

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 779**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

C07D 471/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2009 E 09743278 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2285375**

54 Título: **Compuestos de espiroazaindol como inhibidores de HIF propilhidroxilasa**

30 Prioridad:

08.05.2008 US 126895

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

12.07.2013

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907 , US**

72 Inventor/es:

**FLETCHER, JOAN, M.;
HALE, JEFFREY, J.;
MIAO, SHOUWU y
VACHAL, PETR**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 412 779 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de espirozaindol como inhibidores de HIF proilhidroxilasa

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 El insuficiente aporte de oxígeno a las células o tejidos está asociado con anemia, que se define como una deficiencia en la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, e isquemia, en la que se provocan restricciones en el riego sanguíneo por una constricción o un bloqueo de los vasos sanguíneos. La anemia puede estar causada por la pérdida de glóbulos rojos (hemorragia), destrucción excesiva de glóbulos rojos (hemólisis) o deficiencias en la eritropoyesis (producción de glóbulos rojos a partir de precursores encontrados en la médula ósea). Los síntomas de anemia pueden incluir debilidad, mareo, fatiga, palidez, deterioro de la función cognitiva y una reducción general en la calidad de vida. La anemia crónica y/o severa puede conducir a la exacerbación de la isquemia de miocardio, cerebral o periférica y a insuficiencia cardíaca. La isquemia se define como una escasez absoluta o relativa de oxígeno que llega a un tejido u órgano y puede originarse por trastornos tales como aterosclerosis, diabetes, tromboembolia, hipotensión y similares. El corazón, el cerebro y el riñón son especialmente sensibles al estrés isquémico provocado por un reducido riego sanguíneo.

15 El tratamiento farmacológico primario para la anemia es la administración de alguna variante de eritropoyetina humana recombinante (EPO). Para anemias asociadas a enfermedad renal, anemia inducida por quimioterapia, anemia producida por tratamiento contra el VIH o anemia debida a pérdida de peso, la EPO recombinante se administra para potenciar el suministro de la hormona, corregir la escasez de glóbulos rojos y aumentar la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre. El tratamiento sustitutivo con EPO no siempre es suficiente para estimular una óptima eritropoyesis (por ejemplo, en pacientes con deficiencias en el procesado del hierro) y tiene riesgos asociados.

20 El factor inducible por hipoxia (HIF) se ha identificado como un regulador primario de la respuesta celular a un bajo contenido en oxígeno. El HIF es un factor de transcripción génico heterodimérico que consiste en una α -subunidad muy regulada (HIF- α) y una β -subunidad expresada constitutivamente (HIF- β , también conocido como ARNT, o transportador nuclear del receptor de aril hidrocarburos). Se ha informado que genes dianas del HIF están asociados con diversos aspectos de la eritropoyesis (por ejemplo, eritropoyetina (EPO) y receptor de EPO), glucólisis y angiogénesis (por ejemplo, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)). Los genes de proteínas implicadas en la absorción, transporte y uso del hierro, así como la síntesis de hemo también son dianas del HIF.

30 Bajo una oxigenación normal, el HIF- α es un sustrato en una reacción con oxígeno molecular, que está catalizada por una familia de enzimas dioxigenasa dependientes de hierro(II), de 2-cetoglutarato y de ascorbato denominadas PHD-1 (EGLN2, u homólogo 2 de "*egg laying abnormal 9*", PHD2 (EGLN1) y PHD3 (EGLN3). Los residuos prolina de HIF- α están hidroxilados (por ejemplo, Pro-402 y Pro-564 de HIF-1 α) y el producto resultante es una diana de la proteína supresora de tumores von-Hippel Lindau, un componente de un complejo multiproteína de la ligasa E3 de ubiquitina implicado en la ubiquitinación de proteínas. En condiciones de baja oxigenación, la reacción de hidroxilación de HIF- α es menos eficiente y el HIF- α está disponible para dimerizarse con HIF- β . Los dímeros de HIF se desplazan al núcleo celular en el que se unen al elemento potenciador sensible a la hipoxia de los genes diana del HIF.

40 Se sabe que los niveles celulares de HIF aumentan en condiciones de hipoxia y después de exposición a agentes que simulan hipoxia. Estos últimos incluyen, aunque no quedan limitados a, iones metálicos específicos (por ejemplo, cobalto, níquel, manganeso), quelatantes de hierro (por ejemplo, desferrioxamina) y análogos de 2-cetoglutarato (por ejemplo, N-oxalil glicina). Los compuestos de la presente invención inhiben las HIF proil hidroxilasas (PHD-1, PHD-2, PHD-3) y también pueden servir para modular los niveles de HIF. Estos compuestos tienen, por tanto, utilidad para el tratamiento y/o prevención de trastornos o estados patológicos en los que se desee la modulación de HIF, tales como anemia o isquemia. Como alternativa a la terapia con eritropoyetina recombinante, los compuestos de la presente invención proporcionan un procedimiento más sencillo y más amplio para el tratamiento de la anemia.

45 El documento WO-A-08144266 (Merck & Co., Inc.) divulga derivados de espiroindolona como inhibidores de HIF proil hidroxilasa.

El documento US-A-20070299.086 (The Procter & Gamble Company) divulga amidas sustituidas con arilo o heteroarilo como inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa.

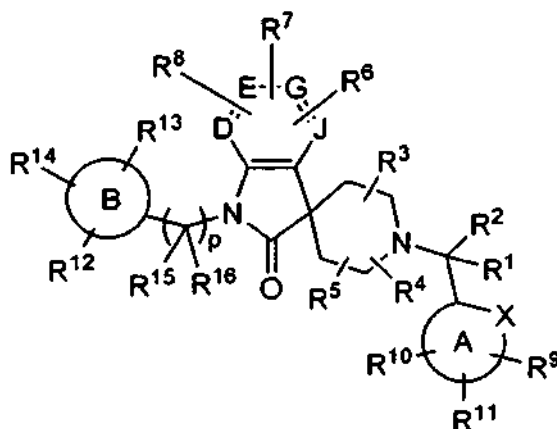
El documento US-A-20080004309 (FibroGen, Inc.) divulga derivados de pirrolopiridina y tifenopiridina como inhibidores de HIF.

50 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben HIF proil hidroxilasa, a su uso para potenciar la producción endógena de eritropoyetina y para el tratamiento de estados patológicos asociados con producción endógena reducida de eritropoyetina tales como anemia y estados patológicos similares, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y un vehículo farmacéutico.

55 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

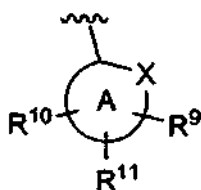
La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:



I

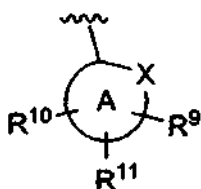
en la que

- 5 **A** es un heterociclo que tiene al menos un heteroátomo, **X**, o es hidrógeno;
X se selecciona de N, O y S;
B es un carbociclo o un heterociclo;
al menos uno de **D**, **E**, **G**, y **J**, es nitrógeno;
p es 0 o 1;
- 10 **R**¹, **R**², **R**¹⁵ y **R**¹⁶ se seleccionan de forma independiente de i) hidrógeno; ii) alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido con un hidroxilo, -SH, -NH₂ o -CO₂H; iii) trifluorometilo; iv) 2,2,2-trifluoroetilo; y v) -CO₂H;
- 15 **R**³, **R**⁴ y **R**⁵ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, F, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₀-C₆)₂NC(O)-, -(alquil C₀-C₆)C(O)NH(alquil C₀-C₆), -(alquil C₀-C₆)C(O)O(alquilo C₀-C₆), -(alquil C₀-C₆)arilo, -(alquil C₀-C₆)C(O)arilo, -(alquil C₀-C₆)C(O)heteroarilo y -(alquil C₀-C₆)heteroarilo, donde cada uno de arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆) y ciano;
- R**³ y **R**⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman juntos un grupo oxo o completan un anillo cicloalquilo C₃-C₆, o
R³ y **R**⁴ unidos a un átomo de carbono adyacente completan juntos un anillo cicloalquilo C₃-C₆, o
R³ y **R**⁴ unidos a átomos de carbono no adyacentes representan alquilenos C₁-C₂;
- 20 **R**⁶, **R**⁷, **R**⁸, **R**⁹, **R**¹⁰, **R**¹¹, **R**¹², **R**¹³ y **R**¹⁴ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno a cinco flúor, NH₂, N(alquilo C₁-C₆)₂, NO₂, CN, N₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco flúor, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquilo C₂-C₆, -O-arilo, aril-S(O)₀₋₂, (alquil C₀-C₆)S(O)₀₋₂(alquilenos C₀-C₆)-, (alquil C₀-C₆)C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, (alquil C₀-C₆)C(O)-, (alquil C₀-C₆)OC(O)(alquilenos C₀-C₆)-, (alquil C₀-C₆)O(alquilenos C₁-C₆)-, (alquil C₀-C₆)C(O)₁₋₂(alquilenos C₀-C₆)-, (alquil C₀-C₆)₂NC(O)-, (alquil C₀-C₆)OC(O)NH-, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, donde cada uno de arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos, **R**¹⁷, **R**¹⁸ y **R**¹⁹, seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆) y ciano; donde dos cualesquiera de **R**¹², **R**¹³, **R**¹⁴, **R**¹⁷, **R**¹⁸ y **R**¹⁹ junto con los átomos del sistema de anillo, **B**, forman un anillo de 5 a 8 miembros.
- 30 En un subgrupo de fórmula I, son compuestos en los que **A** es un anillo heteroaromático de 5 miembros en el que **X** es nitrógeno, y el anillo tiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S. En una realización en este subgrupo, **A** es imidazol-2-ilo. En una segunda realización **A** es 2-pirrolilo.
- En un segundo subgrupo de fórmula I, son compuestos en los que **A** es un anillo heteroaromático de 6 miembros en el que **X** es nitrógeno, y el anillo tiene opcionalmente uno heteroátomo adicional. En una realización en este subgrupo **A** es 2-piridilo.
- 35 En un tercer subgrupo de fórmula I, son compuestos en los que el grupo



