butilamina (1.06 ml, 10.68 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se agitó por 10 minutos y entonces el solvente fue evaporado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1.37 g, 99%).

APCI-MS m/z: 261 [MH<sup>+</sup>].

**b)      Etil 1-butil-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato**

A una solución de N-butil-N'-[3-(trifluorometil)fenil]urea (1.37 g, 5.26 mmol) y dietil (etoximetilen)malonato (2.13 ml, 10.68 mmol) en NMP (6 ml) a 100 °C se le agregó ter-butoxido de potasio (0.10 g, 0.89 mmol), y la mezcla se agitó

137

por 1 h. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1M, salmuera y agua. El solvente fue evaporado y el aceite resultante fue purificado mediante HPLC para dar el compuesto del título (667 mg, 33%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.33 (1H, s); 7.70 (1H, d); 7.62 (1H, t); 7.51 (1H, s); 7.41 (1H, d); 4.35 (2H, q); 3.89 (2H, t); 1.81-1.74 (2H, m); 1.45-1.33 (5H, m); 0.99 (3H, t).

APCI-MS  $m/z$ : 385 [ $\text{MH}^+$ ].

**c) ácido 1-Butil-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico**

Una solución de etil 1-butil-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato (101 mg, 0.26 mmol) y solución de hidróxido de sodio 0.5M (700  $\mu\text{l}$ , 0.35 mmol) en THF se agitó por 2 h. Se agregó agua y la mezcla se lavó con acetato de etilo. La acidificación de la fase acuosa, extracción con acetato de etilo y la remoción del solvente produjo el compuesto del título (65 mg, 70%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.57 (1H, s); 7.79 (1H, d); 7.70 (1H, t); 7.55 (1H, s); 7.46 (1H, d); 3.96 (2H, t); 1.85-1.75 (2H, m); 1.50-1.37 (2H, m); 1.00 (3H, t).

APCI-MS  $m/z$ : 357 [ $\text{MH}^+$ ].

**d) 1-Butil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

Una solución de clorhidrato de 4-metilsulfonilbencilamina (30 mg, 0.14 mmol) y DIEA (24  $\mu\text{l}$ , 0.14 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó a una mezcla agitada de ácido 1-butil-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (44 mg, 0.12 mmol), HATU (52 mg, 0.14 mmol), HOAT (19 mg, 0.14 mmol) y DIEA (63  $\mu\text{l}$ , 0.37 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla resultante se agitó por 2 h. El solvente se evaporó y el producto se purificó mediante HPLC y mediante cromatografía flash para dar el compuesto del título (22 mg, 35%).

138

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.14 (1H, t); 8.55 (1H, s); 7.89 (2H, d); 7.75 (1H, d); 7.67 (1H, t); 7.53 (1H, s); 7.50 (2H, d); 7.44 (1H, d); 4.66 (2H, d); 3.93 (2H, t); 3.03 (3H, s); 1.83-1.75 (2H, m); 1.47-1.38 (2H, m); 0.99 (3H, t).

APCI-MS  $m/z$ : 524  $[\text{MH}^+]$ .

Los compuestos de los Ejemplos 9.1 a 9.4 se prepararon usando el método general descrito para el Ejemplo 9:

**Ejemplo 9.1**      1-(2-Metoxietil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.13 (1H, t); 8.61 (1H, s); 7.90 (2H, d); 7.75 (1H, d); 7.67 (1H, t); 7.54 (1H, s); 7.51 (2H, d); 7.45 (1H, d); 4.66 (2H, d); 4.12 (2H, t); 3.68 (2H, t); 3.40 (3H, s); 3.03 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 526  $[\text{MH}^+]$ .

**Ejemplo 9.2**      1-Metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.10 (1H, t); 8.57 (1H, s); 7.90 (2H, d); 7.76 (1H, d); 7.67 (1H, t); 7.52 (1H, s); 7.50 (2H, d); 7.43 (1H, d); 4.66 (2H, d); 3.61 (3H, s); 3.03 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 482  $[\text{MH}^+]$ .

**Ejemplo 9.3**      1-Etil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.13 (1H, t); 8.58 (1H, s); 7.90 (2H, d); 7.75 (1H, d); 7.67 (1H, t); 7.53 (1H, s); 7.50 (2H, d); 7.44 (1H, d); 4.66 (2H, d); 4.01 (2H, q); 3.03 (3H, s); 1.45 (3H, t).

APCI-MS  $m/z$ : 496  $[\text{MH}^+]$ .

138

139

**Ejemplo 9.4**      N-(4-Clorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.99 (1H, t); 8.60 (1H, s); 7.74 (1H, d); 7.66 (1H, t); 7.53 (1H, s); 7.44 (1H, d); 7.30-7.22 (4H, m); 4.54 (2H, d); 4.11 (2H, t); 3.67 (2H, t); 3.40 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 482 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 10**      5-Yodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-Yodosuccinimida (9.7mg, 0.043 mmol) se agregó a una solución agitada de 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (20 mg, 0.043 mmol) en ácido trifluorometanosulfónico (0.5 ml). La mezcla se agitó por 10 minutos. Se agregó diclorometano (10 ml) y la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso, tiosulfato de sodio acuoso y agua. Los extractos fueron secados y evaporados para dar el compuesto del título (100%).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.81 (1H, brt); 8.86 (1H, s,); 7.88 (2H, d); 7.82-7.69 (3H, m); 7.48 (2H, d); 7.40 (1H, d); 4.65 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.28 (3H, s).

Los siguientes intermediarios se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 9(c):

Ácido 1-(2-Metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

APCI-MS  $m/z$ : 359 [ $\text{MH}^+$ ].

Ácido 3-(3-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico

APCI-MS  $m/z$ : 325 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ácido 1-Butil-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico**

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.09 (1H, br s); 8.79 (1H, s); 7.39 (1H, t); 7.01 (1H, dd); 9.91 (1H, t); 6.85 (1H, d); 3.89 (2H, t); 3.74 (3H, s); 1.61 (2H, penteto); 1.30 (2H, sexteto); 0.89 (3H, t).

**Ácido 1-Butil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico**

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.55 (1H, br s); 8.76 (1H, s); 7.84-7.60 (4H, m); 3.89 (2H, t); 1.63 (2H, pentet); 1.30 (2H, hextet); 0.89 (3H, t).

**Ácido 1-Butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico**

APCI-MS m/z 323 [MH<sup>+</sup>].

**Ácido 1-Butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico**

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.30 (1H, br s); 8.74 (1H, s); 7.94-7.85 (2H, m); 7.75-7.69 (2H, m); 3.89 (2H, t); 1.63 (2H, pentet); 1.30 (2H, hextet); 0.89 (3H, t).

**Ejemplo 11      N-(4-Clorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida**

El ácido 1-(2-Metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico (0.016 mmol, 0.2M en NMP) se agregó a resina de PS-Carbodiimida (60 mg), HOBT (0.032 mmol, 0.3M en NMP) y NMP (200 µl). La mezcla se agitó por 15 minutos y se adicionó 4-clorobencilamina (0.019 mmol, 0.3M en NMP). Después de agitación, durante la noche, el exceso de HOBT fue purificado usando resina de PS-Trisamina (45 mg), agitando por 2 h antes que los reactivos de la resina

fueran filtrados. El compuesto del título se obtuvo después de la purificación usando HPLC preparativa.

APCI-MS m/z: 482.4 [MH<sup>+</sup>].

Los ejemplos 11.1 a 11.13 se prepararon a partir del ácido 1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico, y la amina apropiada usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 11:

**Ejemplo 11.1**     N-(4-Metoxibencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 478.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.2**     1-(2-Metoxietil)-2,4-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 449.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.3**     N-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 522.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.4**     1-(2-Metoxietil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 492.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.5**     1-(2-Metoxietil)-N-(4-metilbencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 482.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.6**     1-(2-Metoxietil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 526.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.7**     N-(4-Fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 466.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.8**     N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 492.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.9**     N-(2-Cloro-4-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 500.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.10**     N-(3,4-Diclorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 516.4, 518.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.11**     Metil 4-[[[(1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)carbonil)amino]metil]benzoato

APCI-MS m/z: 506.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.12**     1-(2-Metoxietil)-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 453.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.13**     1-(2-Metoxietil)-2,4-dioxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 514.5 [MH<sup>+</sup>].

Los Ejemplos 11.14 a 11.29 se prepararon a partir del ácido 3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico y la amina apropiada, usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 11:

143

**Ejemplo 11.14**     N-(4-Clorobencil)-3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 448.4, 450.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.15**     3-(3-Clorofenil)-N-(4-metoxibencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 444.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.16**     3-(3-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 415.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.17**     3-(3-Clorofenil)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 488.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.18**     3-(3-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 458.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.19**     N-(3-Bromobencil)-3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 492.4, 494.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.20**     3-(3-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)-N-(4-metilbencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 428.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.21**     3-(3-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 492.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.22**     3-(3-Clorofenil)-N-(4-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 432.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.23**     N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 458.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.24**     3-(3-Clorofenil)-N-(3,4-difluorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 450.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.25**     N-(2-Cloro-4-fluorobencil)-3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 466.4, 468.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.26**     3-(3-Clorofenil)-N-(3,4-diclorobencil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 482.3, 484.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.27**     Metil 4-[(3-(3-clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il]carbonil)amino]metil]benzoato

APCI-MS m/z: 472.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.28**     3-(3-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 419.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.29**     3-(3-Clorofenil)-1-(2-metoxietil)-2,4-dioxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 480.5 [MH<sup>+</sup>].

Los Ejemplos 11.30 a 11.38 se prepararon a partir del ácido 1-butil-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico y la amina apropiada, usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 11:

**Ejemplo 11.30**     1-Butil-N-(4-clorobencil)-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 442.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.31**     1-Butil-3-(3-metoxifenil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 452.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.32**     N-(3-Bromobencil)-1-butil-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 486.4, 488.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.33**     1-Butil-N-(4-fluorobencil)-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 426.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.34**     N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-1-butil-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 452.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.35**     1-Butil-N-(2,4-diclorobencil)-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 476.4, 478.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.36**     1-Butil-N-(3,4-difluorobencil)-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 444.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.37**     1-Butil-N-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 460.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.38**     1-Butil-N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-3-(3-metoxifenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 450.5 [MH<sup>+</sup>].

Los Ejemplos 11.39 a 11.58 se prepararon a partir del ácido 1-butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico y la amina apropiada, usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 11:

**Ejemplo 11.39**     1-Butil-N-(4-clorobencil)-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 446.4, 448.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.40**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-N-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 442.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.41**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 413.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.42**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 486.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.43**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 456.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.44**     N-(3-Bromobencil)-1-butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 490.3, 492.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.45**     N-(4-Bromobencil)-1-butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 490.3, 492.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.46**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-N-(4-metilbencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 426.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.47**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 490.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.48**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-N-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 430.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.49**     N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-1-butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 456.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.50**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-N-(2,4-diclorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 480.3, 482.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.51**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-N-(3,4-difluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 448.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.52**     1-Butil-N-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 464.4, 466.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.53**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-N-(3,4-diclorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 480.3, 482.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.54**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 452.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.55**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-N-[(4-cianociclohexil)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 443.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.56**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 417.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.57**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 478.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.58**     1-Butil-3-(3-clorofenil)-2,4-dioxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 447.3 [MH<sup>+</sup>].

Los Ejemplos 11.59 a 11.77 se prepararon a partir del ácido 1-butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico y la amina apropiada, usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 11:

149

**Ejemplo 11.59**     1-Butil-N-(4-clorobencil)-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 437.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.60**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-N-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 433.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.61**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 404.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.62**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 477.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.63**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 447.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.64**     N-(3-Bromobencil)-1-butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 481.4, 483.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.65**     N-(4-Bromobencil)-1-butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 481.4, 483.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.66**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-N-(4-metilbencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 417.4 [MH<sup>+</sup>].

150

**Ejemplo 11.67**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 481.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.68**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-N-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 421.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.69**     N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-1-butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 447.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.70**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-N-(2,4-diclorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 471.4, 473.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.71**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-N-(3,4-difluorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 439.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.72**     1-Butil-N-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 455.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.73**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-N-(3,4-diclorobencil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 471.4, 473.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.74**     1-Butil-N-[(4-cianociclohexil)metil]-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 434.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.75**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 408.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.76**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 469.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.77**     1-Butil-3-(3-cianofenil)-2,4-dioxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 438.4 [MH<sup>+</sup>].

Los Ejemplos 11.78 a 11.97 se prepararon a partir del ácido 1-butil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxílico y la amina apropiada, usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 11:

**Ejemplo 11.78**     1-Butil-N-(4-clorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 480.4, 482.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.79**     1-Butil-N-(4-metoxibencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 476.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.80**     1-Butil-2,4-dioxo-N-(piridin-4-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 447.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.81**     1-Butil-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida

APCI-MS m/z: 520.4 [MH<sup>+</sup>].

52

**Ejemplo 11.82**     1-Butil-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 490.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.83**     N-(3-Bromobencil)-1-butil-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 524.4, 526.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.84**     N-(4-Bromobencil)-1-butil-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 524.4, 526.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.85**     1-Butil-N-(4-metilbencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 460.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.86**     1-Butil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 524.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.87**     1-Butil-N-(4-fluorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 464.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.88**     N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-1-butil-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 490.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.89**     1-Butil-N-(2,4-diclorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 514.4, 516.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.90**     1-Butil-N-(3,4-difluorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 482.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.91**     1-Butil-N-(2-cloro-4-fluorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 498.4, 500.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.92**     1-Butil-N-(3,4-diclorobencil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 514.4, 516.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.93**     1-Butil-N-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 486.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.94**     1-Butil-N-[(4-cianociclohexil)metil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 477.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.95**     1-Butil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 451.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.96**     1-Butil-2,4-dioxo-N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 512.5 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 11.97**     1-Butil-2,4-dioxo-N-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida  
APCI-MS m/z: 481.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 12**      6-(Clorometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante el calentamiento de 6-(hidroximetil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (48 mg, 0.1 mmol) y un exceso de cloruro de tionilo (1 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) por 1 h. La remoción de los solventes produjo el producto (50 mg, 100%) como un sólido blanco después de la trituración de dietil éter.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.93 (1H, brt); 8.67 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.86 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.61 (1H, s); 7.54 (1H, d); 7.52 (2H, d); 6.75 (1H, d); 4.68 (2H, m); 4.12 (2H, s); 3.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 499 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 13**      N-[4-(Metilsulfonil)bencil]-6-[(metiltio)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante la agitación de 6-(clorometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (40 mg, 0.08 mmol) con un exceso de metiltiolato de sodio (28 mg, 0.4 mmol) en NMP (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre silica, usando EtOAc/heptano (4:1) como eluyente, para producir 15 mg (37%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.97 (1H, brt); 8.63 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.81 (1H, d); 7.73 (1H, t); 7.62 (1H, s); 7.53 (3H, m); 6.51 (1H, d); 4.67 (2H, m); 3.26 (2H, d); 3.02 (3H, s); 2.03 (3H, s).

APCI-MS m/z: 511 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 14**      N-[4-(Metilsulfonil)bencil]-6-([4-(metilsulfonil)bencilamino]metil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante la agitación de 6-(clorometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida con un exceso de clorhidrato de 4-(metilsulfonil) bencilamina y DIEA en NMP a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa.

APCI-MS m/z: 648 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 15**      N-[4-(Metilsulfonil)bencil]-6-(morfolin-4-ilmetil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante la agitación de 6-(clorometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida con un exceso de morfolina en THF a 50 °C durante la noche. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa.

APCI-MS m/z: 550 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 16**      6-(Cianometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó mediante la agitación de 6-(clorometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida con un exceso de cianuro de sodio en THF a 50 °C durante la noche. El producto fue purificado mediante HPLC preparativa.

APCI-MS m/z: 490 [MH<sup>+</sup>].