- se selecciona de hidrógeno, 1-metil-2-imidazolilo, 3-metil-2-piridilo, 3-ciclopropil-2-piridilo, 1-(2-piridilmetil)-2-pirrolilo, 1-(metoxicarbonilmetil)-2-imidazolilo, 1-(carboximetil)-2-imidazolilo, 3,5-dimetil-2-piridilo, 1-bencil-2-imidazolilo, 3-trifluorometil-2-piridilo, 3-(metoxicarbonil)-metil-2-piridilo, 1-(aminocarbonilmetil)-2-imidazolilo, 1-(aminocarbonilmetil)-2-piridinilo, 3-carboxi-2-piridilo, 1-(aminocarbonil)-2-piridinilo, 1-(aminocarbonil)-2-imidazolil-imidazolilo, carboxilo y 1-(carboxietil)-1-imidazolilo.

En una variante del tercer subgrupo de fórmula I, son compuestos en los que el grupo



se selecciona de 3-metil-2-piridilo, $-\text{CO}_2\text{H}$.

- 10 En un cuarto subgrupo de fórmula I, son compuestos en los que B es arilo. En una realización, B es fenilo. En otra realización, B es naftilo. Aun en otra realización, B es bifenilo.

En un quinto subgrupo de fórmula I, son compuestos en los que B es un heterociclo bicíclico de 7 a 12 miembros. En una realización, B es un sistema de anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 12 miembros; en un subgrupo, B es un sistema de anillo heteroaromático bicíclico condensado de 8 a 12 miembros y en otro subgrupo, B es un sistema de anillo heteroaromático bicíclico de 10 a 12 miembros en el que cada anillo está unido al otro por medio de un enlace. En otra realización, B es un heterociclo insaturado bicíclico de 7 a 12 miembros.

- 20 En un sexto subgrupo de fórmula I, son compuestos en los que B se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-bifenilo, 3-bifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3-quinolinilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo, 6-isoquinolinilo, 7-isoquinolinilo, 7-quinoxalinilo, 6-quinazolinilo, 7-cinolinilo, 5-indolilo, pirazolo[3,4-b]pirid-5-ilo, 1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzoxazinilo, 4-(1-pirrolil)fenilo, 4-(3-piridil)fenilo, 6-(1-pirrolil)-3-piridilo, piridilo, cromonilo, tiazolilo, tienilo, 4-(2-tienil)-fenilo, fluorenilo, (9-oxo)-2-fluorenilo, 2-fenil-4-(1,3-tiazolilo) y 2-fenil-5-(1,3-tiazolilo).

En un séptimo subgrupo de fórmula I, son compuestos en los que B es bifenilo.

En una realización de la invención, R^6 , R^7 , R^8 se eligen cada uno de forma independiente de hidrógeno, halo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno a cinco flúor, $-\text{CO}_2\text{H}$ y $-\text{CN}$.

- 25 En otra realización de la invención, R^3 , R^4 , R^5 se eligen cada uno de forma independiente de hidrógeno, carboxilo, ácido acético, $-\text{C}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$, piridinil carbonilo-, $-\text{C}(\text{OH})\text{piridinilo}$, $-\text{C}(\text{OH})\text{CO}_2\text{-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{OH})\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{OH})\text{CONHC}(\text{CH}_3)_2$ y $-\text{C}(\text{OH})\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$. En una variante de esta realización, R^3 , R^4 , R^5 se eligen cada uno de forma independiente de hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, $-\text{CN}$ y NH_2 .

En un octavo subgrupo de fórmula I, son compuestos en los que p es 0.

- 30 En un noveno subgrupo de fórmula I, son compuestos en los que A y R^1 son ambos hidrógeno, y R^2 es $-\text{CO}_2\text{H}$.

En una realización de la invención, D es nitrógeno.

En otra realización de la invención, E es nitrógeno.

En otra realización más de la invención, G es nitrógeno.

Aun en otra realización de la invención, J es nitrógeno.

- 35 Ejemplos no limitantes de los compuestos de la presente invención incluyen:

1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona;

1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]espiro[piperidin-4,3'-pirrolo(2,3-*b*)piridin]-2'(1'*H*)-ona;

1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-6'-carbonitrilo;

1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5'-carbonitrilo;

5 ácido 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5'-carboxílico;

ácido 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-6'-carboxílico;

ácido (1'-bifenil-4-il-5'-bromo-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-1-il)acético;

ácido (1'-bifenil-4-il-5'-ciano-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-1-il)acético;

10 ácido (1'-bifenil-4-il-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-1-il)acético;

ácido 1'-bifenil-4-il-1-(carboximetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5'-carboxílico y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos.

15 Tal como se usa en el presente documento, a no ser que se indique de otro modo, "alquilo" incluye grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número especificado de átomos de carbono; por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C_{1-C₆}") incluye todos los isómeros hexilalquilo y pentilalquilo, así como también *n*-, iso-, sec- y *t*-butilo, *n*- y isopropilo, etilo y metilo. "Alquilenos" se refiere a grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal, incluyendo todos los isómeros, que tienen el número de átomos de carbono especificado, y que tienen dos uniones de cadena en el extremo terminal; por ejemplo, el término "A-alquilenos C₄-B" representa, por ejemplo, A-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-B, A-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-B, A-CH₂-CH(CH₂CH₃)-B, A-CH₂-C(CH₃)(CH₃)-B, y similares. "Alcoxi" representa un grupo alquilo lineal o ramificado del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente oxígeno; por ejemplo "alcoxi C_{1-C₆}" incluye -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O(CH₂)₅CH₃, y similares.

25 A no ser que se indique de forma específica de otro modo únicamente como "no sustituido" o únicamente como "sustituido", los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes en cada átomo de carbono, con halo, alquilo C₁-C₂₀, CF₃, NH₂, N(alquilo C₁-C₆)₂, NO₂, oxo, CN, N₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, (alquilo C₀-C₆)S(O)₀₋₂-, (alquil C₀-C₆)S(O)₀₋₂(alquilo C₀-C₆)-, (alquil C₀-C₆)C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, -O(alquil C₁-C₆)CF₃, (alquil C₀-C₆)C(O)-, (alquil C₀-C₆)OC(O)-, (alquil C₀-C₆)O(alquilo C₁-C₆)-, (alquil C₀-C₆)C(O)₁₋₂(alquilo C₀-C₆)-, (alquil C₀-C₆)OC(O)NH-, -NH(alquil C₁-C₆)NHC(O)NH(alquilo C₁-C₆), NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆)NHSO₂(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)NHSO₂(alquilo C₁-C₆), arilo, aralquilo, heterociclo, heterociclilalquilo, halo-arilo, halo-aralquilo, halo-heterociclo, halo-heterociclilalquilo, ciano-arilo, ciano-aralquilo, ciano-heterociclo y ciano-heterociclilalquilo.