156

**Ejemplo 17      6-Isopropil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**a) ácido 6-isopropil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico**

Una mezcla de etil 3-oxo-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]propanoato (5.5 g, 20 mmol), 1-metoxi-4-metilpent-1-en-3-ona (preparada usando el método de S.M. Bromidge et al, *Synth. Commun.*, **23**(4), 487-494 (1993) (2.7 g, 21 mmol) y metóxido de sodio (2 g, 40 mmol) en etanol (50 ml) se calentó a reflujo por 5 h y luego se enfrió. Se agregaron agua (50 ml) y NaOH 2M, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes orgánicos fueron removidos y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las fases acuosas fueron acidificadas con ácido cítrico 0.5M hasta pH 3-4, el precipitado formado fue filtrado, lavado con agua y secado para producir 0.4 g (6%) del compuesto del título como un polvo café.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 13.74 (1H, s); 8.59 (1H, d); 7.87 (1H, d); 7.78 (1H, t); 7.54 (1H, brs); 7.48 (1H, d); 6.64 (1H, d); 2.54 (1H, m); 1.20 (6H, t).

APCI-MS m/z: 326 [MH<sup>+</sup>].

**b) 6-Isopropil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

A una mezcla de ácido 6-isopropil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (98 mg, 0.3 mmol), HATU (126 mg, 0.33 mmol), HOAT (45 mg, 0.33 mmol) y DIEA (162 µl, 0.95 mmol) en NMP (3 ml) se le agregó clorhidrato de 4-(metilsulfonil) bencilamina (69 mg, 0.31 mmol), el pH se ajustó a aprox. pH 8-9 con DIEA.

La mezcla se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Se agregó EtOAc y la fase orgánica se lavó dos veces con hidrógeno carbonado de sodio acuoso, ácido cítrico 0.5M y agua. El solvente fue removido in vacuo y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre silica usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (4:1) como eluyente, para producir el compuesto del título en rendimiento cuantitativo.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.99 (1H, brt); 8.65 (1H, d); 7.87 (2H, d); 7.82 (1H, d); 7.74 (1H, t); 7.51 (3H, m); 7.44 (1H, d); 6.54 (1H, d); 4.67 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.49 (1H, m); 1.17 (6H, t).

APCI-MS m/z: 493 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 18**      N-[4-(Etilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) *ter*-Butil [4-(metilsulfonil)bencil]carbamato

A una solución de [4-(metilsulfonil)bencil]amina (600 mg, 2.7 mmol) en THF (9 ml), se le agregaron di-*ter*-butildicarbonato (590 mg, 2.7 mmol) y DIEA (926 µl, 5.4 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche. Después de remover el solvente, el producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash para dar el compuesto del subtítulo (650 mg, 84 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91 (2H, d); 7.49 (2H, d); 5.00 (1H, bs); 4.42 (2H, d); 3.05 (3H, s); 1.48 (9H, s).

APCI-MS m/z: 169.1, 186.1 [MH<sup>+</sup>].

b) *ter*-Butil [4-(etilsulfonil)bencil]carbamato

a una solución de *ter*-butil [4-(metilsulfonil)bencil]carbamato (400 mg, 1.4 mmol) en THF (5 ml) a -72 °C, se le agregó n-butil litio (1750 µl, 2.8 mmol) por gotas mientras se mantenía la temperatura a -70 °C. Después de la adición, se dejó que la temperatura se elevara a -40 °C, y se agregó yoduro de metilo (105 µl, 1.7 mmol). La mezcla se agitó por 1 h, se adicionó una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y entonces la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de NH<sub>4</sub>Cl y se evaporó. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del subtítulo (148 mg, 35%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88 (2H, d); 7.49 (2H, d); 4.98 (1H, bs); 4.43 (2H, bs); 3.11 (2H, q); 1.48 (9H, s); 1.28 (3H, t).

APCI-MS m/z: 183.2, 200.2  $[MH^+]$ .

**c) 4-(Etilsulfonil)bencilamine trifluoroacetato**

Ter-butil [4-(etilsulfonil)bencil]carbamato (148 mg, 0.5 mmol) se agitó en TFA al 10% en  $CH_2Cl_2$  por 3 h. El solvente fue evaporado dejando el compuesto del título (191 mg).

APCI-MS m/z: 200.1  $[MH^+]$ .

**d) N-[4-(Etilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtuvo de trifluoroacetato de 4-(etilsulfonil)bencilamina y ácido 1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico, usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 17.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.98 (1H, t); 8.59 (1H, d); 7.84-7.81 (3H, m); 7.74 (1H, t); 7.52-7.50 (3H, m); 7.45 (1H, d); 6.48 (1H, d); 4.74-4.63 (2H, m); 3.08 (2H, q); 2.09 (3H, t); 1.26 (3H, t).

APCI-MS m/z: 479.3  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 19 N-[3-Cloro-4-(metilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**a) 3-Cloro-4-(metiltio)benzaldehído**

A una solución agitada de 2-clorotioanisol (1.25 ml, 9.5 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a  $-5^\circ C$ , se le agregó cloruro de titanio (IV) (2076  $\mu l$ , 18.9 mmol) por gotas durante 10 min, mientras se mantuvo la temperatura por debajo de  $0^\circ C$ . Después de la adición, la mezcla se agitó por 10 minutos antes de adicionar  $\alpha,\alpha$ -diclorometil metil éter (0.94 ml, 10.4 mmol) por gotas manteniendo la temperatura por debajo de  $0^\circ C$ . Después de la adición, se dejó que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (70 ml). La mezcla fue filtrada a

través de un tapón de celita, lavando con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, y el solvente fue removido in vacuo. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash para rendir el producto del subtítulo (535 mg, 30%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.91 (1H, s); 7.84 (1H, d); 7.75 (1H, dd); 7.27 (1H, d); 2.56 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 187.1 [ $\text{MH}^+$ ].

**b) [3-Cloro-4-(metiltio)fenil]metanol**

A una solución de 3-cloro-4-(metiltio)benzaldehído (332 mg, 1.8 mmol) en THF (6 ml) y agua (0.6 ml) se le agregó  $\text{NaBH}_4$  (269 mg, 7.1 mmol). La mezcla se agitó por 2 h. La reacción se neutralizó con HCl acuoso 1M y se agregó EtOAc. Después de separar las fases, la capa orgánica fue lavada con agua, secada y evaporada para producir el compuesto del subtítulo (350 mg, 91%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39 (1H, d); 7.26 (1H, dd); 7.17 (1H, d); 4.66 (2H, s); 2.49 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 170.9 [ $\text{MH}^+$ ].

**c) [3-Cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]metanol**

[3-Cloro-4-(metiltio)fenil]metanol (350 mg, 1.9 mmol) se disolvió en hidróxido de sodio acuoso (0.5M, 4.44 ml) y se agitó por 20 min, se agregaron bicarbonato de sodio (1.23 g) y acetona (1.5 ml) seguido de la adición de Oxona<sup>®</sup> (1.85 g, 3.0 mmol) en EDTA (6.5 ml, 0.4 mM). Después de agitación por 2 h, la reacción fue neutralizada por la adición de bisulfito de sodio (0.9 g) en agua. Se agregó EtOAc y la solución se acidificó con HCl 2M acuoso. Se adicionó cloruro de sodio al acuoso que entonces se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con agua, salmuera y secadas. La evaporación produjo el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (359 mg, 88%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.12 (1H, d); 7.60 (1H, d); 7.44 (1H, dd); 4.81 (2H, s); 3.27 (3H, s).

**d) 4-(Bromometil)-2-cloro-1-(metilsulfonil)benceno**

[3-Cloro-4-(metilsulfonil)fenil]metanol (239 mg, 1.1 mmol) se agregó a dioxano. La suspensión se agitó y calentó a 40 °C antes de la adición de  $\text{PBr}_3$  (71  $\mu\text{l}$ , 0.8 mmol). La reacción se calentó a 100 °C por 1 h y luego se dejó enfriar. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua seguido de salmuera, y se secó. La evaporación produjo el compuesto del subtítulo (310 mg, 100%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.14 (1H, d); 7.61 (1H, d); 7.49 (1H, dd); 4.46 (2H, s); 3.28 (3H, s).

**e) [3-Cloro-4-(metilsulfonil)bencil]amina**

4-(Bromometil)-2-cloro-1-(metilsulfonil)benceno (160 mg, 0.56 mmol) se disolvió en metanol (3 ml) y se agregó a una mezcla igual de amoníaco (28%) y metanol (10 ml). La reacción se agitó a 40 °C por 1 h y se evaporó. El producto crudo se disolvió en EtOAc y ácido sulfúrico 6M acuoso. La fase acuosa fue separada, ajustada hasta pH 14 usando hidróxido de sodio, y extraída con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se secó y evaporó para producir el compuesto del título (65 mg, 53%).

APCI-MS  $m/z$ : 219.9 [ $\text{MH}^+$ ].

**f) N-[3-Cloro-4-(metilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título se prepare como se describió en el Ejemplo 17.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.03 (1H, t); 8.58 (1H, d); 8.07 (1H, d); 7.82 (1H, d); 7.75 (1H, t); 7.52 (2H, d); 7.45 (1H, d); 7.41 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.69-4.57 (2H, m); 3.23 (3H, s); 2.10 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 499.0  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 20**      ácido 6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico 4-ciclopropanosulfonil-bencilamida

**a) 4-Ciclopropanosulfonil-bencilamina**

1-Ciclopropanosulfonil-4-metil-benceno, preparado por el método de W. E. Truce, et al, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 1463-1467, (190 mg, 0.969 mmol), N-bromosuccinimida (190 mg, 1.07 mmol) y peroxide de benzoilo (12 mg) en tetracloruro de carbono (4 ml) se calentaron a reflujo por 24 h, se enfriaron, filtraron y concentraron. El residuo en metanol (1 ml) se agregó en porciones durante 10 min a una solución de hidróxido de amonio (28 %, 2 ml) en metanol (2 ml). Después de 2 h, la solución se dividió entre EtOAc (10 ml) y ácido sulfúrico (0.4M, 10 ml), el pH de la capa acuosa se ajustó a 14 usando KOH acuoso 2M y luego se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se secó y concentró para dar el compuesto del subtítulo (83 mg).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.78 (2H, bd); 7.35 (2H, bd); 2.46 (3H, s); 2.46 (1H, m); 1.34 (2H, m); 1.02 (2H, m).

APCI-MS  $m/z$ : 212  $[MH^+]$ .

La dibencil amina correspondiente también está presente (12%).

**b) ácido 6-Metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridine-3-carboxílico 4-ciclopropanosulfonil-bencilamida**

El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-ciclopropanosulfonil-bencilamina y ácido 1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 17.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.93 (1H, brt); 8.38 (1H, d); 7.89 (2H, bd); 7.84-7.80 (3H, m); 7.73 (1H, bd); 7.53 (2H, d); 6.26 (1H, d); 4.58 (2H, d); 2.80 (1H, m); 2.02 (3H, s); 1.08 (2H, m); 1.01 (2H, m).

APCI-MS  $m/z$ : 491.1  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 21**      **N-[3-Metoxi-4-(metilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**a) [3-Metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]metanol**

[3-Metoxi-4-(metiltio)fenil]metanol, preparado como se describe en Garcia et al. *Supramolecular Chemistry*, 1992, 1, 31-45, (75 mg, 0.4 mmol), se disolvió en hidróxido de sodio acuoso (0.5M, 1.22 ml) y se agitó por 30 min. La reacción adicional como en el Ejemplo 19 (c) produjo, después de la trituración con tolueno, el compuesto del subtítulo como cristales blancos (47 mg, 54%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97 (d,  $J$  8.0 Hz, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.08 (d,  $J$  8.0 Hz, 1H); 4.81 (d,  $J$  5.4 Hz, 2H); 4.04 (s, 3H); 3.32 (s, 3H).

APCI-MS  $m/z$ : 217 [ $\text{MH}^+$ ].

**b) 4-(Bromometil)-2-metoxi-1-(metilsulfonil)benceno**

A una suspensión de [3-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]metanol (69 mg, 0.32 mmol) y tolueno a 40 °C se le agregó  $\text{PBr}_3$  (30  $\mu\text{l}$ , 0.32 mmol). La reacción se calentó a 100 °C por 1 h, se enfrió y se adicionó agua. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y se secó. La evaporación produjo el compuesto del subtítulo como un aceite Amarillo pálido (62 mg, 69%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.97 (d,  $J$  8.0 Hz, 1H); 7.14 (dd,  $J$  8.0, 1.4 Hz, 1H); 7.10 (d,  $J$  1.2 Hz, 1H); 4.50 (s, 2H); 4.05 (s, 3H); 3.24 (s, 3H).

APCI-MS  $m/z$ : 280 [ $\text{MH}^+$ ].

**c) 3-Metoxi-4-(metilsulfonil)bencilamina**

4-(Bromometil)-2-metoxi-1-(metilsulfonil)benceno (62 mg, 0.22 mmol) en metanol se agregó lentamente a una mezcla igual de amoníaco (28%) y metanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h y se evaporó. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y ácido sulfúrico acuoso 6M.

La fase acuosa se hizo alcalina con hidróxido de sodio y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se secó y evaporó para dar el compuesto del título (36 mg, 76%).

APCI-MS  $m/z$ : 216  $[\text{MH}^+]$ .

**d) N-[3-Metoxi-4-(metilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-metoxi-4-(metilsulfonil)bencilamina y ácido 1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico por un método análogo al descrito en el Ejemplo 17.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.03 (s, 1H); 8.60 (d,  $J$  7.5 Hz, 1H); 7.91 (d,  $J$  8.1 Hz, 1H); 7.83 (d,  $J$  8.3 Hz, 1H); 7.76 (t,  $J$  7.8 Hz, 1H); 7.54 (d,  $J$  4.7 Hz, 1H); 7.46 (d,  $J$  7.2 Hz, 1H); 6.50 (d,  $J$  7.2 Hz, 1H); 7.05 (td,  $J$  7.9, 5.3 Hz, 2H); 4.64 (t,  $J$  6.3 Hz, 2H); 3.98 (s, 3H); 3.19 (s, 3H); 2.11 (s, 3H).

APCI-MS  $m/z$ : 495  $[\text{MH}^+]$ .

**Ejemplo 22      N-[3-Bromo-4-(metilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**a) 3-Bromo-4-(metiltio)benzaldehído**

A una solución de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (0.5 g, 2.5 mmol) en NMP (10 ml), se le agregaron carbonato de potasio (0.68 g, 4.92 mmol) y metanotiolato de sodio (0.26 g, 3.69 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C por 7 h, se enfrió, y se dividió entre EtOAc y agua. La fase orgánica fue secada, filtrada, evaporada y purificada mediante cromatografía de columna sobre sílica usando heptano/EtOAc (4:1) como eluyente, para producir el compuesto del título (0.25 g, 44%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.89 (1H, s); 8.00 (1H, d); 7.79 (1H, dd); 7.23 (1H, d); 2.54 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 465.3  $[\text{MH}^+]$ .

**b) [3-Bromo-4-(metiltio)fenil]metanol**

A una solución de 3-bromo-4-(metiltio)benzaldehído (0.25 g, 1.08 mmol) en metanol (15 ml) se le agregó borohidruro de sodio (0.2 g, 5.4 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 4 h, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica fue secada, filtrada y evaporada para dar 0.24 g (95%) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (1H, d); 7.29 (1H, dd); 7.12 (1H, d); 4.64 (2H, s); 2.48 (3H, s).

**c) [3-Bromo-4-(metilsulfonil)fenil]metanol**

Una suspensión de hidróxido de sodio (2.5 ml, 1.25 mmol) y [3-bromo-4-(metiltio)fenil]metanol (0.24 g, 1.03 mmol) se agitó a temperatura ambiente por 20 min, entonces se agregaron bicarbonato de sodio (0.69 g, 8.2 mmol) y acetona (1 ml), seguido de la adición de una solución de Oxona<sup>®</sup> (1.6 g en 6 ml de EDTA 0.4 mM) durante 10 min. La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se adicionó EtOAc y la solución se acidificó con HCl 5M. La fase orgánica se lavó varias veces con agua y luego se secó, filtró y evaporó para dar el compuesto del título 0.19 g (70%).

APCI-MS  $m/z$ : 249.1, 251 [ $\text{MH}^+$ ].