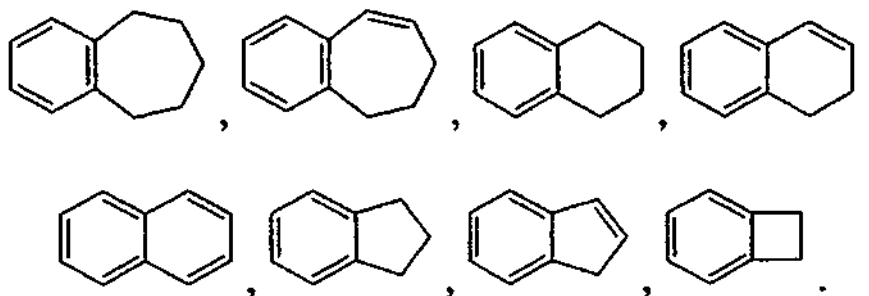
35 El término "alqueno" significa una cadena carbonada lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono con al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de alqueno incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,4-hexadienilo y similares.

El término "alquino" significa una cadena carbonada lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono con al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de alqueno incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos etinilo, propargilo, 1-propinilo, 2-butinilo y similares.

40 El término "carbociclo" (y variaciones del mismo tales como "carbocíclico" o "carbociclilo"), tal como se usa en el presente documento, a no ser que se indique de otro modo, se refiere a (i) un anillo saturado o insaturado monocíclico de C₃ a C₈ o (ii) un sistema de anillo saturado o insaturado bicíclico de C₇ a C₁₂. Cada anillo en (ii), bien está unido a través de un enlace al, o condensado (incluyendo espirocondensado) con el, otro anillo, y cada anillo es saturado o insaturado. El carbociclo puede estar unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono que dé como resultado un compuesto estable.

45 Los carbocíclicos saturados forman un subgrupo de carbociclos en los que todo el sistema de anillo (mono- o policíclico) es saturado. También se hace referencia a anillos carbocíclicos monocíclicos saturados como anillos cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo y similares. Los carbociclos bicíclicos condensados son también un subgrupo de los carbociclos en los que un sistema de anillo bicíclico C₇ a C₁₀ en el que cada anillo es saturado o no saturado y dos átomos de carbono adyacentes (o en el caso de espirocondensado, un átomo de carbono) son compartidos por cada uno de los anillos en el sistema de anillo. Un carbociclo bicíclico saturado es aquel en el que ambos anillos son saturados. Un carbociclo bicíclico no saturado es aquel en el que un anillo no es saturado y el otro es saturado o no saturado. A no ser que se indique de otro modo, carbociclo no está sustituido o está sustituido con alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, arilo, halógeno, NH₂ o OH. Un subgrupo de carbociclos no saturados bicíclicos condensados son los carbociclos bicíclicos en los que un anillo es un anillo benceno y el otro anillo es

saturado o no saturado, con unión a través de un átomo de carbono que da lugar a un compuesto estable. Ejemplos representativos de este subgrupo incluyen los siguientes:



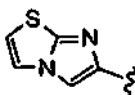
5 Carbociclos aromáticos forman otro subgrupo de carbociclos. El término “arilo” se refiere a sistemas de anillo mono- y policarboxílicos en los que los anillos carbocíclicos individuales en los sistemas polianulares están condensados o unidos entre sí a través de un enlace sencillo. Grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo y bifenilo.

El término “cicloalquilo” significa un anillo cíclico de un alcano que tiene los átomos de carbono de anillo totales especificados; por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

10 El término “heterociclo” (y variaciones del mismo tales como “heterocíclico” o “heterociclilo”) se refieren de forma general a (i) un anillo monocíclico saturado o insaturado estable de 4 a 8 miembros, o (ii) un sistema de anillo bicíclico estable de 7 a 12 miembros, en los que cada anillo en (ii) está unido a través de un enlace al, o condensado (incluyendo espirocondensado) con, el otro anillo, y cada anillo es saturado o insaturado, y el anillo monocíclico o sistema de anillo bicíclico contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 6 heteroátomos, o de 1 a 4 heteroátomos) seleccionados de N, O y S y el resto de átomos de carbono (el anillo monocíclico contiene de forma típica al menos un átomo de carbono y los sistemas de anillo contienen de forma típica al menos dos átomos de carbono); y en el que uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno y azufre está opcionalmente cuaternizado. A no ser que se indique de otro modo, el anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, con la condición de que la unión dé lugar a la creación de una estructura estable. A no ser que se indique de otro modo, cuando el anillo heterocíclico tiene sustituyentes, se sobreentiende que los sustituyentes pueden estar unidos a cualquier átomo en el anillo, ya sea un heteroátomo o un átomo de carbono, con la condición de que se origine una estructura química estable.

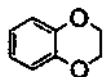
25 Los heterocíclicos saturados forman un subgrupo de los heterociclos; es decir, el término “heterocíclico saturado” se refiere de forma general a un heterociclo tal como se ha definido antes en el que todo el sistema de anillo (ya sea mono- o policíclico) es saturado. El término “anillo heterocíclico saturado” se refiere a un anillo monocíclico saturado de 4 a 8 miembros o un sistema de anillo bicíclico estable de 7 a 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S. Ejemplos representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-tioxanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo), tetrahidrotienilo y tetrahidrotiopianilo.

35 Los heteroaromáticos forman otro subgrupo de los heterociclos; es decir, el término “heteroaromático” (de forma alternativa “heteroarilo”) se refiere de forma general a un heterociclo como se ha descrito antes en el que todo el sistema de anillo (ya sea mono- o policíclico) es un sistema de anillo aromático. El término “anillo heteroaromático” se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo aromático bicíclico de 7 a 12 miembros, y que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S. En el caso de anillos heteroarilo sustituidos que contengan al menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, piridina), tales sustituciones pueden ser las que den como resultado la formación de N-óxido. Ejemplos representativos de anillos heteroaromáticos monocíclicos incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo (o tiofenilo), tiazolilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Ejemplos de anillos heteroaromáticos bicíclicos incluyen benzotriazolilo, indolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, isoindolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, pirazolo[3,4-b]piridina, imidazo[2,1-b](1,3)tiazol, (es decir,



), 6-(1-pirrolil)-3-piridilo, 4-(1-pirrolil)fenilo, 4-(pirid-3-il)fenilo y 4-(pirid-4-il)fenilo.

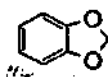
Otro subgrupo de heterociclos son los heterociclos insaturados en los que uno o ambos anillos son insaturados (con la condición de que el sistema de anillo completo es no aromático). Ejemplos representativos de heterociclos insaturados incluyen dihidrofurano, dihidrotieno, dihidropirano, dihidroimidazol, indol, isoindol, cromano, isocromano, tetrahydroquinolin, tetrahydroisoquinolin, tetrahydro-naftiridin, 2,3-dihydrobenzofuran, 1,4-benzoxazin, 1,3-benzoxazolin, 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxin (es decir,



), y benzo-1,3-dioxol (es decir,



). En determinados contextos en el presente documento,



10

se hace referencia de forma alternativa a un fenilo que tiene como sustituyente un metilenodioxo unido a dos átomos de carbono adyacentes. También se incluyen grupos tales como cromona y cumarina.

A no ser que se indique de otro modo de forma específica solamente como no sustituido o solamente como sustituido los grupos cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilo, arilo (incluyendo fenilo) y heteroarilo son no sustituidos o sustituidos (también denominados como “opcionalmente sustituido”). A no ser que se proporcionen de forma específica los sustituyentes, los sustituyentes para cicloalquilo, cicloalqueno, arilo (incluyendo fenilo, y como un sustituyente aislado o como parte de un sustituyente tal como arilo y aralquilo), heteroarilo (como un sustituyente aislado o como parte de un sustituyente tal como en heteroarilo y heteroaralquilo) sustituidos u opcionalmente sustituido con uno a cinco flúor, NH₂, N(alquilo C₁-C₆)₂, NO₂, oxo, CN, N₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco flúor, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, (alquil C₀-C₆)S(O)₀₋₂, aril-S(O)₀₋₂, (alquil C₀-C₆)S(O)₀₋₂(alqueno C₀-C₆), (alquil C₀-C₆)C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, (alquil C₀-C₆)C(O)-, (alquil C₀-C₆)OC(O)-, (alquil C₀-C₆)O(alqueno C₁-C₆), (alquil C₀-C₆)C(O)₁₋₂(alqueno C₀-C₆), (alquil C₀-C₆)₂NC(O)-, (alquil C₀-C₆)OC(O)NH-, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halo-arilo, halo-aralquilo, halo-heteroarilo, halo-heteroaralquilo, ciano-arilo, ciano-aralquilo, ciano-heteroarilo y ciano-heteroaralquilo.

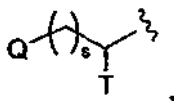
25

El término “halógeno” (o “halo”) se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (de forma alternativa referidos como fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I)).

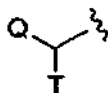
El término “haloalquilo” significa alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono en el que de uno a todos los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de halógeno.

30 Los términos “aralquilo” y “heteroaralquilo” se refieren a un arilo/heteroarilo unido al resto de la molécula a través de un alqueno C₁ a C₄.

35 El término “C₀” tal como se emplea en expresiones tales como “alqueno C₀₋₆” significa un enlace covalente directo; o cuando se emplea en expresiones tales como “alquilo C₀₋₆” significa hidrógeno. De igual forma, cuando un número entero que define la presencia de un determinado número de átomos en un grupo es igual a cero, esto significa que los átomos adyacentes al mismo están conectados directamente por un enlace; por ejemplo, en la estructura



en la que s es un número entero igual a cero, 1 o 2, la estructura es

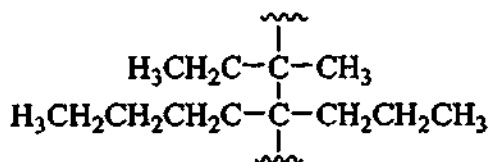


cuando s es cero; o significa que el átomo indicado no está presente; por ejemplo -S(O)₀- significa -S-.

A no ser que se afirme de forma expresa lo contrario, un anillo "insaturado" es un anillo parcial o totalmente insaturado. Por ejemplo, un "carbociclo C₆ monocíclico insaturado" se refiere a ciclohexeno, ciclohexadieno y benceno.

- 5 A no ser que se afirme de forma expresa lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un heterociclo descrito por contener de "1 a 4 heteroátomos" significa que el heterociclo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos.

- 10 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula que represente y describa compuestos de la invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una del resto de apariciones. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si tales combinaciones dan lugar a compuestos estables. Para las definiciones de variables que contienen términos que tienen términos repetidos, por ejemplo, (CRⁱR^j)_r, donde r es el número entero 2, Rⁱ es una variable definida, y R^j es una variable definida, el valor de Rⁱ puede diferir en cada caso en el que ésta aparezca, y el valor de R^j puede diferir en cada caso en el que ésta aparezca. Por ejemplo, si Rⁱ y R^j se seleccionan de forma independiente del grupo que
15 consiste en metilo, etilo, propilo y butilo, entonces (CRⁱR^j)₂ puede ser



Isómeros ópticos - Diastereómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros

- 20 Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener un centro asimétrico y, por tanto, pueden existir como enantiómeros. Cuando el compuesto de acuerdo con la invención posea dos o más centros asimétricos, estos pueden existir además como diastereómeros. La presente invención incluye todos los citados posibles estereoisómeros como enantiómeros resueltos sustancialmente puros, mezclas racémicas de los mismos, así como mezclas de diastereómeros. La Fórmula I anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las parejas diastereoisoméricas de enantiómeros se pueden separar, por ejemplo, por cristalización
25 fraccionada en un disolvente adecuado, y la pareja de enantiómeros así obtenida se puede separar en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo, mediante el uso de un ácido o base ópticamente activos como agente de resolución o sobre una columna de HPLC quiral. Además, se puede obtener cualquier enantiómero o diastereómero de un compuesto de la Fórmula general I por síntesis estereoespecífica usando materiales o reaccionantes ópticamente puros de configuración conocida.

- 30 Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos, a no ser que se especifique de otro modo, se sobreentiende que tales dobles enlaces incluyen tanto los isómeros geométricos E como Z.

- 35 Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, a los que se hace referencia como tautómeros. Por ejemplo, los compuestos que incluyen grupos carbonilo -CH₂C(O)- (formas ceto) pueden sufrir tautomería formando grupos hidroxilo -CH=C(OH)- (formas enol). Tanto las formas ceto como enol, a título individual así como las mezclas de las mismas, están incluidas en el alcance de la presente invención.

Sales

- 40 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar de forma conveniente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúprico y cuproso), férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganeso (mangánico y manganeso), de potasio, sodio, cinc y sales similares. Se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y
45 sodio. Sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias derivadas de fuentes de origen natural y sintéticas. Bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar incluyen, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, dicitohexilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas,
50 teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

5 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente se puede preparar de forma conveniente a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, múico, nítrico, parnoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maléico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

Solvatos

10 La presente invención incluye en su alcance solvatos de compuestos de Fórmula I. Tal como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (es decir, un compuesto de Fórmula I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un disolvente que no interfiere con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de disolventes incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, agua, etanol y ácido acético. Cuando el disolvente es agua, el solvato se conoce como hidrato; hidrato incluye, aunque sin quedar limitado a los mismos, hemi-, mono-, sesqui-, di- y trihidratos.

Utilidades

15 Los compuestos de la presente invención son inhibidores del factor inducible por hipoxia (HIF) prolil hidroxilasas y, como tales, son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades y estados patológicos en los que se desee una modulación del HIF, tales como anemia e isquemia. Los compuestos de la invención se pueden usar de una forma selectiva y controlada para inducir estabilización del factor inducible por hipoxia y estimular de forma rápida y reversible la producción y secreción de eritropoyetina. Conforme a esto, otro aspecto de la presente invención
20 proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o estado patológico en un mamífero, cuyo tratamiento o prevención se efectúa o facilita mediante la inhibición de HIF prolil hidroxilasa. Este aspecto de la presente invención incluye además el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o estado patológico modulado por HIF prolil hidroxilasa.

25 Se divulga un procedimiento para potenciar la producción endógena de eritropoyetina en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de Fórmula I que es eficaz para potenciar la producción endógena de eritropoyetina. También se divulga un procedimiento para tratar anemia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. "Anemia" incluye, aunque no queda limitada a, anemia por enfermedad renal crónica, anemia inducida por quimioterapia (por ejemplo, anemia originada de pautas farmacológicas antivirales para enfermedades infecciosas,
30 tales como VIH y virus de la hepatitis C), anemia de enfermedad crónica, anemia asociada con estados patológicos de cáncer, anemia originada por tratamiento con radiación para el cáncer, anemias de trastornos inmunitarios crónicos tales como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino y lupus, y anemias debidas a la menstruación o senescencia o en otros individuos con déficit de procesamiento del hierro tales como aquellos que tienen cantidades suficientes de hierro pero son incapaces de usar el hierro de forma apropiada.

35 Se divulga además un procedimiento para el tratamiento de enfermedades isquémicas en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

Tratamiento combinado

40 Los compuestos de Fórmula I se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento / la prevención / la supresión o el alivio de las enfermedades o estados patológicos para los cuales son útiles los compuestos de Fórmula I. Los citados otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para los mismos, de forma concurrente o secuencial con un compuesto de fórmula I. Cuando se usa un compuesto de Fórmula I de forma concurrente con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de Fórmula I. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más
45 ingredientes activos adicionales, además de un compuesto de Fórmula I.

Vía de administración/dosificación

50 Los compuestos de esta invención se pueden administrar para el tratamiento o la prevención de afecciones, enfermedades y dolencias de acuerdo con la invención por cualquier medio que efectúe el contacto del compuesto principio activo con el sitio de acción en el cuerpo de un animal de sangre caliente. Por ejemplo, la administración puede ser oral, tópica, incluyendo transdérmica, ocular, bucal, intranasal, por inhalación, intravaginal, rectal, intracisternal y parenteral. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento se refiere a los modos de administración que incluyen inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intraesternal e intraperitoneal. Para los propósitos de esta divulgación, un animal de sangre caliente es un miembro del reino animal que posee un mecanismo homeostático e incluye mamífero y aves.

55 Los compuestos se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para uso en combinación con medicamentos, bien como agentes terapéuticos individuales o como una combinación de agentes terapéuticos. Estos pueden administrarse solos, aunque por lo general se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado

basado en la vía de administración elegida y a la práctica farmacéutica convencional.

La dosis administrada dependerá de la edad, estado de salud y peso del receptor, el grado de intensidad de la enfermedad, tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Normalmente, una dosis diaria de compuesto de principio activo variará de aproximadamente 1,0 a 2000 miligramos por día. De forma habitual, de 10 a 500 miligramos por día en una o más aplicaciones es eficaz para obtener resultados deseados. Estas dosis son las cantidades eficaces para el tratamiento y prevención de las afecciones, enfermedades y dolencias descritas antes, por ejemplo, anemia.