**d) 2-Bromo-4-(bromometil)-1-(metilsulfonil)benceno**

[3-Bromo-4-(metilsulfonil)fenil]metanol (0.19 g, 0.72 mmol) se mezcló con tolueno (5 ml) y tribromuro de fósforo (30  $\mu\text{l}$ , 0.32 mmol) a 40 °C, y la mezcla se agitó a 100 °C por 20 min. Se agregó EtOAc (100 ml) a la solución enfriada y luego lavada con agua. La fase orgánica fue secada, filtrada y evaporada para dar 0.23 g (97%) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.06 (1H, d); 8.02 (1H, d); 7.73 (1H, dd); 4.76 (2H, s); 3.38 (3H, s).

165

**e) [3-Bromo-4-(metilsulfonil)bencil]amina**

Una solución de 2-bromo-4-(bromometil)-1-(metilsulfonil)benceno (230 mg, 0.70 mmol) en metanol (3 ml) y THF (1 ml) se agregó a  $\text{NH}_4\text{OH}$  (7 ml, 28%) durante 30 min. Después de 4 h la solución se acidificó con HCl 0.5M, se lavó dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y luego se basificó hasta pH 14 con hidróxido de sodio 5M. La fase de agua se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y la capa orgánica fue secada, filtrada y evaporada para dar 80 mg (43%) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.99 (1H, d); 7.89 (1H, d); 7.58 (1H, dd); 3.79 (2H, s); 3.31 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 264, 266 [ $\text{MH}^+$ ].

**f) N-[3-Bromo-4-(metilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título se obtuvo a partir de [3-bromo-4-(metilsulfonil)bencil]amina y ácido 1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico por un método análogo al descrito en el Ejemplo 17.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.94 (1H, t); 8.37 (1H, d); 8.02 (1H, d); 7.93-7.68 (5H, m); 7.54 (1H, d); 6.61 (1H, d); 4.55 (2H, d); 3.33 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 543.2, 545.2 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 23      N-[3-Ciano-4-(metilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida****a) 5-Formil-2-(metiltio)benzonitrilo**

El compuesto del subtítulo se prepare análogamente al Ejemplo 22a pero a temperatura ambiente por 1 h en lugar de calentamiento de la mezcla de reacción.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.94 (1H, s); 8.07 (1H, d,  $J$  1.7 Hz); 8.01 (1H, dd,  $J$  8.3, 1.8 Hz); 7.40 (1H, d,  $J$  8.3 Hz); 2.64 (3H, s).

GC-MS  $m/z$ : 177 [ $\text{M}^+$ ].

169

**b) 5-(Hidroximetil)-2-(metiltio)benzonitrilo**

El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al Ejemplo 22b.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (1H, s); 7.53 (1H, d, J 8.3 Hz); 7.32 (1H, d, J 8.3 Hz); 4.70 (2H, s); 2.57 (3H, s).

**c) 5-(Hidroximetil)-2-(metilsulfonil)benzonitrilo**

El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al Ejemplo 22c.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.17 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.93 (1H, s); 7.79 (1H, d, J 8.2 Hz); 4.88 (2H, s); 3.27 (3H, s).

**d) 5-(Bromometil)-2-(metilsulfonil)benzonitrilo**

El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al Ejemplo 22d.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, J 1.7 Hz); 7.82 (1H, dd, J 8.2, 1.6 Hz); 4.51 (2H, s); 3.29 (3H, s).

**e) 5-(Aminometil)-2-(metilsulfonil)benzonitrilo**

El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al Ejemplo 22e.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.14 (1H, d, J 8.2 Hz); 8.04 (1H, s); 7.88 (1H, d, J 8.1 Hz); 3.97 (2H, s); 3.29 (3H, s)

APCI-MS m/z: 211 [MH<sup>+</sup>].

**f) N-[3-Ciano-4-(metilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al Ejemplo 17.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.19 (1H, t, J 5.7 Hz); 8.56 (1H, d, J 7.4 Hz); 8.11 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.85 - 7.71 (4H, m); 7.53 (1H, s); 7.46 (1H, d, J 8.0 Hz); 6.51 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.71 (1H, dd, J 15.9, 6.2 Hz); 4.65 (1H, dd, J 15.9, 6.0 Hz); 3.23 (3H, s); 2.11 (3H, s).

APCI-MS m/z: 490 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 24**      6-Metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) 3-Metil-4-(metiltio)benzaldehído

El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al Ejemplo 22a.

GC-MS m/z: 166 [M<sup>+</sup>].

b) [3-Metil-4-(metiltio)fenil]metanol

El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al Ejemplo 22b.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.18 - 7.09 (3H, m); 4.57 (2H, s); 2.44 (3H, s); 2.32 (3H, s).

c) [3-Metil-4-(metilsulfonil)fenil]metanol

El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al Ejemplo 22c.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (1H, d, J 18.7 Hz); 7.35 - 7.29 (2H, m); 4.73 (2H, s); 3.05 (3H, s); 2.66 (3H, s).

d) 4-(Bromometil)-2-metil-1-(metilsulfonil)benceno

El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al Ejemplo 22d.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.42 - 7.28 (2H, m); 4.46 (2H, s); 3.07 (3H, s); 2.70 (3H, s).

**e) [3-Metil-4-(metilsulfonil)bencil]amina**

El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al Ejemplo 22e.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.35 - 7.29 (2H, m); 3.93 (2H, s); 3.06 (3H, s); 2.70 (3H, s).

APCI-MS m/z: 200 [MH<sup>+</sup>].

**f) 6-Metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del subtítulo se preparó análogamente al Ejemplo 17.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.91 (1H, bt, J 5.7 Hz); 8.58 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.95 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.83 - 7.27 (6H, m); 6.47 (1H, dd, J 7.5, 0.5 Hz); 4.68 - 4.53 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.66 (3H, s); 2.08 (3H, s).

APCI-MS m/z: 479 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 25 6-Metil-N-[4-(metiltio)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El ácido 6-Metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1.29 g, 4.35 mmol) y [4-(metiltio)bencil]amina (0.66 g, 4.35 mmol) se disolvieron en NMP (18 ml). Se agregaron HBTU (1.81 g, 4.79 mmol) y DIEA (1.86 ml, 10.9 mmol) puros a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso al 2.5%, luego tres veces con agua y se secó. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc: ciclohexano 9:1) produjo el compuesto del título (1.3 g, 69%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.78 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.38 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.91 - 7.69 (4H, m); 7.22 (4H, m); 6.62 (1H, d, J 7.6 Hz); 4.42 (2H, d, J 5.9 Hz); 2.43 (3H, s); 2.01 (3H, s).

APCI-MS m/z: 433.1 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 26**      6-Metil-N-[4-(metilsulfinil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-Metil-N-[4-(metiltio)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (1.26 g, 2.93 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 ml). La solución se enfrió a  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ . A la solución agitada se le agregó ácido 3-cloroperoxibenzóico (672 mg, 2.93 mmol) por porciones. La reacción se agitó por 1 h. El baño de enfriamiento fue removido y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de 2 h, se agregaron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y solución diluida de tiosulfato de sodio. La mezcla fue agitada y la fase de agua fue separada. La capa orgánica fue lavada dos veces con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, una vez con salmuera y finalmente se secó. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc: MeOH 9:1) produjo el compuesto del título (1.1 g, 80%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.88 (1H, t,  $J$  5.9 Hz); 8.38 (1H, d,  $J$  7.5 Hz); 7.93 - 7.69 (4H, m,); 7.62 (2H, d,  $J$  8.2 Hz); 7.47 (2H, d,  $J$  8.2 Hz); 6.62 (1H, d,  $J$  7.7 Hz); 4.54 (2H, d,  $J$  6.0 Hz); 2.70 (3H, s,); 2.02 (3H, s,).

APCI-MS  $m/z$ : 449.1  $[\text{MH}^+]$ .

**Ejemplo 27**      N-[4-(Bencilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) N-(4-Mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-Metil-N-[4-(metilsulfinil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (0.30 g, 0.67 mmol) se disolvió en acetonitrilo seco (3 ml), y se agregó 2,6-lutidina (0.24 ml, 2.08 mmol). La solución se enfrió a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y se adicionó anhídrido trifluoroacético (0.28 ml, 2.0 mmol). La reacción se mantuvo entre  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y  $0\text{ }^\circ\text{C}$  por 1 h, y luego se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Todos los materiales volátiles fueron evaporados a  $30\text{ }^\circ\text{C}$ . El residuo crudo se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Se agregó una mezcla 1:1 de trietilamina (1.1 ml) desgasificada, seca y metanol (1.1 ml), enfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min y luego se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de metanol y

ácido clorhídrico 6M, y se agitó a 50 °C por 20 min. La mayor parte del solvente fue evaporada. Se agregaron acetato de etilo y agua. La fase de agua fue separada y lavada de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada, evaporada y usada como producto crudo e el siguiente paso.

LC-MS; método B TA: 8.19 min, APCI-MS m/z: 419.3 [MH<sup>+</sup>].

**b) N-[4-(Bencilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

En un vial lleno de argon se disolvió N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) en etanol seco, desgasificado (0.1 ml), y se enfrió a 0 °C. Se agregó una solución de ter-butoxido de potasio (7.8 mg, 0.7 mmol) en etanol (0.2 ml). La reacción se agitó por 45 min. Se adicionó (Bromometil)benceno (12 µl, 0.105 mmol) en etanol (0.1 ml). El baño de hielo fue removido y la reacción se agitó durante la noche. Se adicionó una mezcla de acetato de etilo, y se agregó NH<sub>4</sub>Cl acuoso 1M. La capa orgánica fue separada, secada y evaporada. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (240 µl) y se enfrió con agitación a - 15 °C. Se agregó ácido 3-Cloroperoxibenzóico (35 mg, 0.154 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 µl). El baño de enfriamiento fue removido, y la reacción se agitó durante la noche. Se agregaron EtOAc y tiosulfato de sodio acuoso al 5%. La capa orgánica fue separada, lavada con carbonato de sodio acuoso 5%, salmuera, y fue secada. La purificación mediante HPLC preparativa produjo el compuesto del título (11 mg, 30%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.91 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.38 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.81 (4H, m); 7.66 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.46 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.31 - 7.11 (5H, m,); 6.63 (1H, d, J 7.6 Hz); 4.62 (2H, s,); 4.57 (2H, d, J 6.1 Hz); 2.03 (3H, s,).

APCI-MS m/z: 541.4 [MH<sup>+</sup>].

Siguiendo el método general del Ejemplo 27 (b), se prepararon los compuestos de los Ejemplos 28 a 33:

**Ejemplo 28**      6-Metil-2-oxo-N-[4-(propilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 1-bromopropano (10  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 12 mg (35%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.93 (1H, t,  $J$  6.1 Hz); 8.38 (1H, d,  $J$  7.5 Hz); 7.94 - 7.70 (6H, m); 7.53 (2H, d,  $J$  8.2 Hz); 6.63 (1H, d,  $J$  7.6 Hz); 4.58 (2H, d,  $J$  6.1 Hz); 3.22 (2H, m); 2.02 (3H, s,); 1.52 (2H, q,  $J$  7.6 Hz); 0.89 (3H, t,  $J$  7.4 Hz).

APCI-MS  $m/z$ : 493.3  $[\text{MH}^+]$ .

**Ejemplo 29**      N-[4-(Butilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 1-bromobutano (11  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 14 mg, 0.028 mmol (39%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.93 (1H, t,  $J$  6.1 Hz); 8.38 (1H, d,  $J$  7.4 Hz); 7.93 - 7.70 (6H, m); 7.53 (2H, d,  $J$  8.3 Hz); 6.63 (1H, d,  $J$  7.7 Hz); 4.59 (2H, d,  $J$  6.1 Hz); 3.24 (2H, m); 2.02 (3H, s,); 1.48 (2H, m); 1.31 (2H, m); 0.81 (3H, t,  $J$  7.3 Hz).

APCI-MS  $m/z$ : 507.3  $[\text{MH}^+]$ .

**Ejemplo 30**      N-[4-(Isobutilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (11  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 10 mg, 0.020 mmol (28%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.93 (1H, t,  $J$  6.0 Hz); 8.38 (1H, d,  $J$  7.5 Hz); 7.94 - 7.69 (6H, m,); 7.53 (2H, d,  $J$  8.3 Hz); 6.63 (1H, d,  $J$  7.7 Hz); 4.58

(2H, d,  $J$  6.2 Hz); 3.16 (2H, d,  $J$  6.5 Hz); 2.02 (3H, s,); 1.96 (1H, quintet,  $J$  6.6 Hz); 0.95 (6H, d,  $J$  6.7 Hz).

APCI-MS  $m/z$ : 507.3  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 31**      **N-[4-(*sec*-Butilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 2-brombutano (11  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 12 mg, 0.024 mmol (35%).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.94 (1H, t,  $J$  6.0 Hz); 8.38 (1H, d,  $J$  7.5 Hz); 7.93 - 7.69 (6H, m,); 7.53 (2H, d,  $J$  8.2 Hz); 6.63 (1H, d,  $J$  7.8 Hz); 4.59 (2H, d,  $J$  6.1 Hz); 3.17 (1H, dq,  $J$  13.4, 6.7 Hz); 2.02 (3H, s,); 1.77 (1H, m); 1.29 (1H, m); 1.11 (3H, d,  $J$  6.9 Hz); 0.89 (3H, t,  $J$  7.5 Hz).

APCI-MS  $m/z$ : 507.4  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 32**      **N-[4-(Isopropilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 2-bromopropano (10  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 11 mg, 0.022 mmol (33%).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.94 (1H, t,  $J$  6.1 Hz); 8.38 (1H, d,  $J$  7.4 Hz); 7.94 - 7.69 (6H, m,); 7.54 (2H, d,  $J$  8.3 Hz); 6.63 (1H, d,  $J$  7.7 Hz); 4.60 (2H, d,  $J$  6.1 Hz); 3.36 (1H, septeto,  $J$  6.2 Hz); 2.03 (3H, s,); 1.13 (6H, d,  $J$  6.8 Hz).

APCI-MS  $m/z$ : 493.3  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 33**      **6-Metil-N-[4-[(3-metilbutil)sulfonil]bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 1-bromo-3-metilbutano (13  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 11 mg, 0.021 mmol (31 %).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.93 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.94 - 7.69 (6H, m,); 7.53 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 4.59 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.23 (2H, m); 2.02 (3H, s,); 1.57 (1H, septeto, *J* 6.8 Hz); 1.39 (2H, m); 0.80 (6H, d, *J* 6.6 Hz).

APCI-MS *m/z*: 521.4 [MH<sup>+</sup>].

Siguiendo el método general del Ejemplo 27, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 34 a 52:

**Ejemplo 34**      N-{4-[(Ciclopropilmetil)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y (bromometil)ciclopropano (10 µl, 0.105 mmol). Rendimiento: 13 mg, 0.027 mmol (38%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.93 (1H, t, *J* 6.2 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.93 - 7.70 (6H, m,); 7.53 (2H, d, *J* 8.3 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 4.59 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.21 (2H, d, *J* 7.2 Hz); 2.02 (3H, s,); 0.80 (1H, m); 0.43 (2H, m); 0.09 (2H, m).

APCI-MS *m/z*: 505.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 35**      6-Metil-2-oxo-N-{4-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)sulfonil]bencil}-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 2-(bromometil)tetrahidrofurano (12 µl, 0.105 mmol). Rendimiento: 8 mg, 0.015 mmol (22%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.93 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, *J* 7.5 Hz); 7.93 - 7.70 (6H, m,); 7.51 (2H, d, *J* 8.2 Hz); 6.63 (1H, d, *J* 7.6 Hz); 4.58 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 4.05 (1H, quinteto, *J* 6.5 Hz); 3.59 (1H, q, *J* 7.4 Hz); 3.50 (3H, m); 2.02 (3H, s,); 1.94 (1H, m); 1.75 (2H, m); 1.54 (1H, m).

APCI-MS  $m/z$ : 535.4  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 36**      N-{4-[(2-Hidroxietil)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 2-bromoetanol (7  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 12 mg, 0.025 mmol (36%).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.93 (1H, t,  $J$  6.1 Hz); 8.38 (1H, d,  $J$  7.4 Hz); 7.93 - 7.70 (6H, m,); 7.52 (2H, d,  $J$  8.3 Hz); 6.63 (1H, d,  $J$  7.6 Hz); 4.58 (2H, d,  $J$  6.1 Hz); 3.65 (2H, t,  $J$  6.4 Hz); 3.40 (2H, t,  $J$  6.5 Hz); 2.02 (3H, s,).

APCI-MS  $m/z$ : 495.3  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 37**      N-{4-[(Cianometil)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y cloroacetnitrilo (7  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 8 mg, 0.017 mmol (24%).

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.96 (1H, t,  $J$  6.1 Hz); 8.37 (1H, d,  $J$  7.5 Hz); 7.95 - 7.69 (6H, m,); 7.62 (2H, d,  $J$  8.3 Hz); 6.63 (1H, d,  $J$  7.6 Hz); 5.20 (2H, s,); 4.61 (2H, d,  $J$  6.2 Hz); 2.03 (3H, s,).

APCI-MS  $m/z$ : 490.3  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 38**      N-{4-[(2-Amino-2-oxoetil)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 2-bromoacetamida (14 mg, 0.105 mmol). Rendimiento: 15 mg, 0.029 mmol (41%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.94 (1H, t,  $J$  6.1 Hz); 8.38 (1H, d,  $J$  7.4 Hz); 7.95 - 7.46 (10H, m,); 6.62 (1H, d,  $J$  7.6 Hz); 4.58 (2H, d,  $J$  6.0 Hz); 4.18 (2H, s,); 2.02 (3H, s,).

APCI-MS  $m/z$ : 508.3 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 39**       **$\text{N-}\{4-\{[4\text{-Cianobencil})\text{sulfonil}\}\text{bencil}\}-6\text{-metil-2-oxo-1-}\{3\text{-(trifluorometil)fenil}\}-1,2\text{-dihidropiridin-3-carboxamida}$**

A partir de  $\text{N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-}\{3\text{-(trifluorometil)fenil}\}-1,2\text{-dihidropiridin-3-carboxamida}$  (29 mg, 0.07 mmol) y 4-(bromometil)benzonitrilo (21 mg, 0.105 mmol). Rendimiento: 3 mg, 0.004 mmol (6%).

LC-MS; método B TA: 7.80 min, APCI-MS  $m/z$ : 566.4 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 40**       **$\text{N-}\{4-\{[2\text{-Cianoetil})\text{sulfonil}\}\text{bencil}\}-6\text{-metil-2-oxo-1-}\{3\text{-(trifluorometil)fenil}\}-1,2\text{-dihidropiridin-3-carboxamida}$**

A partir de  $\text{N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-}\{3\text{-(trifluorometil)fenil}\}-1,2\text{-dihidropiridin-3-carboxamida}$  (29 mg, 0.07 mmol) y 3-cloropropanonitrilo (8  $\mu\text{l}$ , 0.105 mmol). Rendimiento: 1 mg, 0.002 mmol (3%).

LC-MS; método B TA: 7.16 min, APCI-MS  $m/z$ : 504.3 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 41**       **$\text{N-}\{4-\{[3\text{-Hidroxipropil})\text{sulfonil}\}\text{bencil}\}-6\text{-metil-2-oxo-1-}\{3\text{-(trifluorometil)fenil}\}-1,2\text{-dihidropiridin-3-carboxamida}$**

A partir de  $\text{N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-}\{3\text{-(trifluorometil)fenil}\}-1,2\text{-dihidropiridin-3-carboxamida}$  (29 mg, 0.07 mmol) y 3-bromopropan-1-ol (9  $\mu\text{l}$ , 0.105 mmol). Rendimiento: 6 mg, 0.012 mmol (18%).

LC-MS; método B TA: 6.40 min, APCI-MS  $m/z$ : 509.3 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 42**      N-(4-[(2-(Dimetilamino)-2-oxoetil)sulfonil]bencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (11  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 10 mg, 0.019 mmol (27%).

LC-MS; método B TA: 6.61 min, APCI-MS m/z: 536.4  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 43**      Etil 3-[(4-[(6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino]metil)fenil)sulfonil]propanoato

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y etil 3-bromopropanoato (13  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 5 mg, 0.009 mmol (13%).

LC-MS; método B AT: 7.64 min, APCI-MS m/z: 551.4  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 44**      2-[(4-[(6-Metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino]metil)fenil)sulfonil]etil acetato

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 2-bromoetil acetato (12  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 7 mg, 0.014 mmol (20%).

LC-MS; método B TA: 7.19 min, APCI-MS m/z: 537.3  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 45**      N-(4-[(3-Cianobencil)sulfonil]bencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 3-(bromometil)benzonitrilo (21 mg, 0.105 mmol). Rendimiento: 2 mg, 0.004 mmol (6%).

LC-MS; método B TA: 7.77 min, APCI-MS m/z: 566.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 46** Metil 3-[(4-[(6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino]metil)fenil]sulfonil]propanoato

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y metil 3-bromopropanoato (11 µl, 0.105 mmol). Rendimiento: 2 mg, 0.005 mmol (7%).

LC-MS; método B TA: 7.28 min, APCI-MS m/z: 537.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 47** trifluoroacetato de 6-Metil-N-(4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]sulfonil)bencil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y clorhidrato de 4-(clorometil)-2-metil-1,3-tiazol (19 mg, 0.105 mmol). Rendimiento: 11 mg, 0.017 mmol (24%).

LC-MS; método B TA: 7.21 min, APCI-MS m/z: 562.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 48** trifluoroacetato de 6-Metil-2-oxo-N-(4-[(piridin-4-ilmetil)sulfonil]bencil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y clorhidrato de 4-(clorometil)piridina (17 mg, 0.105 mmol). Rendimiento: 5 mg, 0.008 mmol (11%).

LC-MS; método B TA: 5.79 min, APCI-MS m/z: 542.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 49**      N-(4-[(3-Cianopropil)sulfonil]bencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 4-bromobutanonitrilo (10  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 11 mg, 0.022 mmol (31%).

LC-MS; método B TA: 7.19 min, APCI-MS m/z: 518.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 50**      trifluoroacetato de N-(4-[(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)metil]sulfonil]bencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol (13  $\mu$ l, 0.105 mmol). Rendimiento: 9 mg, 0.013 mmol (19%).

LC-MS; método B TA: 7.50 min, APCI-MS m/z: 560.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 51**      N-(4-[(4-(Acetilamino)bencil]sulfonil]bencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y N-[4-(clorometil)fenil]-acetamida (19 mg, 0.105 mmol). Rendimiento: 7 mg, 0.013 mmol (18%).

LC-MS; método B TA: 6.98 min, APCI-MS m/z: 598.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 52**      6-Metil-N-[4-[(2-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-2-oxoetil)sulfonil]bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A partir de N-(4-mercaptobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (29 mg, 0.07 mmol) y 2-bromo-N-(5-metil-

1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (25 mg, 0.105 mmol). Rendimiento: 4 mg, 0.006 mmol (9%).

LC-MS; método B TA: 6.62 min, APCI-MS m/z: 606.2  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 53**      6-Metil-N-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A una mezcla de ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (67 mg, 0.22 mmol), HATU (93.7 mg, 0.25 mmol), HOAT (34 mg, 0.25 mmol), DIEA (150  $\mu$ l, .87 mmol) y NMP (2 ml) se le agregó O-[4-(metilsulfonil)fenil]hidroxilamina, preparada según el procedimiento de *J. Med. Chem.*, 1967, 512 (41 mg, 0.22 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente por 3 h, la mezcla fue dividida entre EtOAc y agua. El extracto orgánico fue lavado con salmuera, secado, filtrado y evaporado hasta sequedad. El producto crudo fue purificado adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (41 mg, 40%).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  12.19 (1H, s); 8.58 (1H, d,  $J$  7.4 Hz); 7.92 - 7.86 (3H, m); 7.80 (1H, t,  $J$  7.9 Hz); 7.57 (1H, s); 7.50 (1H, d,  $J$  7.9 Hz); 7.30 - 7.26 (5H, m); 6.56 (1H, d,  $J$  7.5 Hz); 3.03 (3H, s); 2.16 (3H, s).

APCI-MS m/z: 567  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 54**      ácido 6-Metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (4-bromo-fenoxi)-amida

Una solución de ácido 6-metil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0.060 g, 0.20 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 ml) y  $SOCl_2$  (5 ml) se agitó por 3 h a temperatura ambiente y luego se concentró para dar el cloruro ácido del intermediario crudo como un sólido. El sólido se disolvió en 1,4-dioxano y se agregó O-(4-bromo-fenil)-hidroxilamina, preparada según el procedimiento de *J. Med. Chem.*, 1967, 512, (0.10 g, 0.53 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Los volátiles fueron removidos y el residuo fue purificado sobre HPLC preparativa,

produciendo 0.055 g (58%) del compuesto del título como un sólido color hueso.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12.08 (1H, s); 8.57 (1H, d, J 7.42 Hz); 7.84 (1H, d, J 8.01 Hz); 7.77 (1H, t, J 8.01 Hz); 7.55 (1H, s); 7.47 (1H, d, J 8.01 Hz); 7.38 (2H, d, J 8.87 Hz); 7.00 (2H, 8.90 Hz); 6.52 (1H, d, J 7.48 Hz); 2.13 (3H, s)  
APCI-MS m/z: 467.1 y 469.0 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 55**      6-Metil-2-oxo-N-fenoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 53 partiendo de O-fenil hidroxilamina.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 12.04 (1H,s); 8.58 (1H,d); 7.85-7.74 (2H,m); 7.55 (1H,brs); 7.48 (1H,d); 7.32-7.26 (2H,m); 7.12 (2H,d); 7.02 (1H,t); 6.51 (1H,d); 2.12 (3H,s).  
APCI-MS m/z: 389[MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 56**      N-(4-Aminobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A una mezcla de ácido 1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (212 mg, 0.7 mmol), HATU (272 mg, 0.7 mmol), HOAT (97 mg, 0.7 mmol) y DIEA (275 mg, 2.13 mmol) en NMP (3 ml) se le agregó (4-aminobencil)amina (87 mg, 0.7 mmol) en NMP (1 ml). La reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1.0 ml) y se purificó en una columna Xterra@Prep MS C8 (19 x 50 mm) usando un gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua a una velocidad de flujo de 20 ml/min. El liofilizado de la mezcla produjo el compuesto del título (140 mg, 49%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 9.74 (1H, t, J 5.4 Hz ), 8.56 (1H, d, J 7.5 Hz ), 7.78 (1H, m ), 7.50 (1H, s ), 7.43 (1H, d, J 7.8 Hz ), 7.27 (1H, s ), 7.15 (2H, d, J 8.1 Hz ), 6.81 (2H, d, J 8.2 Hz ), 6.43 (1H, d, J 7.4 Hz), 4.49 (2H, m), 2.06 (3H, s, J 9.1 Hz)

APCI-MS m/z: 402.2  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 57**      6-Metil-N-(4-[(metilsulfonil)amino]bencil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A una mezcla de N-(4-aminobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (80 mg, 0.2 mmol) en  $CH_2Cl_2$ , se le agregaron cloruro de metanosulfonilo (23 mg, 0.2 mmol) y DIEA (26 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 0.5 h a temperatura ambiente. El  $CH_2Cl_2$  fue evaporado y el residuo disuelto en  $CH_3CN$ /agua, y purificado en una columna Xterra@Prep MS C8 (19 x 50 mm) usando un gradiente de  $CH_3CN$ /agua a una velocidad de flujo de 20 ml/min. El liofilizado de la mezcla produjo el compuesto del título (67 mg, 70%).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.83 (1H, s), 8.59 (1H, d,  $J$  7.4 Hz), 7.80 (1H, d,  $J$  7.9 Hz), 7.73 (1H, t,  $J$  7.8 Hz), 7.51 (1H, s), 7.43 (1H, d,  $J$  7.9 Hz), 7.31 (2H, d,  $J$  8.4 Hz), 7.14 (2H, d,  $J$  8.4 Hz), 6.46 (1H, d,  $J$  7.4 Hz), 6.38 (1H, s), 4.57 (m, 1H), 2.97 (3H, s,  $J$  3.9 Hz), 2.08 (3H, s,  $J$  4.3 Hz).

APCI-MS m/z: 480.1  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 58**      N-(4-[Bis(metilsulfonil)amino]bencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título fue aislado como un subproducto usando el método descrito en el Ejemplo 57.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9.94 (t,  $J$  5.6 Hz, 1H), 8.59 (d,  $J$  7.4 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  7.9 Hz, 1H), 7.75 (t,  $J$  7.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (t,  $J$  5.6 Hz, 3H), 7.29 (d,  $J$  9.7 Hz, 2H), 6.47 (d,  $J$  7.5 Hz, 1H), 4.64 (t,  $J$  5.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 2.09 (s, 3H).

APCI-MS m/z: 558.4  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 59**      N-[4-[(Dimetilamino)sulfonil]amino]fenil]metil]-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de N-(4-aminobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida y cloruro de dimetilsulfamilo (2 mg, 10%) siguiendo el método indicado en el Ejemplo 57.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.48 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.86 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.79 (2H, t, J 7.9 Hz); 7.73 (1H, s, ); 7.59 (1H, d, J 8.5 Hz); 7.25 (2H, d, J 8.6 Hz); 7.17 (2H, d, J 8.5 Hz); 6.63 (1H, d, J 7.6 Hz); 4.52 (2H, s, ); 2.74 (6H, s, ); 2.09 (3H, s).

APCI-MS m/z: 509.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 60**      6-Metil-N-[4-[metil(metilsulfonil)amino]bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A una mezcla de 6-metil-N-[4-[(metilsulfonil)amino]bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (10 mg, 0.02 mmol) en diclorometano, se le agregaron yodometano (4 mg, 0.03 mmol) y DIEA (3.9 mg, 0.03 mmol). La reacción se agitó por 10 min a 60 °C en un horno microondas. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN/agua y se purificó en una columna Xterra® Prep MS C8 (19 x 50 mm) usando un gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua a una velocidad de flujo de 20 ml/min. El liofilizado de la mezcla produjo el compuesto del título (6 mg, 60%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.83 (1H, t, J 5.9 Hz), 8.38 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.89 (2H, d, J 8.7 Hz), 7.80 (1H, t, J 7.7 Hz), 7.71 (1H, d, J 8.0 Hz), 7.32 (4H, m), 6.62 (1H, d, J 7.5 Hz), 4.48 (2H, d, J 5.9 Hz), 3.20 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.01 (3H, s)

APCI-MS m/z: 494.1 [MH<sup>+</sup>].

Siguiendo el método general del Ejemplo 60, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 60.1 a 60.7:

**Ejemplo 60.1**

N-[4-(Butil(metilsulfonil)amino)fenil]metil]-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridinecarboxamida

Usando 1-yodobutano. Rendimiento (7 mg, 43%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.86 (1H, s, ); 8.38 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.89 (2H, d, J 9.5 Hz); 7.80 (1H, t, J 7.4 Hz); 7.72 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.32 (4H, s, ); 6.63 (1H, d, J 7.2 Hz); 4.49 (2H, d, J 5.8 Hz); 3.58 (2H, s, ); 2.91 (3H, s, ); 2.02 (3H, s, ); 1.27 (4H, s, ); 0.81 (3H, t, J 6.2 Hz).

APCI-MS m/z: 536.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 60.2**

1,2-Dihidro-6-metil-N-[4-[(1-metiletil)(metilsulfonil)-amino]fenil]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridinecarboxamida

Usando 2-yodopropano. Rendimiento (10 mg, 38%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.88 (2H, t, J 6.0 Hz); 8.39 (2H, d, J 7.4 Hz); 7.89 (4H, d, J 11.6 Hz); 7.80 (3H, t, J 7.8 Hz); 7.72 (2H, d, J 8.1 Hz); 7.33 (4H, d, J 8.3 Hz); 7.22 (4H, d, J 8.3 Hz); 6.63 (2H, d, J 7.6 Hz); 4.52 (4H, d, J 6.1 Hz); 4.30 (2H, quinteto, J 6.7 Hz); 3.02 (7H, s, ); 2.02 (6H, s, ); 1.04 (12H, d, J 6.8 Hz).