Composición farmacéutica

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se pretende que el término "composición" como en composición farmacéutica, incluya un producto que comprende el ingrediente(s) activo(s) y el ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que se origine, bien directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más cualesquiera de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes; o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de Fórmula I, ingrediente(s) activo(s) adicional(es) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por la Fórmula I (o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) como un principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del huésped particular, y de la naturaleza y gravedad de los estados patológicos para los cuales se está administrando el principio activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar de forma conveniente en forma de monodosis y prepararse por cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica.

El principio activo se puede administrar por vía oral en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, gránulos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones y suspensiones. El principio activo también se puede administrar por vía parenteral, en formas de dosificación líquida estériles, tales como dispersiones, suspensiones o soluciones. Otras formas de dosificación que también se pueden usar para administrar el principio activo como pomada, crema, gotas, parche transdérmico o polvo para administración tópica, como una formación en solución o suspensión oftálmica, es decir, gotas oculares, para administración ocular, como una composición de pulverización o de polvo en aerosol para administración por inhalación o intranasal, o como una crema, pomada, pulverización, o supositorio para administración rectal o vaginal.

Las cápsulas de gelatina contienen el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de la celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para preparar comprimidos preparados por compresión. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden elaborar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos preparados por compresión pueden estar revestidos de azúcar o revestidos de película para enmascarar el sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o con revestimiento entérico para la disgregación selectiva en el tubo gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden contener colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación por parte del paciente.

En general, para soluciones parenterales son vehículos adecuados el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar y glicoles relacionadas tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizadores adecuados y, si fuera necesario, sustancias tampón. Agentes estabilizadores adecuados son agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, bien solos o combinados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilparabeno y clorbutanol.

En *Remington's Pharmaceutical Sciences*, A. Osol, un texto de referencia habitual en este campo, se describen vehículos farmacéuticos adecuados.

Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se pueden liberar de forma conveniente en la forma de una presentación de pulverización de aerosol desde envases a presión o nebulizadores. Los compuestos también se pueden liberar como polvos que pueden estar formulados y la composición de polvo se puede inhalar con la ayuda de un dispositivo inhalador de polvo por insuflación. El sistema de liberación preferente para inhalación es un aerosol de inhalación de dosis medidas (MDI), que puede estar formulado como una

suspensión o solución de un compuesto de Fórmula I en propulsores adecuados, tales como fluorocarbonos o compuestos hidrocarbonados.

- 5 Para administración ocular, se puede formular una preparación oftálmica con una solución o suspensión con el porcentaje en peso apropiado de los compuestos de Fórmula I en un vehículo oftálmico apropiado, tal que el compuesto se mantenga en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto penetre en la córnea y en las regiones internas del ojo.

Formas de dosificación farmacéutica útiles para administración de los compuestos de esta invención incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, cápsulas de gelatina dura y blanda, comprimidos, inyectables parenterales y suspensiones orales.

- 10 Se prepara un gran número de cápsulas unitarias llenando cada una de las cápsulas de gelatina dura convencionales de dos partes con 100 miligramos de principio activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

- 15 Se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 miligramos del principio activo. Las cápsulas se lavan y se secan.

Se preparan un gran número de comprimidos por procedimientos convencionales de mofo que la monodosis es 100 miligramos de principio activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Se pueden aplicar revestimientos apropiados para hacerlos más apetitosos o retrasar la absorción.

- 20 Se prepara una composición parenteral adecuada para administración por inyección agitando 1,5 % en peso de principio activo en 10 % en volumen de propilenglicol. La solución se lleva al volumen final con agua para inyección y se esteriliza.

- 25 Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada 5 mililitros contienen 10 miligramos de principio activo finamente dividido, 100 miligramos de carboximetil celulosa de sodio, 5 miligramos de benzoato sódico, 1,0 gramos de solución de sorbitol, farmacoepa EEUU y 0,025 mililitros de vainillina.

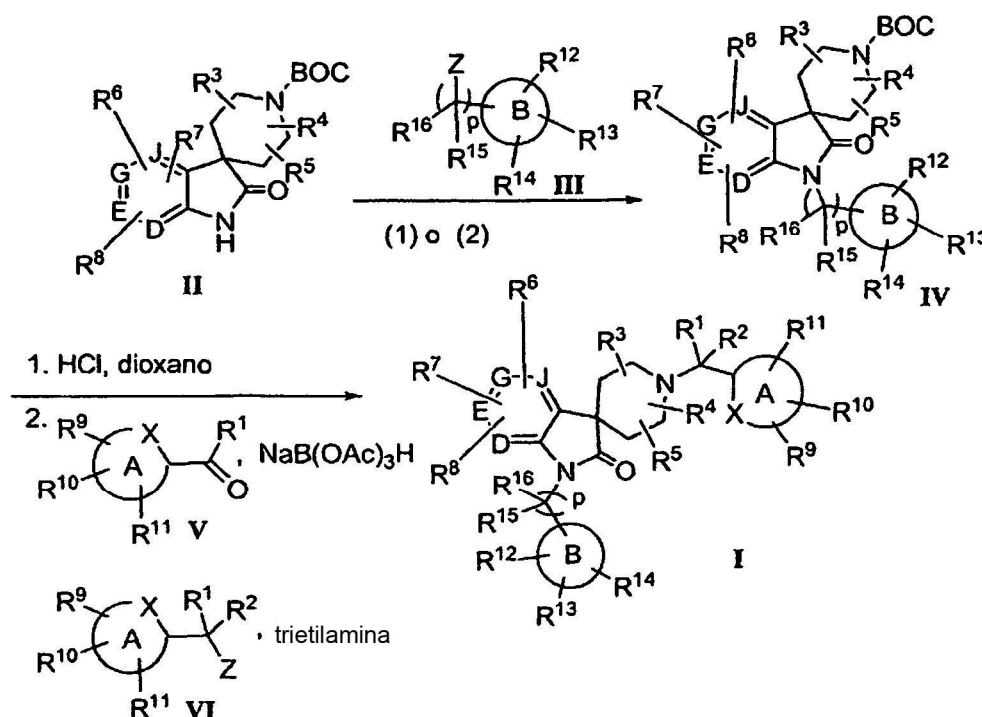
- 30 Por lo general se pueden usar las mismas formas de dosificación cuando los compuestos de esta invención se administran en varias etapas o en combinación con otro agente terapéutico. Cuando se administran fármacos en combinación física, la forma de dosis y la vía de administración se seleccionarán dependiendo de la compatibilidad de los fármacos combinados. Así, el término coadministración se sobreentiende que incluye la administración de los dos agentes de forma concurrente o secuencial o de forma alternativa como una combinación de dosis fija de los dos componentes activos.

Síntesis

- 35 En los siguientes esquemas se ilustran procedimientos para la preparación de los compuestos de esta invención. Serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica otros protocolos de síntesis. Los ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de Fórmula I y, como tales, no se considera que limitan la invención expuesta en las reivindicaciones adjuntas al presente documento. A no ser que se indique de otro modo, todas las variables son como se han definido anteriormente.

- 40 Las abreviaturas usadas en el presente documento son como sigue: Ac = acetilo; BOC = t-butoxicarbonilo; DCM = diclorometano; DME = éter dimetilico; DMF = dimetilformamida; LiHMDS = hexametildisilazano de litio; Me = metilo; TFA = ácido trifluoracético

Esquema 1



Z es halógeno

(1) p es 0, y B es arilo o heteroarilo: CuI, K₂CO₃, MeCN, CH₃NH(CH₂)₂NHCH₃

5 (2) p es 0, y B es distinto de arilo o heteroarilo, o p es 1 y B es carbociclo o heterociclo: KF-alúmina, MeCN

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica tales como los descritos en (a) Freund, R.; Mederski, W.K.R. *Helvetica Chimica Acta* 2000, 83, 1247. (b) Ganguly, A.K.; Wang, C.H.; David, M.; Bartner, P.; Chan, T.M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 6865. (c) Bell, I.M.; Gallicchio, S.N.; Theberge, C.R.; Zhang, X.-F.; Stump, C.; Zartman, C.B., documento WO2004082605. Como se ilustra en el Esquema anterior, se puede convertir un compuesto de fórmula II en un compuesto de fórmula IV por reacción con un compuesto de fórmula III. En un aspecto en el que B es un arilo o heteroarilo, la reacción se lleva a cabo usando sales de cobre (tales como CuI), una base (tal como carbonato potásico anhidro) y un ligando de diamina (tal como *N,N'*-dimetiletilendiamina o *N,N'*-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina) en disolventes orgánicos (tales como acetonitrilo o dioxano). De forma alternativa, la conversión del compuesto II en el compuesto VI, en el que B es un arilo o heteroarilo, se lleva a cabo por una reacción de II con III, en la que Z es ácido borónico (Z = -B(OH)₂) o éster de ácido borónico, usando una base orgánica o inorgánica terciaria (tal como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina e hidruro sódico) y sales de cobre (tales como Cu(OAc)₂, CuCl₂) en diversos disolventes (tales como cloruro de metileno, THF, dioxano, acetonitrilo): Konkell, M.J.; Packiarajan, M.; Chen, H.; Topiwala, U.P.; Jimenez, H.; Talisman, I.J.; Coate, H.; Walker, M.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 3950-3954. En algunos casos, la conversión de II a IV se lleva a cabo usando sales de cobre (tales como bromuro de cobre), base fuerte (tal como hidruro sódico) en diversos disolventes (tales como *N,N*-dimetilformamida).

En un segundo aspecto en el que B es distinto de un arilo o heteroarilo o p es 1 y B es carbociclo o heterociclo, la conversión de II a IV se lleva a cabo por reacción con el electrófilo II respectivo (en el que Z es, por ejemplo, un halógeno, triflato, mesilato) promovida por KF sobre alúmina en un disolvente orgánico (tal como acetonitrilo). La transformación se lleva a cabo de forma alternativa con una base fuerte (tal como hidruro sódico, terc-butóxido potásico) en disolventes orgánicos (tales como *N,N*-dimetilformamida).

La desprotección del grupo Boc en IV se lleva a cabo por una reacción con un ácido tal como cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico o bromuro de hidrógeno, bien puros o en disolventes orgánicos tales como cloruro de metileno, dioxano y éter.

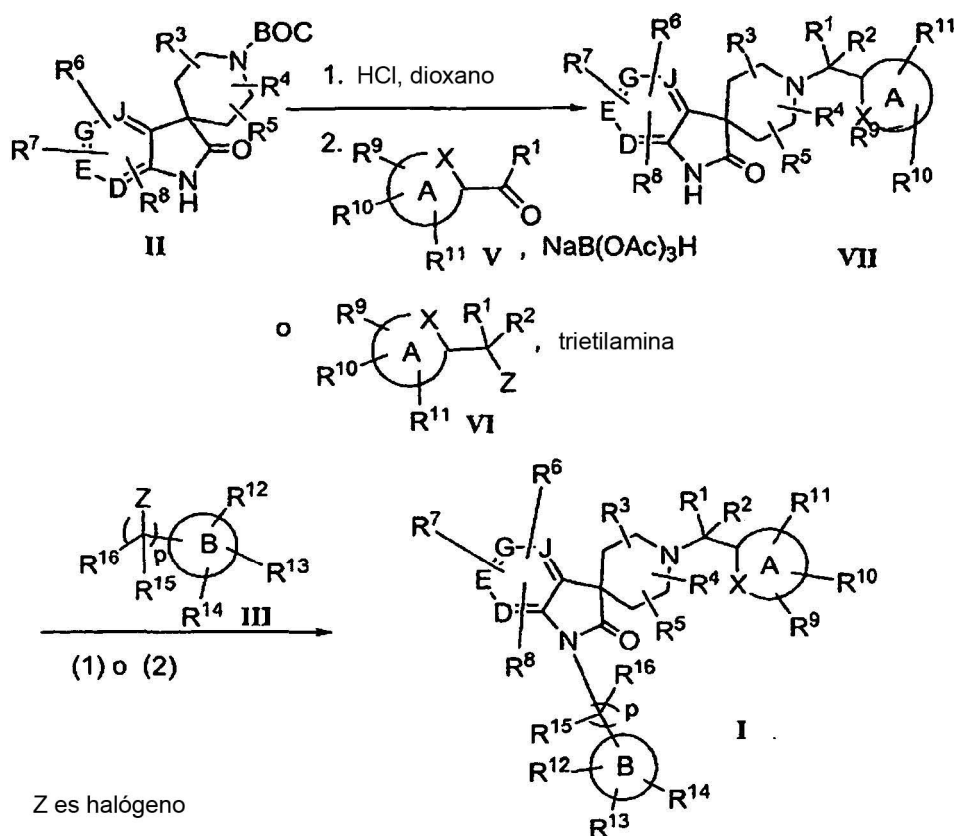
La formación de I se lleva a cabo por una aminación reductora en un único recipiente del producto de la desprotección Boc usando compuesto carbonílico V y un agente reductor (tal como triacetoxiborohidruro sódico) o por un

procedimiento en varias etapas análogo al Esquema 1 formando primero una imina con el compuesto carbonílico V correspondiente y luego, a continuación, reduciendo la imina con un agente reductor (tal como borohidruro sódico, hidrogenación usando paladio sobre carbón, o cinc en ácido acético). La formación de I se lleva a cabo por una reacción del producto de la desprotección Boc con VI en la que Z es un halógeno (o alternativos, tales como un triflato, o mesilato) y una base (tal como trietilamina), puro o en disolventes orgánicos (tales como acetonitrilo o cloruro de metileno).

5

Las etapas en la secuencia de reacción representada en el Esquema 1 se pueden llevar a cabo en orden diferente, por ejemplo, el orden mostrado en el Esquema 2, siendo las condiciones de reacción y reaccionantes adecuados sustancialmente los mismos que los descritos antes para el Esquema 1.

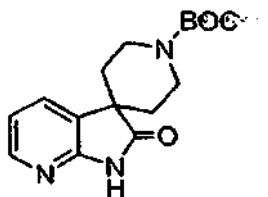
10 **Esquema 2**



(1) p es O, y B es arilo o heteroarilo: CuI, K₂CO₃, MeCN, CH₃NH(CH₂)₂NHCH₃

(2) p es O, y B es distinto de arilo o heteroarilo, o p es 1 y B es carbociclo o heterociclo: KF-alúmina, MeCN

15 **Preparación del Intermedio A**



20

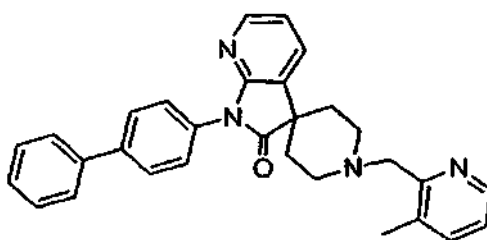
Se cargó un matraz de tres bocas y 12 litros equipado con un agitador superior, entrada de nitrógeno, un embudo de adición de 2 litros y una sonda de temperatura interna con 7-azaoxindol (72 g, 537 mmol) y DME anhidro (2,5 l). La solución se enfrió hasta -60 °C y se añadió LiHMDS (296 g, 1771 mmol) como una solución en DME (1 l) mediante el embudo de adición durante 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura a -60 a -54 °C. Se dejó calentar la reacción hasta -20 °C y se agitó durante 40 minutos. La mezcla se enfrió hasta -60 °C y se añadió en 2 minutos una

solución de N-BOC-bis(2-cloroetil)amina (149 g, 617 mmol) en DME (0,5 l). Se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente durante 10 horas y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 60 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 10 l de hielo, se combinó con 4 l de AcOEt, se separó, se lavó la fase acuosa con otros 2 litros de AcOEt, se lavaron las fases orgánicas reunidas con salmuera y se concentró. La cromatografía en columna proporcionó el intermedio A puro como un sólido

La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

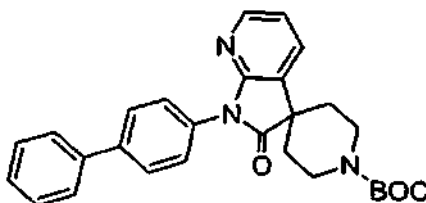
El intermedio A corresponde al espiro-aza-oxindol en el que el nitrógeno en el sistema de anillo de seis miembros de anillo aromático corresponde a la posición "D" del compuesto II como se muestra en los Esquemas generales 1 y 2. Para la síntesis de otros intermedios deseados en los que el nitrógeno esté en la posición "E", "G" o "J", se seleccionará el aza-oxindol apropiado como material de partida y se seguirá el procedimiento general expuesto para el intermedio A.