APCI-MS m/z: 522.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 60.3**

N-[4-[(2-Metoxietil)(metilsulfonil)amino]bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Usando 2-bromoetil metil éter. Rendimiento (15 mg, 33%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.86 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.38 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.89 (2H, d, J 9.3 Hz); 7.80 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.32 (4H, d, ); 6.62 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.49 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.73 (2H, t, J 5.8 Hz); 3.29 (2H, t, J 5.7 Hz); 3.17 (3H, s, ); 2.98 (3H, s, ); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 538.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 60.4**                      **N-[4-[(2-Cianoetil)(metilsulfonil)amino]bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

Usando 3-bromopropionitrilo. Rendimiento (3 mg, 19%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.86 (1H, t, ); 8.39 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.89 (2H, d, J 9.3 Hz); 7.80 (1H, t, J 0.0 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.36 (4H, s, ); 6.63 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.50 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.86 (2H, t, J 6.4 Hz); 3.00 (3H, s, ); 2.60 (2H, t, J 6.3 Hz); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 533.1 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 60.5**                      **N-[4-[Etil(metilsulfonil)amino]bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

Usando yodoetano. Rendimiento: (6 mg, 59%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.86 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.38 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.89 (2H, d, J 9.3 Hz); 7.80 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.72 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.32 (4H, dd, J 11.6, 8.7 Hz); 6.62 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.49 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.62 (2H, q, J 7.1 Hz); 2.93 (3H, s, ); 2.02 (3H, s, ); 0.96 (3H, t, J 7.1 Hz);

APCI-MS m/z: 508.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 60.6**                      **1,2-Dihidro-6-metil-N-[4-[(metilsulfonil)propilamino]fenil]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida**

Usando 1-yodopropano. Rendimiento (6 mg, 57%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.86 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.89 (2H, d, J 8.8 Hz); 7.80 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.72 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.32 (4H, s, ); 6.62 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.49 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.54 (2H, t, J 7.1 Hz); 2.92 (3H, s, ); 2.01 (3H, s, ); 1.31 (2H, q, J 7.2 Hz); 0.80 (3H, t, J 7.3 Hz).

APCI-MS m/z: 522.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 60.7**                      **N-[4-[(3-Amino-3-oxopropil)(metilsulfonil)amino]fenil]metil]-1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida**

Usando 3-bromopropionamida. Rendimiento (7 mg, 30%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.86 (1H, t,  $J$  6.0 Hz); 8.39 (1H, d,  $J$  7.5 Hz);  $\delta$  7.89 (2H, d,  $J$  10.5 Hz); 7.80 (1H, t,  $J$  7.7 Hz); 7.72 (1H, d,  $J$  7.8 Hz); 7.32 (5H, dd,  $J$  11.0, 8.8 Hz); 6.81 (1H, s, ); 6.63 (1H, d,  $J$  7.6 Hz); 4.50 (2H, d,  $J$  6.0 Hz); 3.80 (2H, t,  $J$  7.5 Hz); 2.96 (3H, s, ); 2.17 (2H, t,  $J$  7.6 Hz); 2.02 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 551.4  $[\text{MH}^+]$ .

**Ejemplo 61**      1,2-Dihidro-6-metil-N-[4-[(metilsulfonil)oxi]fenil]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

**a)** N-(4-Hidroxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A una mezcla de ácido 1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (1 g, 3.36 mmol), HATU (1.28 g, 3.36 mmol), HOAT (457 mg, 3.36 mmol) y DIEA (1.7 g, 13.36 mmol) en NMP (10 ml) se le agregó bromhidrato de (4-hidroxibencil)amina (686 mg, 3.36 mmol) en NMP (5 ml). La reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (75.0 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), filtró y evaporó produciendo el compuesto del título (1.2 g, 89%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.66 (1H, t,  $J$  5.7 Hz); 9.27 (1H, s, ); 8.36 (1H, d,  $J$  7.4 Hz); 7.86 (2H, d,  $J$  4.5 Hz); 7.78 (1H, t,  $J$  8.0 Hz); 7.68 (1H, d,  $J$  7.9 Hz); 7.06 (2H, d,  $J$  8.3 Hz); 6.67 (2H, d,  $J$  8.5 Hz); 6.60 (1H, d,  $J$  7.4 Hz); 4.33 (2H, d,  $J$  5.8 Hz); 1.99 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 403.3  $[\text{MH}^+]$ .

**b)** 1,2-Dihidro-6-metil-N-[4-[(metilsulfonil)oxi]fenil]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de N-(4-hidroxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida y cloruro de metansulfonilo como en el Ejemplo 57 (200 mg, 84%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.87 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.89 (2H, d, J 8.9 Hz); 7.80 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.39 (2H, d, J 8.6 Hz); 7.29 (2H, d, J 8.6 Hz); 6.62 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.50 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.35 (3H, s); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 481.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 62**      ácido 2-Propanosulfónico, 4-[[[1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridinil]carbonil]amino]metil]fenil éster

El compuesto del título se preparó a partir de N-(4-hidroxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida y cloruro de isopropilsulfonilo como en el Ejemplo 57.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.83 (1H, t, ); 8.35 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.86 (2H, d, J 8.7 Hz); 7.78 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.69 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.35 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.22 (2H, d, J 8.6 Hz); 6.60 (1H, d, J 7.3 Hz); 4.46 (2H, d, J 6.2 Hz); 3.66 (1H, m); 1.99 (3H, s); 1.38 (6H, d, J 6.9 Hz).

APCI-MS m/z 509.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 63**      N-[(1,1-Dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) 2,3-Dihidro-1-benzotiofen-5-carbaldehído y 2,3-Dihidro-1-benzotiofen-7-carbaldehído

Los compuestos del subtítulo se prepararon según el procedimiento descrito en WO 01/12602.

b) 2,3-Dihidro-1-benzotien-5-ilmetanol y 2,3-Dihidro-1-benzotien-7-ilmetanol

Los compuestos del título se prepararon por agitación de una mezcla de 2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-carbaldehído y 2,3-dihidro-1-benzotiofen-7-carbaldehído (4.3 g, 26 mmol) con borohidruro de sodio (3.78 g, 100 mmol) en THF (100 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó ácido clorhídrico 1M lentamente para neutralizar el exceso de borohidruro. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. Los

solventes fueron removidos in vacuo y el residuo purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica usando heptano/EtOAc (4:1) como eluyente para producir 2,3-dihidro-1-benzotien-5-ilmetanol (1.84 g):

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.22 (1H, brs); 7.20 (1H, d,  $J$  8.3 Hz); 7.11 (1H, brd,  $J$  8.3 Hz); 4.61 (2H, s); 3.41-3.25 (4H, m);

and 2,3-dihidro-1-benzotien-7-ilmetanol (1.18 g) (rendimiento total 70%):

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18 (1H, d,  $J$  7.5 Hz); 7.15 (1H, d,  $J$  7.5 Hz); 7.05 (1H, t,  $J$  7.5 Hz); 4.63 (2H, s); 3.41-3.28 (4H, m).

**c) 1,1-Dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)metanol**

El compuesto del título se preparó por agitación de 2,3-dihidro-1-benzotien-5-ilmetanol (1.08 g, 6.38 mmol), oxona (5.8 g, 9.4 mmol), EDTA acuoso (22 ml, 0.4 mM), y hidrógeno carbonato de sodio (4.8 g) en una mezcla de acetona y agua a pH 7.5, a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. Los solventes fueron removidos in vacuo y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica usando heptano/EtOAc (4:1) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo (1.0 g, 79%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70 (1H, d,  $J$  7.9 Hz); 7.43 (1H, d,  $J$  7.9 Hz); 7.42 (1H, s); 4.79 (2H, s); 3.53-3.36 (4H, m).

**d) 1,1-dióxido de 5-(Bromometil)-2,3-dihidro-1-benzotiofen**

El compuesto del título se prepare por reflujo del (1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)metanol (1.0 g, 5 mmol) con tribromuro de fósforo (0.524 g, 0.188 ml, 2 mmol) en tolueno seco (20 ml) por 1 h. Se agregó agua y la mezcla cruda se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó. Los solventes fueron removidos in vacuo para producir el compuesto del subtítulo (1.15 g, 88%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (1H, d,  $J$  8.0 Hz); 7.51 (1H, d,  $J$  8.0 Hz); 7.43 (1H, s); 4.51 (2H, s); 3.53 (2H, t,  $J$  6.8 Hz); 3.43 (2H, t,  $J$  6.8 Hz).

**e) (1,1-Dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)metilamina**

El compuesto del título se preparó por agitación de 1,1-dióxido de 5-(bromometil)-2,3-dihidro-1-benzotiofen (1.14 g, 4.36 mmol) con amoníaco acuoso (43 ml) en metanol/THF 1:1 (30 ml) durante la noche. Los solventes fueron removidos in vacuo para producir el compuesto del subtítulo (700 mg, 81%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05 (2H, brs); 7.82 (1H, d, J 8.3 Hz); 7.63 (1H, s); 7.61 (1H, d, J 8.3 Hz); 4.15 (2H, s); 3.62 (2H, t, J 6.9 Hz); 3.36 (2H, t, J 6.9 Hz).

APCI-MS m/z: 198 [MH<sup>+</sup>].

**f) N-[(1,1-Dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

Partiendo de ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (743 mg, 2.5 mmol) y (1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)metilamina (500 mg, 2.5 mmol), usando el método descrito en el Ejemplo 17, se obtuvo el compuesto del título (1.05 g, 88%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.94 (1H, brt, J 6.0 Hz); 8.39 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.93 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.83 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.74 (1H, d, J 7.7 Hz); 7.70 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.45 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.43 (1H, s); 6.64 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.58 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.57 (2H, t, J 6.9 Hz); 3.34 (2H, t, J 6.9 Hz); 2.04 (3H, s).

APCI-MS m/z: 477 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 64 N-[(1,1-Dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)metil]-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

A una solución de N-[(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1-benzotien-5-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (102 mg, 0.21 mmol), diclorometano (1.8 ml) y TFA (0.9 ml) se le agregó N-yodosuccinimida (47 mg, 0.21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h y el solvente fue entonces removido in vacuo. El residuo

fue dividido entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso y el extracto orgánico fue lavado con agua, secado, filtrado y evaporado. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (87 mg, 69%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.85 (1H, t, J 5.7 Hz); 8.91 (1H, s); 7.83 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.76 (1H, t, J 8.0 Hz); 7.68 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.49 (1H, s); 7.41 (2H, d, J 8.0 Hz); 7.34 (1H, s); 4.64 (2H, t, J 6.5 Hz); 3.48 (2H, t, J 6.9 Hz); 3.35 (2H, t, J 7.0 Hz); 2.32 (3H, s).

APCI-MS m/z: 603 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 65**      5-yodo-N-{4-[isopropil(metilsulfonil)amino]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El producto del título se preparó como se describió para el Ejemplo 64 pero partiendo de N-{4-[isopropil(metilsulfonil)-amino]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida. Polvo blanco (4 mg, 68%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.77 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.61 (1H, s); 7.90 (2H, t, J 8.2 Hz); 7.81 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.33 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.21 (2H, d, J 8.3 Hz); 4.51 (2H, d, J 6.0 Hz); 4.30 (1H, quinteto, J 6.7 Hz); 3.02 (3H, s); 2.20 (3H, s); 1.04 (6H, d, J 6.7 Hz).

APCI-MS m/z: 648 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 66**      1,2-Dihidro-6-metil-N-[4-[(metilsulfonil)metil]fenil]-metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

a) 6-Metil-N-{4-[(metiltio)metil]bencil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A una mezcla de ácido 1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (412 mg, 1.39 mmol), TBTU (527 mg, 1.39 mmol) y DIEA (719 mg, 5.56 mmol) en NMP se le agregó [(metiltio)metil]benceno (232 mg, 1.39 mmol) en NMP (1 ml). La reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se

secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y evaporó produciendo el compuesto del título crudo (620 mg), que se usó directamente en el siguiente paso.

**b) 1,2-Dihidro-6-metil-N-[4-[(metilsulfonil)metil]fenil]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida.**

A la 6-metil-N-{4-[(metiltio)metil]bencil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida cruda (620 mg 1.39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) enfriada a -150 °C se le agregó ácido m-cloroperoxibenzóico (483 mg, 2.8 mmol). La mezcla se agitó por 30 min y luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, se lavó con tiosulfato de sodio, bicarbonato de sodio y salmuera. El solvente fue removido al vacío, y 25 mg del residuo se disolvieron en CH<sub>3</sub>CN/agua (2.0 ml), y se purificaron en una columna Xterra@Prep MS C8 (19 x 50 mm) usando un gradiente de CH<sub>3</sub>CN/agua a una velocidad de flujo de 20 ml/min. El liofilizado de la mezcla produjo el compuesto del título (15 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.66 (1H, t, J 5.7 Hz); 9.27 (1H, s, ); 8.36 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.86 (2H, d, J 4.5 Hz); 7.78 (1H, t, J 8.0 Hz); 7.68 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.06 (2H, d, J 8.3 Hz); 6.67 (2H, d, J 8.5 Hz); 6.60 (1H, d, J 7.4 Hz); 4.33 (2H, d, J 5.8 Hz); 1.99 (3H, s).

APCI-MS m/z: 479.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 67      6-Cloro-5-metil-4-(3-metilfenil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-carboxamida**

**a) 6-Cloro-5-metil-4-(3-metilfenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-carbonitrilo**

El compuesto del título se preparó esencialmente como se describe en Gibson. et al. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1072-1077 y Hoomaert et al. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 5715-5732.

**b) ácido 6-Cloro-5-metil-4-(3-metilfenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-carboxílico**

Una solución de 6-cloro-5-metil-4-(3-metilfenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-carbonitrilo (100 mg, 0.38 mmol) en ácido sulfúrico 11M (10 ml) se calentó a 90 °C por 16 h. Se agregó agua (200 ml). La fase de agua se extrajo con

diclorometano. La capa orgánica fue secada, filtrada y evaporada para dar el compuesto del subtítulo (20 mg, 19%).

APCI-MS  $m/z$ : 279.2  $[MH^+]$ , HPLC Chromolith speedROD RP 18e 50-4.6 mm, flujo 2.5 ml/min, longitud de onda 254 nm, tiempo 1.93 min.

**c) 6-Cloro-5-metil-4-(3-metilfenil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-carboxamida**

El compuesto del título se preparó partiendo del ácido 6-cloro-5-metil-4-(3-metilfenil)-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-carboxílico y (4-metilsulfonil)bencil amina como se describió en el Ejemplo 17.

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.68 (1H, t); 7.87 (2H, d); 7.57 (2H, d); 7.49 (1H, t); 7.36 (1H, d); 7.19 (2H, d); 4.59 (2H, d); 3.18 (3H, s); 2.36 (3H, s); 2.11 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 446.3  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 68      5-Bromo-6-(difluorometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**a) Etil 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato**

El compuesto del título se preparó por agitación de una mezcla de ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (20.8 g, 70 mmol) con carbonato de sodio (8.16 g, 77 mmol) en NMP (150 ml). Se agregó lentamente yoduro de etilo (15.6 g, 100 mmol) (aproximadamente 10-15 minutos) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h. Se agregó agua y el producto crudo se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, y se secó y filtró. El solvente se removió in vacuo y el residuo fue triturado con dietil éter (100 ml), filtrado, lavado con dietil éter y secado para producir el compuesto del subtítulo (18 g, 79%) como un sólido blanco.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.21 (1H, d,  $J$  7.4 Hz); 7.75 (1H, d,  $J$  7.9 Hz); 7.68 (1H, t,  $J$  7.9 Hz); 7.49 (1H, s); 7.42 (1H, d,  $J$  7.9 Hz); 6.25 (1H, d,  $J$  7.4 Hz); 4.36 (2H, q,  $J$  7.2 Hz); 2.03 (3H, s); 1.37 (3H, t,  $J$  7.2 Hz).

APCI-MS  $m/z$ : 326  $[MH^+]$ .