Ejemplo 1



1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)-metil]espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[3,2-b]-piridin]-2'(1'H)-ona

15 Etapa A:



En un matraz secado en horno, se disolvieron el intermedio A (100 mg, 0,17 mmol) y 4-yodobifenilo (0,21 mmol) en acetonitrilo (10 ml), y la mezcla se desgasificó con vapor de nitrógeno a través de la solución a 40 °C durante 20 minutos. Se añadieron carbonato potásico anhidro (0,5 mmol), yoduro de cobre (I) (0,17 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (0,17 mmol), secuencialmente y la mezcla de reacción resultante se calentó durante 15 horas hasta 80 °C bajo nitrógeno y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla bruta se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución 0,1 M de HCl, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación posterior del producto deseado se llevó a cabo por cromatografía en columna sobre gel de sílice: eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos: 0-40 %/1,3 l. CLEM (Procedimiento B): 4,10 mm, m/z (M-BocH)⁺ = 356,1.

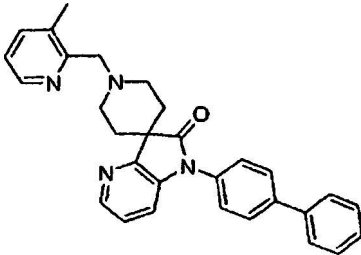
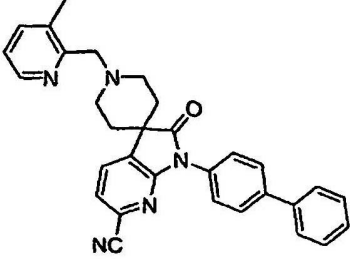
25 Etapa B: Se añadió HCl 4M en dioxano (10 ml, 240 mmol) al producto de la Etapa A (0,15 mmol) mediante jeringa en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. CLEM (Procedimiento B) 2,5 min, m/z (MH)⁺ = 356.

30 Etapa C: A una solución de producto de la Etapa B (0,15 mmol) en DCM (20 ml), se añadieron, secuencialmente, 3-metilpiridin-2-carboxaldehído (0,20 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,60 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió metanol (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se concentró. La purificación final se llevó a cabo por HPLC de fase inversa preparativa (Procedimiento C) dando el compuesto del epígrafe, aislado como una sal de ácido trifluoracético RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD 58,54 (d, *J* = 4,6, 1H), 8,34 (dd, *J* = 1,4, 4,6) 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,75 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,2, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,5, 2H), 7,38 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,42 (s, 3H). CLEM (Procedimiento A): 1,84 min, m/z (MH)⁺ = 462,1.

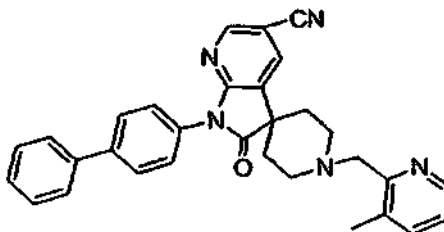
Ejemplos 2-3

Los siguientes compuestos, Ejemplos 2 y 3, se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito para el Ejemplo 1, y se aislaron como sales de ácido trifluoracético.

Tabla 1

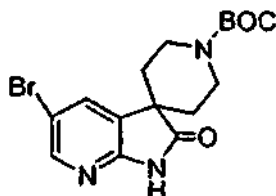
Ej n°	Nombre IUPAC	Compuesto	RMN de ¹ H y/o CLEM
Ej. 2	1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona		RMN de ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD): 2,38 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,56 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,48 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,4Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J=7,4 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,940 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J= 2,4 Hz, 1H); CLEM (procedimiento B) 3,04 min, <i>m/z</i> (MH) ⁺ = 461,1.
Ej. 3	1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-6'-carbonitrilo		RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,51 (d, J = 4,3, 1H), 8,07 (d, J = 7,4, 1H), 7,78 (d, J = 8,5, 2H), 7,74(d, J= 7,5, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,5, 2H), 7,47 (t, J = 7,3, 2H), 7,37 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,98 (dt, J= 3,0, 12,6, 2H), 3,72 (d, J =12,8, 2H), 2,58 (t, J = 14,9, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (d, J = 14,0, 2H). CLEM (Procedimiento A): 1,75 min, <i>m/z</i> (MH) ⁺ = 486,2

Ejemplo 4



5 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirro[2,3-b]piridin]-5'-carbonitrilo

Etapa A:



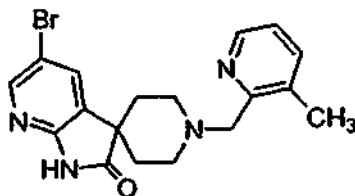
10

Se disolvieron intermedio A (1 g, 3,31 mmol) y N-bromosuccinimida (0,618 g, 3,47 mmol) en DMF (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y luego se combinó con agua fría (250 ml). Se recogió un precipitado blanco por filtración, se aclararon los sólidos con otros 100 ml de agua y se secó en un desecador. La purificación por cromatografía en columna usando Biotage 40M, eluyente: hexanos / acetato de etilo 0-60 %/1,3 l proporcionó el producto deseado, CLEM (Procedimiento B): 3,89 min, *m/z* (M-Boc)⁺ = 282,3.

Etapa B:

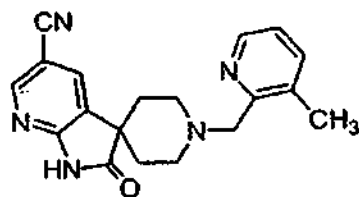
Se añadió HCl 4M en dioxano (60 ml, 240 mmol) al intermedio A bromado (2 g, 6,60 mmol) mediante jeringa en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. Los sólidos blancos se secaron en un desecador proporcionando el intermedio A desprotegido. CLEM (Procedimiento B) 0,77 min, m/z (MH)⁺ = 282,2.

5 Etapa C:



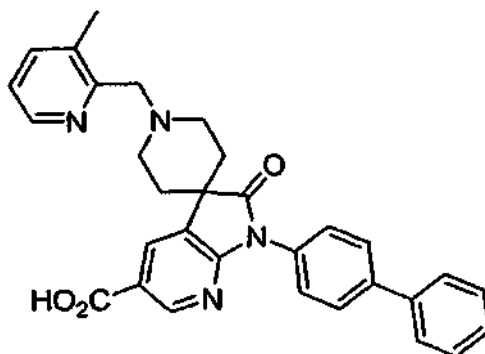
- 10 A una solución del producto de la Etapa B (800 mg, 3,35 mmol) y 3-metilpiridin-2-carboxaldehído (528 mg, 4,36 mmol) en DCM (15 ml), se añadió triacetoxiborohidruro sódico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente 1 hora. Se añadió metanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante cinco minutos más y se concentró. La purificación posterior por HPLC de fase inversa preparativa (Procedimiento C) proporcionó el producto deseado, aislado como una sal del ácido trifluoracético; CLEM (Procedimiento B) 0,88 min, m/z (MH)⁺ = 388,1.

Etapa D:



- 15 El producto de la Etapa C (200 mg, 0,518 mmol), cianuro de cinc (122 mg, 1,036 mmol), tris(dibencilidenacetona)di-paladio (51,3 mg, 0,052 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (14,24 mg, 0,026 mmol) se combinaron en DMF (20 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 1 hora y luego se calentó bajo atmósfera de nitrógeno durante 60 horas a 115 °C y se filtró. La solución de la mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (Procedimiento C), lo cual proporcionó el compuesto del epígrafe, aislado como una sal de ácido trifluoracético; CLEM (Procedimiento B): 3,17 min, m/z (MH)⁺ = 485,4; RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,61 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,4, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 7,7, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,1, 2H), 7,49 (t, *J* = 15,3, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,1, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,03 (t, *J* = 11,6, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,41 (s, 3H). CLEM (Procedimiento A): 1,74 min, m/z (MH)⁺ = 486,0.

Ejemplo 5



- 25 ácido 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carboxílico

Se combinó el producto del epígrafe del Ejemplo 4, 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro

5 [piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-5'-carbonitrilo,(1 mmol) con etanol anhidro (10 ml) y se añadió, gota a gota, a la solución durante 2 minutos ácido sulfúrico puro (1 ml). La mezcla resultante se calentó en un tubo herméticamente cerrado hasta 100 °C, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se combinó con hielo-agua. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno, se secó y se concentró. El aceite bruto se combinó con THF (10 ml) e hidróxido de litio (20 mmol) y se calentó hasta 50 °C durante 5 horas, se acidificó con HCl 1M, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (Procedimiento C), que proporcionó el compuesto del epígrafe, aislado como una sal de ácido trifluoracético.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 5, y se aislaron como sales de ácido trifluoracético.