**b) Etil 5-bromo-6-(bromometil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato**

El compuesto del subtítulo (3.25 g, 98%) se prepare por agitación de etil 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato (2.25 g, 6.9 mmol) con N-bromosuccinimida (2.45 g, 13.8 mmol) y peróxido de benzoilo (35 mg, 0.14 mmol) en tetracloruro de carbono (40 ml) a 70 °C por 4 h.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.33 (1H, s); 7.82 (1H, d,  $J$  7.9 Hz); 7.72 (1H, t,  $J$  7.9 Hz); 7.62 (1H, s); 7.56 (1H, d,  $J$  7.9 Hz); 4.38 (2H, q,  $J$  7.1 Hz); 4.16–4.08 (2H, m); 1.37 (3H, t,  $J$  7.1 Hz).

APCI-MS  $m/z$ : 482/484/486  $[MH^+]$ .

**c) Etil 5-bromo-6-(hidroximetil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato**

El compuesto del subtítulo se prepare en rendimiento cuantitativo por agitación de etil 5-bromo-6-(bromometil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato con bicarbonato de sodio acuoso en THF acuoso a 60 °C durante la noche.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.35 (1H, s); 7.78 (1H, d,  $J$  7.9 Hz); 7.68 (1H, t,  $J$  7.9 Hz); 7.57 (1H, s); 7.50 (1H, d,  $J$  7.9 Hz); 4.45–4.33 (4H, m); 1.37 (3H, t,  $J$  7.1 Hz).

APCI-MS  $m/z$ : 420/422  $[MH^+]$ .

**d) Etil 5-bromo-6-formil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato**

Sulfóxido de dimetilo (1.14 g, 1.036 ml, 14.6 mmol) se agregó por gotas a una solución de cloruro de oxalilo (0.93 g, 0.64 ml, 7.3 mmol) en  $CH_2Cl_2$  seco (40 ml) a –70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 10

minuto de agitación, se agregó etil 5-bromo-6-(hidroximetil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilate (2.8 g, 6.66 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), y se continuó la agitación por 20 minutos seguido por la adición de trietilamina (3.34 g, 4.6 ml, 33 mmol). Después de 15 minutos adicionales a baja temperatura, la mezcla de reacción se dejó alcanzar  $-15^\circ\text{C}$ , y se agregó agua (20 ml). Se continuó la agitación hasta que la mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente. Entonces se extrajo con agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con salmuera, se secó y filtró. Los solventes fueron removidos in vacuo y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente, para producir el compuesto del título (1.46 g, 52%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.74 (1H, s); 8.31 (1H, s); 7.75 (1H, d,  $J$  7.9 Hz); 7.65 (1H, t,  $J$  7.9 Hz); 7.46 (1H, s); 7.41 (1H, d,  $J$  7.9 Hz); 4.41 (2H, q,  $J$  7.1 Hz); 1.39 (3H, t,  $J$  7.1 Hz).

APCI-MS  $m/z$ : 418/420  $[\text{MH}^+]$ .

**e) Etil 5-bromo-6-(difluorometil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato.**

El compuesto del subtítulo se prepare por agitación del etil 5-bromo-6-formil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato (0.98 g, 2.34 mmol) con trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (378 mg, 2.34 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (20 ml) durante la noche. Se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los solventes fueron removidos in vacuo para producir 1.06 g (100%) del compuesto del subtítulo.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.29 (1H, brt,  $J$  1.1 Hz); 7.77 (1H, d,  $J$  8.1 Hz); 7.65 (1H, t,  $J$  8.1 Hz); 7.53 (1H, s); 7.46 (1H, t,  $J$  8.1 Hz); 6.82 (1H, t,  $J$  55.1 Hz); 4.39 (2H, q,  $J$  7.1 Hz); 1.38 (2H, q,  $J$  7.1 Hz).

APCI-MS  $m/z$ : 440/442  $[\text{MH}^+]$ .

**f) 5-Bromo-6-(difluorometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 5-bromo-6-(difluorometil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico [obtenido de etil 5-bromo-6-(difluorometil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato por hidrólisis alcalina] y clorhidrato de 4-(metilsulfonil) bencilamina usando los métodos descritos en el Ejemplo 17.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.79 (1H, brt, J 5.2 Hz); 8.78 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.82 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.70 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.55 (1H, s); 7.50 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.47 (1H, d, J 7.8 Hz); 6.92 (1H, t, J 51.9 Hz); 4.67 (2H, m); 3.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 579/581 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 69      6-(Difluorometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó mediante hidrogenación de 5-bromo-6-(difluorometil)-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida con paladio sobre carbono (Pd/C) y formato de amonio en metanol.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.00 (1H, brt, J 5.8 Hz); 8.76 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.89 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.87 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.77 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.58 (1H, s); 7.52 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.51 (2H, d, J 8.2 Hz); 6.98 (1H, d, J 7.5 Hz); 6.10 (1H, t, J 53.0 Hz); 4.70 (2H, m); 3.03 (3H, s).

APCI-MS m/z: 501 [MH<sup>+</sup>].

Los compuestos descritos en los Ejemplos 70.1 a 70.50 se prepararon por un método análogo al descrito en los Ejemplos 1 y 2:

**Ejemplo 70.1**      N-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.93 (1H, t); 8.38 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.80 (1H, t); 7.70 (1H, d); 6.79-6.70 (3H, m); 6.62 (1H, d); 4.34 (2H, d); 4.18 (4H, s).  
APCI-MS m/z: 466.3 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 70.2**      6-Metil-N-[3-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.93 (1H, t); 8.38 (1H, d); 7.95-7.45 (8H, m); 6.62 (1H, d); 4.58 (2H, d); 3.18 (3H, s).

**Ejemplo 70.3**      6-Metil-N'-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2 dihidropiridin-3-carbohidrazida

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.80 (1H, s); 9.62 (1H, d); 7.99-7.74 (4H, m); 7.65 (2H, d); 6.80 (2H, d); 6.67 (1H, d); 3.07 (3H, s).

**Ejemplo 70.4**      N'-(4-Bromofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.69 (1H, s); 8.35 (1H, d); 7.99-7.73 (4H, m); 7.29 (2H, d); 6.66 (3H, dd).

**Ejemplo 70.5**      N-[(5-Metoxi-4-oxo-4H-piran-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 435.2 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 70.6**      N-(4-Cianobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 412.3 [ $\text{MH}^+$ ].

**Ejemplo 70.7**      N-([3-(4-Metoxifenil)isoxazol-5-il]metil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 484.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.8**      N'-(4-Cianofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida

APCI-MS m/z: 413.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.9**      6-Metil-2-oxo-N-[(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 467.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.10**      N-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 445.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.11**      6-Metil-N-[(1-(3-metilfenil)-1H-pirazol-4-il)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 467.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.12**      N'-(4-Clorofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida

APCI-MS m/z: 422.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.13**      6-Metil-2-oxo-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 409.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.14**      N-[(1-Etil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 405.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.15**     N-[(4-Bencilmorfolin-2-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 486.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.16**     6-Metil-N-[3-(2-metilpiperidin-1-il)propil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 436.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.17**     Metil 2-[[[(6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil]amino]metil]-3-furoato

APCI-MS m/z: 558.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.18**     6-Metil-N-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 391.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.19**     N-(3-Azepan-1-ilpropil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 436.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.20**     6-Metil-N-(3-morfolin-4-ilpropil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 424.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.21**     6-Metil-2-oxo-N-(3-piperidin-1-ilpropil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 422.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.22**     N-[3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 433.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.23**     N-[3-(2-Etilpiperidin-1-il)propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 450.4 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.24**     6-Metil-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 405.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.25**     N-[(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 419.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.26**     N-[4-(Acetilamino)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 444.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.27**     6-Metil-2-oxo-N-[3-(1H-pirazol-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 405.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.28**     6-Metil-2-oxo-N-(piridin-2-ilmetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 388.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.29**     6-Metil-N-[[1-(4-metilfenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 467.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.30**     6-Metil-N'-(4-metilfenil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida

APCI-MS m/z: 402.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.31**     6-Metil-N-[3-(4-metilpiperidin-1-il)propil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 436.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.32**     6-Metil-2-oxo-N-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 421.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.33**     Etil 5-metil-4-[[[(6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-il)carbonil)amino]metil]-2-furoato

APCI-MS m/z: 463.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.34**     N-[(6-Fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 463.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.35**     6-Metil-2-oxo-N-(2-piridin-3-iletil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 402.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.36**     N-[(1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 405.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.37**     6-Metil-2-oxo-N-(2-piridin-4-iletel)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 402.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.38**     N'-(4-Fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida

APCI-MS m/z: 406.2 [MH<sup>+</sup>].

200

**Ejemplo 70.39**     6-Metil-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 390.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.40**     6-Metil-2-oxo-N'-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carbohidrazida

APCI-MS m/z: 388.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.41**     N-[(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 419.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.42**     6-Metil-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 405.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.43**     N-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 397.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.44**     N-(1-Benzotien-3-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 443.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.45**     N-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 405.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.46**     N-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 419.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.47**     N-[2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 420.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.48**     N-(3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-ilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 443.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.49**     N-[(2R)-1-Etilpirrolidin-2-il]metil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 408.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 70.50**     6-Metil-2-oxo-N-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

APCI-MS m/z: 381.2 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 71**     5-Cloro-N-[4-[(dimetilamino)sulfonil]bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) N-[4-(Benciltio)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del subtítulo se prepare como se describe para N-[4-(bencilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida [Ejemplo 27 (b)] pero excluyendo el paso de oxidación. El producto del subtítulo se purificó mediante HPLC preparativa (columna x-terra, 0.2% de amoníaco, acetonitrilo) para producir el compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ 9.78 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.37 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.91 - 7.68 (4H, m); 7.35 - 7.16 (9H, m); 6.62 (1H, d, J 7.6 Hz); 4.47 - 4.37 (2H, m); 4.20 (2H, s); 2.01 (3H, s).

APCI-MS m/z: 509 [MH<sup>+</sup>].

26

**b) 5-Cloro-N-{4-[(dimetilamino)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

A la N-[4-(benciltio)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (92 mg, 0.18 mmol) se le agregó ácido fórmico al 50%/agua (18 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y se burbujeó gas cloro por 1 min. Después de la evaporación del exceso de cloro, la mezcla de reacción fue dividida entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. La fase orgánica fue lavada con NaHCO<sub>3</sub> acuoso 0.5M y salmuera, y luego se secó. Después de la filtración, el solvente fue removido in vacuo y el residuo se disolvió en etanol (10 ml). Dimetilamina 5.6M en etanol (250 µl) se agregó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción del solvente, el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa (x-terra, 0.2% amoníaco, acetonitrilo) para producir el compuesto del título (41 mg, 43%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.88-9.81 (1H, m); 8.65 (1H, s); 7.85 - 7.67 (4H, m); 7.51 - 7.39 (4H, m); 4.73 - 4.59 (2H, m); 2.68 (6H, s); 2.19 (3H, s).

APCI-MS m/z: 528 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 72 N-{4-[(Dimetilamino)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

5-Cloro-N-{4-[(dimetilamino)sulfonil]bencil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (15 mg, 0.028 mmol) se disolvió en metanol caliente (1 ml). Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se agregaron formato de amonio (6 mg, 0.1 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (3 mg). La mezcla de reacción se agitó en un vial sellado a temperatura ambiente por 4 h. Después de la filtración a través de celita, el solvente fue evaporado, y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol (98:2) como eluyente para producir el compuesto del título (6 mg, 43%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.01-9.92 (1H, m); 8.59 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.85 - 7.66 (4H, m); 7.55 - 7.41 (4H, m); 6.48 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.75 - 4.59 (2H, m); 2.68 (6H, s); 2.09 (3H, s).

4

APCI-MS m/z: 494 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 73**      5-Cloro-6-metil-2-oxo-N-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando el método general del Ejemplo 71.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.99 - 9.82 (2H, m); 8.64 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.86 - 7.62 (4H, m); 7.53 - 7.39 (4H, m); 4.76 - 4.55 (2H, m); 3.86 - 2.92 (8H, m); 2.19 (3H, s).

APCI-MS m/z: 569 [MH<sup>+</sup>].

Usando el método general del Ejemplo 72, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 74 a 78:

**Ejemplo 74**      6-Metil-2-oxo-N-[4-(piperazin-1-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.11 - 9.79 (2H, m); 8.67 - 8.50 (1H, m); 7.89 - 7.38 (8H, m); 6.52 - 6.43 (1H, m); 4.78 - 4.52 (2H, m); 3.89 - 3.62 (2H, m); 3.49 - 2.94 (6H, m); 2.09 (3H, s).

APCI-MS m/z: 535 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 75**      6-Metil-N-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.05-9.95 (1H, m); 8.58 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.84 - 7.64 (4H, m); 7.54 - 7.41 (4H, m); 6.48 (1H, dd, J 7.4, 0.8 Hz); 4.75 - 4.59 (2H, m); 3.76 - 3.69 (4H, m); 3.01 - 2.94 (4H, m); 2.09 (3H, s).

APCI-MS m/z: 536 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 76**      6-Metil-2-oxo-N-[4-(piperidin-1-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.02-9.92 (1H, m); 8.60 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.84 - 7.64 (4H, m); 7.54 - 7.41 (4H, m); 6.48 (1H, dd, J 7.5, 0.5 Hz); 4.74 - 4.59 (2H, m); 2.99 - 2.91 (4H, m); 2.09 (3H, s); 1.68 - 1.35 (6H, m).

APCI-MS m/z: 534 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 77**      6-Metil-N-[4-[(metilamino)sulfonil]bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.02-9.92 (1H, m); 8.59 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.86 - 7.70 (4H, m); 7.54 - 7.41 (4H, m); 6.48 (1H, d, J 7.3 Hz); 4.73 - 4.58 (2H, m); 4.29 (1H, s); 2.63 (3H, s); 2.09 (3H, s).

APCI-MS m/z: 480 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 78**      6-Metil-2-oxo-N-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.00 - 9.91 (1H, m); 8.60 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.85 - 7.68 (4H, m); 7.53 - 7.40 (4H, m); 6.48 (1H, dd, J 7.5, 0.7 Hz); 4.76 - 4.58 (2H, m); 3.26 - 3.16 (4H, m); 2.09 (3H, s); 1.80 - 1.70 (4H, m).

APCI-MS m/z: 520 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 79**      5-Cloro-6-metil-2-oxo-N-[4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando el método general del Ejemplo 71.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.89 - 9.79 (1H, m); 8.66 (1H, s); 7.86 - 7.72 (4H, m); 7.52 - 7.40 (4H, m); 4.74 - 4.59 (2H, m); 3.25 - 3.17 (4H, m); 2.19 (3H, s); 1.78 - 1.72 (4H, m).

APCI-MS m/z: 554 [MH<sup>+</sup>].

201

**Ejemplo 80**      5-Cloro-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

6-Metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida [Ejemplo 1.1] (50 mg, 0.108 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se enfrió to 0 °C. Se agregaron KNO<sub>3</sub> (16 mg, 0.16 mmol) y cloruro de sulfurilo (13 µl, 0.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 1 h a 0 °C, seguido de la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y dietil éter. La fase acuosa se extrajo con dietil éter y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó. Después de la filtración, el solvente fue removido in vacuo, el residuo se disolvió en metanol, apareció un precipitado blanco, y fue filtrado y secado para producir el compuesto del título (22 mg, 41%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.93 - 9.80 (1H, m); 8.64 (1H, s); 7.94 - 7.69 (4H, m); 7.57 - 7.37 (4H, m); 4.75 - 4.57 (2H, m); 3.01 (3H, s); 2.19 (3H, s).

APCI-MS m/z: 499 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 81**      N-[4-[(Acetilamino)sulfonil]bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

N-[4-(Aminosulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida [Ejemplo 1.5] (16 mg, 0.034 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). Se agregaron KOH en polvo (6 mg, 0.11 mmol) y 10% de cloruro de acetilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 µl, 0.035 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. Se adicionaron agua y HCl acuoso 1M. La mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (x-terra, 0.2% de amoníaco, acetonitrilo) para producir el compuesto del título (7 mg, 41%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.03-9.96 (1H, m); 8.58 (1H, d, J 7.4 Hz); 8.16 (1H, s); 7.98 - 7.93 (2H, m); 7.83 - 7.71 (2H, m); 7.53 - 7.42 (4H, m); 6.47 (1H, d, J 7.4 Hz); 4.72 - 4.59 (2H, m); 2.08 (3H, s); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 508 [MH<sup>+</sup>].

201

Usando el método general del Ejemplo 10, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 82 y 83:

**Ejemplo 82**      N-[4-(Isopropilsulfonil)bencil]-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.90 (1H, t, J 5.7 Hz); 8.91 (1H, s); 7.83-7.80 (3H, m); 7.76 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.50-7.48 (3H, m); 7.41 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.68 (2H, t, J 6.2 Hz); 3.15 (1H, m); 2.31 (3H, s); 1.28 (6H, d, J 6.89 Hz).

APCI-MS  $m/z$ : 619  $[\text{MH}^+]$ .

**Ejemplo 83**      N-[4-(Ciclopropilsulfonil)bencil]-5-yodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.86 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.90 (1H, s); 7.83-7.80 (3H, m); 7.75 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.49-7.47 (3H, m); 7.40 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.66 (2H, t, J 5.7 Hz); 2.42 (1H, m); 2.31 (3H, s); 1.32 (2H, m); 1.01 (2H, m).

APCI-MS  $m/z$ : 617  $[\text{MH}^+]$ .

**Ejemplo 84**      1,2-Dihidro-6-metil-N-[4-[(metilsulfonil)oxil]fenil]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-3-piridincarboxamida

El compuesto del título (31 mg, 46%) se preparó a partir de N-(4-hidroxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida y cloruro de bencensulfonilo using el método general del Ejemplo 61.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.87 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.89 (2H, d, J 8.9 Hz); 7.80 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.39 (2H, d, J 8.6 Hz); 7.29 (2H, d, J 8.6 Hz); 6.62 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.50 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.35 (3H, s.); 2.02 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 543.3  $[\text{MH}^+]$ .

207

**Ejempl 85**      N-[4-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título (12 mg, 9.5%) se preparó a partir de N-(4-aminobencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo using el método general del Ejemplo 56.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.78 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.37 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.88 (2H, d, J 7.6 Hz); 7.79 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.70 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.28 (2H, d, J 8.6 Hz); 7.14 (2H, d, J 8.5 Hz); 6.61 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.43 (2H, d, J 5.8 Hz); 3.69 (2H, t, J 6.5 Hz); 3.47 (2H, t, J 7.4 Hz); 2.38 (2H, quinteto, J 7.0 Hz); 2.01 (3H, s).

APCI-MS m/z 506.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 86**      6-Metil-2-oxo-N-[4-(4-piridinilsulfonil)fenil]metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) 1-[4-(Piridin-4-il)sulfonil]fenil]metanamina

A una mezcla de 4-mercaptopiridina (0.8 g, 7.2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 g, 14.4 mmol) en NMP, se le agregó 4-fluorobenzaldehído (0.99 g, 8.0 mmol). La mezcla fue entonces agitada a 70 °C por 3 h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5.0 ml) y se extrajo con EtOAc. El solvente orgánico se evaporó y el residuo se disolvió en metanol. Se agregó borohidruro de sodio (0.57 g, 15 mmol), y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, el metanol fue removido al vacío y el residuo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y evaporó, y el residuo se disolvió en tolueno (10 ml). La solución de tolueno se calentó hasta 40 °C, se agregó tribromuro de fósforo (0.25 g, 0.92 mmol) y la temperatura aumentó hasta 100 °C por 30 minutos. Después del enfriamiento, se adicionó agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se evaporó, el residuo se disolvió en metanol y se añadió lentamente a una mezcla de amoníaco al 25% (15 ml) en metanol (10 ml). Después de agitación por 3 h a temperatura ambiente se obtuvo el compuesto del subtítulo (0.30 g, 37%) como un sólido blanco.

212

APCI-MS  $m/z$ : 217.2  $[MH^+]$ .

**b) 6-Metil-2-oxo-N-[4-(4-piridinilsulfonil)fenil]metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

A una mezcla de ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0.28 g, 0.92 mmol), HBTU (0.35 g, 0.92 mmol) y DIEA (0.24 g, 1.84 mmol) en NMP se le agregó 1-[4-(piridin-4-ilsulfonil)fenil]metanamina (0.20 g, 0.92 mmol) en NMP (1 ml). La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente, entonces se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), filtró y evaporó. Al residuo disuelto en  $CH_2Cl_2$  (10 ml), enfriado a  $-15\text{ }^\circ C$  se le agregó ácido m-cloroperoxibenzóico (0.48 g, 2.76 mmol). La mezcla se agitó por 30 min y luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con más  $CH_2Cl_2$  y agua, se lavó con  $Na_2S_2O_3$ ,  $NaHCO_3$  y salmuera. El solvente fue removido in vacuo y 25 mg del residuo se disolvieron en acetonitrilo/agua (2.0 ml) y se purificó sobre una columna Xterra@Prep MS C8 (19 x 50 mm) usando un gradiente de acetonitrilo/agua a una velocidad de flujo de 20 ml/min. La liofilización de la mezcla produjo el compuesto del título (12 mg, 49%).

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.92 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.85 (2H, dd, J 4.4, 1.6 Hz); 8.34 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.96 (2H, dd, J 6.7, 1.7 Hz); 7.90 (4H, m); 7.87 (1H, t, J 4.4, 1.6 Hz); 7.71 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 6.61 (2H, d, J 8.2 Hz); 4.55 (2H, d, J 6.0 Hz); 2.01 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 528.4  $[MH^+]$ .

Partiendo del ácido 6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico y el derivado de metanamida apropiado, y usando el método general del Ejemplo 86, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 87 a 91, 92(b) y 93(b):

**Ejemplo 87**      6-Metil-2-oxo-N-[4-(fenilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título (34 mg, 21%) se preparó usando 1-[4-(feniltio)fenil]metanamina (a partir de tiofenol y 4-fluorobenzaldehído).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.90 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.34 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.90 (6H, m); 7.80 (1H, t, J 8.1 Hz); 7.78 (2H, m); 7.59 (2H, t, J 7.5 Hz); 7.49 (2H, d, J 8.4 Hz); 6.60 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.53 (2H, d, J 6.2 Hz); 2.01 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 527.4  $[\text{MH}^+]$ .

**Ejemplo 88**      6-Metil-2-oxo-N-[4-(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título (50 mg, 21%) se preparó usando 1-[4-(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)fenil]metanamina (a partir de 2-mercaptotiazol y 4-fluorobenzaldehído).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.91 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.32 (1H, d, J 11.8 Hz); 8.23 (1H, d, J 7.9 Hz); 8.06 (1H, d, J 3.1 Hz); 7.95 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.87 (2H, d, J 7.2 Hz); 7.78 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.68 (1H, t, J 7.5 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.4 Hz); 6.59 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.54 (2H, d, J 6.4 Hz); 1.99 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 534.3  $[\text{MH}^+]$ .

**Ejemplo 89**      6-Metil-2-oxo-N-[4-(pirimidin-2-ilsulfonil)bencil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título (10 mg, 23%) se preparó usando 1-[4-(pirimidin-2-ilsulfonil)fenil]metanamina (a partir de 2-mercaptopirimidina y 4-fluorobenzaldehído).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.63 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.69 (1H, d, J 4.9 Hz); 8.05 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.60 (4H, q, J 8.6 Hz); 7.45 (3H, m); 7.23 (2H, d, J 8.3 Hz); 6.30 (1H, d, J 7.4 Hz); 4.27 (2H, d, J 6.6 Hz); 1.70 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 529.3  $[\text{MH}^+]$ .

210

**Ejemplo 90**      N-[4-(1H-imidazol-2-ilsulfonil)bencil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título (8 mg, 16%) se preparó usando 1-[4-(1H-imidazol-2-ilsulfonil)fenil]metanamina (a partir de 2-mercaptoimidazol y 4-fluorobenzaldehído).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.91 (1H, t, J 6.2 Hz); 8.35 (2H, d, J 7.4 Hz); 7.88 (4H, t, J 8.4 Hz); 7.80 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.52 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.27 (1H, s); 6.61 (1H, d, J 7.5 Hz); 5.75 (1H, s); 4.54 (2H, d, J 6.0 Hz); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 517.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 91**      6-Metil-N-[4-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil]bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El compuesto del título (6 mg, 15%) se preparó usando 1-[4-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfonil]fenil]metanamina (a partir de 3-mercapto-4-metil-4H-1,2,4-triazole y 4-fluorobenzaldehído).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.95 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.74 (1H, s); 8.36 (1H, d, J 7.5 Hz); 7.99 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.89 (2H, d, J 8.5 Hz); 7.80 (2H, t, J 7.8 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.59 (2H, d, J 8.4 Hz); 6.62 (1H, d, J 7.3 Hz); 4.59 (2H, d, J 6.3 Hz); 3.86 (3H, s); 2.02 (3H, s).

APCI-MS m/z: 532.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 92**      6-Metil-N-[4-[(5-metil-1,3-oxazol-4-il)sulfonil]bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

a) 1-[4-[(5-Metil-1,3-oxazol-4-il)sulfonil]fenil]metanamina

Al 5-metil-4-[(4-metilfenil)sulfonil]-1,3-oxazol (preparado según J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 527-531) (3.7 g, 15.6 mmol) disuelto en clorobenceno, se le agregaron N-bromosuccinimida (3.5 g, 19.6 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropinitrilo) (0.27 g, 1.6 mmol). La mezcla de reacción fue

212

entonces agitada y calentada hasta 60 °C. Se agregó bromo (0.104 g, 0.65 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90 °C por un adicional de 2 h. Después del enfriamiento, se agregó NaHSO<sub>3</sub> acuoso al 10% (10 ml) y agua (40 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue evaporada, el residuo disuelto en metanol y añadido lentamente a una mezcla de amoníaco al 25% (150 ml) en metanol (100 ml). Después de agitación por 3 h a temperatura ambiente, el amoníaco fue removido in vacuo y la fase de agua se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), filtró y evaporó produciendo el compuesto del subtítulo (2 g, 51%).

**b) 6-Metil-N-{4-[(5-metil-1,3-oxazol-4-il)sulfonil]bencil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título (7 mg, 21%) se preparó usando 1-{4-[(5-metil-1,3-oxazol-4-il)sulfonil]fenil}metanamina.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.92 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.39 (1H, s); 8.35 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.88 (4H, t, J 5.4 Hz); 7.80 (1H, t, J 8.2 Hz); 7.71 (1H, d, J 8.2 Hz); 7.52 (2H, d, J 8.1 Hz); 6.61 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.55 (2H, d, J 6.1 Hz); 2.64 (3H, s); 2.02 (3H, s); 1.91 (2H, s).

APCI-MS m/z: 532.3 [MH<sup>+</sup>].

**Ejemplo 93      6-Metil-N-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

**a) 1-[6-(Metilsulfonil)piridin-3-il]metanamina**

Al 2-cloropiridina-5-carboxialdehído (0.50 g, 3.5 mmol) en THF (5 ml), se le agregó metanotiolato de sodio (0.50 g, 7.0 mmol). La mezcla fue entonces agitada a 70 °C durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se evaporó y el residuo se disolvió en metanol. Se adicionó borohidruro de sodio (0.26 g, 7.0 mmol) y la mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. Después de la adición de agua, el metanol fue removido in vacuo y el residuo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica fue secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, evaporada y tratada with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). A la

mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se le agregó tribromuro de fósforo (0.25 g, 0.92 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se agregó agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Finalmente, la fase orgánica fue evaporada, el residuo disuelto en metanol y adicionado lentamente a una mezcla de amoníaco al 25% (20 ml) en metanol (20 ml). Después de agitación por 3 h a temperatura ambiente se obtuvo el compuesto del subtítulo.

**b) 6-Metil-N-([6-(metilsulfonil)piridin-3-il]metil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

El compuesto del título (12 mg, 24%) se preparó usando [6-(metilsulfonil)piridin-3-il]metilamina y 1-[6-(metilsulfonil)piridin-3-il]metanamine.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.98 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.71 (1H, s); 8.36 (1H, d, J 7.5 Hz); 8.01 (2H, s); 7.90 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.81 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.72 (1H, d, J 7.9 Hz); 6.62 (1H, d, J 7.5 Hz); 4.61 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.25 (3H, s); 2.03 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 466.3  $[\text{MH}^+]$ .

**Ejemplo 94 5-Fluoro-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

A la 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida [Ejemplo 1.1] (0.25 g, 0.54 mmol) en acetonitrilo (4.5 ml) bajo argón, se le agregó 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano- bis(tetrafluoroborato) (0.45 g, 1.27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 2 h. Luego se agregó agua y el producto fue purificado en una columna Xterra@Prep MS C8 (19 x 50 mm) usando un gradiente de acetonitrilo/agua a una velocidad de flujo de 20 ml/min. El liofilizado de la mezcla produjo el compuesto del título (75 mg, 29%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.02 (1H, t, J 5.4 Hz); 8.57 (1H, d, J 9.0 Hz); 7.88 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.84 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.76 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.51 (4H, d, J 8.4 Hz);

213

7.44 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.67 (2H, t, J 5.7 Hz); 3.05 (3H, s); 2.08 (3H, d, J 3.3 Hz).

APCI-MS  $m/z$ : 483.3  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 95**      N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-6-(2-oxoetil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Se agregó oxidloruro de fósforo (1.8 ml, 19.7 mmol) por goats bajo argon a una solución agitada enfriada con hielo de N,N-dimetilformamida seca (2.8 ml). Después de la adición, el enfriamiento se detuvo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se adicionó diclorometano seco (10 ml) y la solución se enfrió hasta -20 °C. Se adicionó 6-Metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (1.1 g, 2.4 mmol) en pequeñas porciones a una velocidad tal que la temperatura no aumentara por encima de 1 °C. después de 15 min. a 0 °C, se agregó carbonato de potasio (3.4 g, 24.6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo por 20 min. La mezcla de reacción se enfrió y virtió en una solución enfriada de carbonato de sodio acuoso al 50% (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 5 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas, filtradas y concentradas a presión reducida para dar un aceite oscuro. Una parte del aceite fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  10.06 (1H, t, J 5.3 Hz); 9.47 (1H, s); 8.66 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.89 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.82 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.71 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.53 - 7.49 (3H, m); 7.41 (1H, d, J 8.2 Hz); 6.50 (1H, d, J 7.4 Hz); 4.69 (2H, t, J 5.6 Hz); 3.60 (2H, s); 3.02 (3H, s).

APCI-MS  $m/z$ : 493  $[MH^+]$ .

**Ejemplo 96**      5-Etil-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Una mezcla de 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)bencil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-5-vinil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (solicitud de patente SE

214

0302487-4) (58 mg, 0.12 mmol), paladio sobre carbono al 5% (11 mg) en etanol (15 ml) y EtOAc (15 ml) se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno por 16 h. La mezcla se filtró a través de Celita, el filtrado fue evaporado hasta sequedad, y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (33 mg, 56%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 10.09 (1H, t, J 5.7 Hz); 8.55 (1H, s); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.80 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.74 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.52 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.50 (1H, s); 7.43 (1H, d, J 7.6 Hz); 4.67 (2H, t, J 6.4 Hz); 3.01 (3H, s); 2.59 (2H, q, J 7.5 Hz); 2.04 (3H, s); 1.23 (3H, t, J 7.5 Hz).

APCI-MS m/z: 493 [MH<sup>+</sup>].

### Selección

#### **Ensayo de Elastasa Neutrófila Humana Neutralizada - FRET**

El ensayo usa Elastasa Neutrófila Humana (HNE) purificada del suero (Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. et al., 1976, *Biochemistry*. 15, 836-841). La HNE fue almacenada en NaOAc 50 mM, NaCl 200 mM, pH 5.5 con glicerol al 30% adicionado a -20 °C. El sustrato de proteasa usado fue Sustrato de Elastasa Fluorogénico V, MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. et al., 1979, *Anal. Biochem.* 99, 53-64). El sustrato se almacenó en DMSO a -20 °C. Las adiciones de ensayo fueron las siguientes: Los compuestos de prueba y controles se agregaron placas negras de fondo plano de 96 agujeros (Greiner 655076), 1 µL en 100% DMSO, seguido por 30 µL de HNE en amortiguador de prueba con 0.01% TritonX-100. La constitución del amortiguador de prueba fue: Tris 100 mM (pH 7.5) y NaCl 500 mM. La enzima y los compuestos fueron incubados a temperatura ambiente por 15 minutos. Entonces se agregaron 30 µl de sustrato en el amortiguador de prueba. El ensayo se detuvo después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente mediante la adición de 60 µl de solución de parada (ácido acético 140 mM, monocloroacetato de sodio 200 mM, acetato de sodio 60 mM, pH 4.3). Se midió la fluorescencia en un instrumento Wallac 1420 Victor 2 con los siguientes parámetros: Excitación

2/15

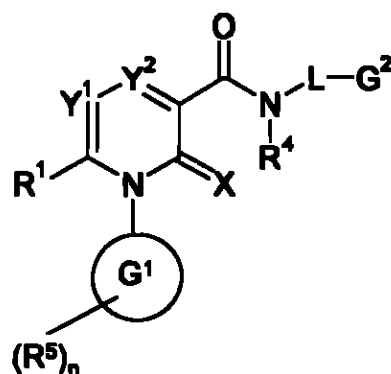
380 nm, Emisión 460 nm. Se determinaron los valores de IC<sub>50</sub> usando ajusta de curva Xlfit usando el modelo 205.

Cuando se probaron en la selección anterior, los compuestos de prueba de los Ejemplos produjeron valores IC<sub>50</sub> para la inhibición de la actividad de la elastasa enutrófila de menos de 30  $\mu$ M, indicando que se espera que los compuestos de la invención posean propiedades terapéuticas útiles. Los resultados del espécimen se muestran de la siguiente tabla:

| Compuesto                                                                                                              | Inhibición de la Elastasa Neutrófila Humana<br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 1-(3-Bromofenil)-N-(4-metoxibencil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida                                     | 353                                                                  |
| 6-Metil-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida             | 318                                                                  |
| N-(2,3-Dimetoxibencil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida                      | 701                                                                  |
| N-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)-2,4-dioxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida | 2025                                                                 |

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de formula (I)



(I)

en donde

**X** representa O o S;

**Y<sup>1</sup>** representa N o CR<sup>2</sup>; y cuando R<sup>1</sup> representa OH, Y<sup>1</sup> también puede, en la forma tautomérica, representar NR<sup>6</sup>;

**Y<sup>2</sup>** representa CR<sup>3</sup>; y cuando Y<sup>1</sup> representa CR<sup>2</sup>, entonces Y<sup>2</sup> también puede representar N;

**R<sup>1</sup>** representa H o alquilo C1 a 6; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, CHO, OR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>10</sup> y SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>;

y, cuando Y<sup>1</sup> representa N, R<sup>1</sup> puede también representar OH;

**R<sup>7</sup>** representa H, alquilo C1 a 6 o fenilo; estando dicho fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente por halógeno, alquilo C1 a 6 y alcoxi C1 a 6;

**R<sup>2</sup>** representa H, halógeno o alquilo C1 a 6;

**R<sup>3</sup>** representa H o F;

**G<sup>1</sup>** representa fenilo o un anillo heteroaromático de cinco- o seis- miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; o **G<sup>1</sup>** representa un anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado de cinco- o seis- miembros; o **G<sup>1</sup>** representa un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de cinco- o seis- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de O, S y NR<sup>13</sup>, en donde R<sup>13</sup> representa H o alquilo C1 a 6;

**R<sup>5</sup>** representa H, halógeno, alquilo C1 a 6, CN, alcoxi C1 a 6, NO<sub>2</sub>, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, alquilo C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F o alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F;

**R<sup>14</sup>** y **R<sup>15</sup>** representan independientemente H o alquilo C1 a 3; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más átomos de F;

**n** representa un entero 1, 2, o 3, y cuando **n** representa 2 o 3, cada grupo **R<sup>5</sup>** es seleccionado independientemente;

**R<sup>4</sup>** y **R<sup>6</sup>** representan independientemente H o alquilo C1 a 6; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente por OH y alcoxi C1 a 6;

o **R<sup>4</sup>** y **L** están unidos juntos de forma que el grupo **—NR<sup>4</sup>L** representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR<sup>16</sup>;

**L** representa un enlace, O, NR<sup>20</sup> o alquilo C1 a 6; dicho alquilo que incorpora opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S y NR<sup>16</sup>; y dicho alquilo estando opcionalmente sustituido adicionalmente por OH u OMe;

**G<sup>2</sup>** representa un sistema de anillo monocíclico seleccionado de:

- i) fenilo o fenoxi;
- ii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o

218

- iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, S(O)<sub>p</sub> y NR<sup>17</sup>, y que incorpora opcionalmente además un grupo carbonilo; o

**G<sup>2</sup>** representa un sistema de anillo bicíclico en el cual cada uno de los dos anillos es seleccionado independientemente de:

- i) fenilo;
- ii) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N,
- iii) un cicloalquilo C3 a 6 saturado o parcialmente insaturado, o
- iv) un anillo heterocíclico C4 a 7 saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O, S(O)<sub>p</sub> y NR<sup>17</sup>, y que incorpora opcionalmente además un grupo carbonilo;

y los dos anillos están ya sea fusionados juntos, o están enlazados directamente juntos o están separados por un grupo enlazante seleccionado de O, S(O)<sub>q</sub> o CH<sub>2</sub>;

estando dicho sistema de anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido adicionalmente por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de CN, OH, alquilo C1 a 6, alcoxi C1 a 6, halógeno, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, NO<sub>2</sub>, OSO<sub>2</sub>R<sup>38</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, C(S)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, SC(=NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>31</sup>C(=NH)NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>s</sub>R<sup>25</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>, alcoxi C1 a 3 sustituido por uno o más átomos de F y alquilo C1 a 3 sustituido por SO<sub>2</sub>R<sup>39</sup>, o por uno o más átomos de F; o

cuando L no representa un enlace, **G<sup>2</sup>** puede también representar H;

**m, p, q, s y t** representan independientemente un entero 0, 1 o 2;

**R<sup>8</sup>** y **R<sup>9</sup>** representan independientemente H, alquilo C1 a 6, formilo o alcanilo C2 a 6; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente por fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C1 a 6, alcoxi C1 a 6 o SO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>;

22

o el grupo  $\text{NR}^6\text{R}^9$  junto representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y  $\text{NR}^{28}$ ;

$\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{19}$  representan independientemente H, alquilo C1 a 6, formilo, alcanilo C2 a 6;  $\text{S(O)}\text{R}^{32}$  o  $\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ ; estando dicho alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente por halógeno, CN, alcoxi C1 a 4 o  $\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$ ;

$\text{R}^{25}$  representa H, alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6; estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN,  $\text{CONR}^{35}\text{R}^{36}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{37}$ ,  $\text{OCOR}^{40}$ , cicloalquilo C3 a 6, un anillo heterocíclico saturado de C4 a 7 que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de O,  $\text{S(O)}_p$  y  $\text{NR}^{43}$  y fenilo, o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CN, alquilo C1 a 4, alcoxi C1 a 4, OH,  $\text{CONR}^{44}\text{R}^{45}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{46}$ ,  $\text{S(O)}_q\text{R}^{47}$  y  $\text{NHCOCH}_3$ ;

$\text{R}^{26}$  y  $\text{R}^{27}$  representan independientemente H, alquilo C1 a 6, formilo o alcanilo C2 a 6;

$\text{R}^{32}$  representa H, alquilo C1 a 6 o cicloalquilo C3 a 6;

$\text{R}^{38}$  representa H, alquilo C1 a 6 o fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido adicionalmente por halógeno, alquilo C1 a 6 o alcoxi C1 a 6;

$\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^{28}$ ,  $\text{R}^{29}$ ,  $\text{R}^{30}$ ,  $\text{R}^{31}$ ,  $\text{R}^{33}$ ,  $\text{R}^{34}$ ,  $\text{R}^{35}$ ,  $\text{R}^{36}$ ,  $\text{R}^{37}$ ,  $\text{R}^{38}$ ,  $\text{R}^{40}$ ,  $\text{R}^{41}$ ,  $\text{R}^{42}$ ,  $\text{R}^{43}$ ,  $\text{R}^{44}$ ,  $\text{R}^{45}$ ,  $\text{R}^{46}$  y  $\text{R}^{47}$  representan independientemente H o alquilo C1 a 6;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos, con la condición de que los siguientes compuestos no son reivindicados:

N-bencil-5,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;

N-(2-fenetil)-5,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida;  
N-(2-hidroxietyl)-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;  
N-[2-(dimetilamino)etyl]-2,4-dioxo-3-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxamida;  
ácido 4-[2-[[[1,2-dihidro-1-(4-metilciclohexil)-2-oxo-3-piridinil]carbonil]amino]etyl]-benzóico; y  
ácido 4-[2-[[[1-ciclohexil-1,2-dihidro-2-oxo-3-piridinil]carbonil]amino]etyl]-benzóico.

2. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde X representa O.
3. Un compuesto según la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, en donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno H.
4. Un compuesto de formula (I), según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde G<sup>1</sup> representa fenilo o piridilo.
5. Un compuesto de formula (I), según la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso como un medicamento.
6. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Un método para el tratamiento, o reducción del riesgo de una enfermedad o condición humana, en la cual la inhibición de la actividad de elastasa neutrófila es benéfica, que comprende administrar a una persona que sufre o es susceptible de dicha enfermedad o condición, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) como se definió en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
8. El uso de un compuesto de formula (I) como se definió en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de

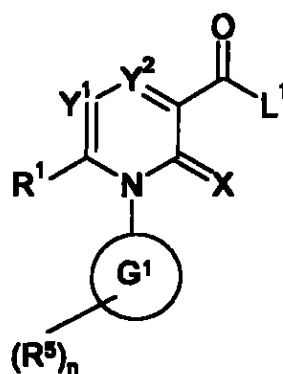
227

enfermedades o condiciones humanas en las cuales la inhibición de la actividad de la elastasa neutrófila es benéfica.

9. El uso de un compuesto de formula (I) como se definió en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones inflamatorias.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I), como se definió en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, e isómeros ópticos, racematos y tautómeros de este, y sales farmacéuticamente aceptables de este, que comprende:

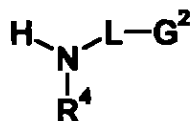
la reacción de un compuesto de formula (II)



(II)

En donde R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, X, G<sup>1</sup> y n son como se definieron en la Reivindicación 1, y L<sup>1</sup> representa un grupo saliente.

con una amina de formula (III) o una sal de esta



(III)

en donde R<sup>4</sup>, G<sup>2</sup> y L son como se definieron en la Reivindicación 1,

225

222

y cuando se desee o necesite, convertir el compuesto resultante de fórmula (I), u otra sal de este, en una sal farmacéuticamente aceptable de este; o convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); y cuando se desea, convertir el compuesto resultante de fórmula (I) en un isómero óptico de este.

222

**APOSTILLE**

**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

**1. Pais: Suecia**

**El presente documento oficial**

**2. ha sido firmado por .....Anne-Marie Bonde.....**

**3. en su calidad de .....Notario Publico.....**

**4. y lleva el timbre/sello de .....Notario Publico.....**

.....

**Lo cual certifica**

**5. en Estocolmo**

**6. el...1.4.2005.....**

**7. por Nils Ugglä**

**Notario Publico**

**8. N° 271**

**9. Timbre/Sello:**

**10. Firma:**



## ASSIGNMENT

The undersigned,

Håkan BLADH  
Tomas KLINGSTEDT  
Joakim LARSSON  
Karolina LAWITZ  
Matti LEPISTÖ  
Hans LÖNN  
Grigorios NIKITIDIS

domiciled in

AstraZeneca R&D Lund, S-221 87 Lund, Sweden  
(same address for all inventors)

hereby state under oath to be the sole and true inventor  
of

2-PYRIDONE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF NEUTROPHILE ELASTASE

We state as well that we assign, without reservations or  
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of  
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above  
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its  
name, for the corresponding patent in the Republic of  
Colombia.

Håkan BLADH

Joakim LARSSON

Matti LEPISTÖ

Grigorios NIKITIDIS

## TRASPASO

A bajo firmado

Håkan BLADH  
Tomas KLINGSTEDT  
Joakim LARSSON  
Karolina LAWITZ  
Matti LEPISTÖ  
Hans LÖNN  
Grigorios NIKITIDIS

domiciliado en

AstraZeneca R&D Lund, S-221 87 Lund, Suecia  
(la misma dirección para todos los inventores)

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor  
de Derivados de 2-piridona como inhibidores de  
de Elastasa Neutrofila

2-PYRIDONE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF NEUTROPHILE ELASTASE

Declaramos asimismo que cedamos y  
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la  
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de  
Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la  
citada sociedad queda facultada para solicitar en su  
nombre la patente correspondiente en la República de  
Colombia.

Tomas KLINGSTEDT

Karolina LAWITZ

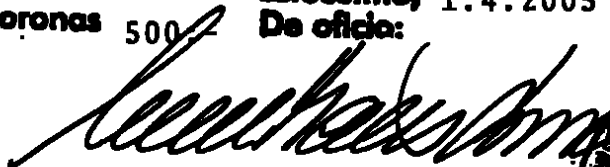
Hans LÖNN



La infrascrita Anna-Marie Bondo, Notario Público  
de Estocolmo, Suecia, certifica que

Håkan Bladh, Tomas Klingstedt,  
Joakim Larsson, Karolina Lawitz,  
Matti Lepistö, Hans Lönn. y Grigorios Nikitidis

han otorgado y firmado el documento que antecede  
Derechos Estocolmo, 1.4.2005  
Coronas 500 De oficio:



229  
225



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

**PATENTE DE INVENCION**      ☒ [ x ]

**MODELO DE UTILIDAD**      ☐ [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [X] 29
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X] 2

**COMPLETA** ☒ [ X ]

**INCOMPLETA** ☐ [ ]

**DISEÑO INDUSTRIAL**      ☐ [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ [ ]
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ [ ]

**COMPLETA** ☐ [ ]

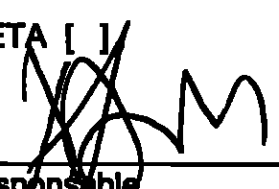
**INCOMPLETA** ☐ [ ]

**ESQUEMA DE TRAZADO**      ☐ [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ [ ]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ [ ]

**COMPLETA** ☐ [ ]

**INCOMPLETA** ☐ [ ]

  
\_\_\_\_\_  
**Firma Responsable**

**Fecha**      **Fecha (UTC):** 2025-05-15 17:25:41  
**Tramite** : 011 PCT-PATENT 379 FASE PCT AL DEPARTAMENTO DE INTELIGENCIA TECNOLÓGICA  
**Dependencia:** 2020 DIVISION DE NUEVAS CREATIVIDADES

**Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10**  
**Conmutador:** 3 82 08 40  
**Fax:** 350 52 20  
**E-mail:** [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
**Bogotá, D.C., Colombia**

225



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

Folio 230

2020  
Bogotá DC

Doctor(a)  
ALICIA LLOREDA RICAURTE  
Representante y/o Apoderado(a)  
ASTRAZENECA AB

|             |                                   |                   |
|-------------|-----------------------------------|-------------------|
| REFERENCIA: | Radicación No.                    | 05 – 44568        |
|             | Solicitud Internacional           | PCT/SE2003/001739 |
|             | Fecha límite inicio fase Nacional | 12 – 06 - 2005    |
|             | Trámite                           | 011               |
|             | Evento                            | 379               |
|             | Actuación                         | 416               |
|             | Oficio No.                        | 424               |
|             | Folios                            | 001               |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC

22 JUN. 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10  
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220  
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69  
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165  
Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
Bogotá D.C. - Colombia