10

Tabla 2

Ej. nº	Nombre IUPAC	Compuesto	RMN de ¹ H y/o CLEM
Ej. 6	ácido 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxi-1',2'-dihidroespiro [piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b] piridin]-6'-carboxílico		RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (d, J = 4,3, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,01 (d, J = 7,3, 1H), 7,80 (d, J = 8,4, 2H), 7,75 (d, J = 7,3, 1M, 7,69 (t, J = 5,9, 4H), 7,48 (t, J = 7,5, 2H), 7,38 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,05 (t, J = 10,1, 2H), 3,75 (d, J = 12,8, 2H), 2,58 (t, J = 11,4, 2H), 2,40 (s, 3H). CLEM (Procedimiento A): 1,49 min, m/z (MH) 505,1
Ej. 7	ácido (1'-bifenil-4-il-5'-bromo-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b] piridin]-1-il)acético		RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,28 (d, J = 1,8, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,2, 2H), 7,67 (d, J = 7,5, 2H), 7,60 (d, J = 8,5, 2H), 7,47 (t, J = 7,6, 2H), 7,37 (t, J = 7,3, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,69 (d, J = 11,7, 2H), 2,38 (m, 4H). CLEM (Procedimiento A): 1,67 min, m/z (MH) ⁺ = 493,6
Ej. 8	ácido (1'-bifenil-4-il-5'-ciano-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b] piridin]-1-il)acético		RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,59 (d, J = 1,8, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4, 2H), 7,69 (d, J = 7,3, 2H), 7,61 (d, J = 6,6, 2H), 7,48 (t, J = 7,5, 2H), 7,39 (t, J = 7,4, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,42 (m, 4H). CLEM (Procedimiento A): 1,50 min, m/z (MH) ⁺ = 439,0
Ej. 9	ácido (1'-bifenil-4-il-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-1-il)acético		RMN de ¹ H (500MHz, CD ₃ OD): 2,34 (m, 2H), 2,47(m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,24(s, 2H), 7,19-7,91 (m, 11H), 8,16(d, 1H, J = 4,6 Hz); CLEM (Procedimiento A): 1,50 min, m/z (MH) ⁺ = 4143,0
Ej. 10	ácido 1'-bifenil-4-il-1-(carboximetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro [piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b] piridin]-5'-carboxílico		CLEM (Procedimiento A): 1,44 min, m/z (MR) ⁺ = 458,0

Definición de los Procedimientos A-C para el análisis y purificación por HPLC:

- Procedimiento A:* Condiciones para la CLEM: Espectrómetro de masas: Micromass ZQ cuadrupolo único, Ionización Positiva por Electropulverización, Modo de Barrido Completo (150-750amu en 0,5 s); HPLC: Agilent 1100, Bomba Binaria; Detector UV DAD: Equipo/programa Waters/Micromass MassLynx 4,0; Columna: Waters Xterra, 3,0 mm de anchura, 50 mm de longitud, material de relleno de 3,5 micrómetros; Tiempo de ejecución: 5,5 min; Caudal: 1,0 ml /min.; Fase móvil A = Agua + TFA al 0,05 %, B = Acetonitrilo + TFA al 0,05 %; Gradiente: Tiempo/% A/% B: 0,00/90/10, 3,25/2/98, 3,75/2/198, 4,00/90/10. *Procedimiento B:* Condiciones para la CLEM: Espectrómetro de masas: Micromass ZQ cuadrupolo único, Ionización Positiva por Electropulverización, Modo de Barrido Completo (150-750amu en 0,5 s); HPLC: Agilent 1100, Bomba Binaria; Detector UV DAD: Equipo/programa Waters/Micromass MassLynx 4,0; Columna: Waters Xterra, 3,0 mm de anchura, 50 mm de longitud, material de relleno de 3,5 micrómetros; Tiempo de ejecución: 5,5 min; Caudal: 1,0 ml /min.; Fase móvil A = Agua + TFA al 0,05 %, B = Acetonitrilo + TFA al 0,05 %; Gradiente: Tiempo/% A/% B: 0,00/90/10, 3,75/2/98, 4,75/2/98, 4,76/90/10, 5,5/90/10. *Procedimiento C:* La Cromatografía en Fase Líquida Inversa Preparativa (RPHPLC) se llevo a cabo usando un Sistema de Purificación Dirigida por EM de Waters consistente en una Bomba de Gradiente Binaria 2525, Inyector/Colector 2767y detector UV PDA 2996, fase móvil: gradiente de agua y acetonitrilo (cada uno conteniendo TFA al 0,1 %), columna: Waters Xterra (50x3 mm, material de relleno de 3,5 micrómetros).

Ensayos biológicos

- Se ha encontrado que los compuestos ejemplificados, Ejemplos 1 a 10 de la presente invención, inhiben la interacción entre PHD2 y un péptido de HIF y presentan valores de Cl_{50} que varían de 0,1 nanomolar a 10 micromolar. Ejemplos no limitantes de ensayos que pueden ser útiles para detectar la actividad favorable se divulgan en las siguientes publicaciones: Oehme, F., et al., Anal. Biochem. 330:74-80 (2004); Hirsilä, M, et al., J. Bio. Chem. 278 (33): 30772-30780 (2005); Hyunju, C., et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 330 (2005) 275-280; y Hewitson, K. S., et al., Methods in Enzymology, (Oxigen Biology and Hypoxia); Elsevier Publisher (2007), páginas 25-42 (ISSN: 0076-6879).
- La actividad biológica de los presentes compuestos se puede evaluar usando los ensayos descritos a continuación en el presente documento.

Ensayo para la actividad catalítica de HIF-PHD2

- Se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos 1 μ l de compuesto de ensayo en DMSO y 20 μ l de tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,4/0,01 % de Tween-20/0,1 mg/ml de albúmina sérica bovina /10 μ M de sulfato ferroso /1 mM ascorbato sódico /20 μ g/ml- catalasa) que contenía 0,15 μ g/ml de PHD2 de longitud completa marcada con FLAG expresada en, y purificada en, células Sf9 infectadas con baculovirus. Después de 30 minutos de incubación previa a temperatura ambiente, se iniciaron las reacciones enzimáticas mediante la adición de 4 μ l de sustratos (concentraciones finales de 0,2 μ M de 2-oxoglutarato y 0,5 μ M de péptido biotil-DLDLEMLAPYIP-MDDDFQL de HIF-1 α). Después de 2 horas a temperatura ambiente, las reacciones de terminaron y se desarrollaron señales mediante la adición de 25 μ l de una mezcla de inactivación/detección hasta una concentración final de 1 mM de orto-fenantrolina, 0,1 mM de EDTA, 0,5 nM de reactivo anti-(His)₆ LANCE (Perkin-Elmer Life Sciences), 100 nM de estraptavidina marcada con AF647 (Invitrogen) y 2 μ g/ml de complejo de (His)₆-VHL (S. Tan (2001) Protein Expr. Purif. 21, 224-234). Se determinó la proporción de señales de fluorescencia resueltas en el tiempo a 665 y 620 nm, y se calculó el porcentaje de inhibición con respecto a una muestra control sin inhibir realizada en paralelo.
- De forma similar, se puede determinar la inhibición de la actividad catalítica de HIF-PHD1 y HIF-PHD3.

La **Tabla 3** lista la actividad de unión a PHD2 expresada como Cl_{50} (nM), para los compuestos de la presente invención divulgados en el Ejemplo 1 al Ejemplo 192.

Tabla 3

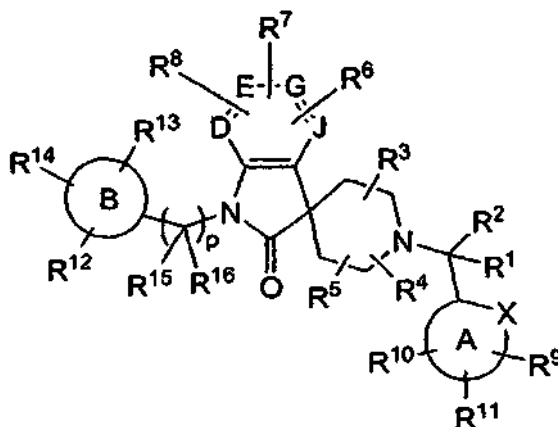
Actividad de unión a PHD2 para los ejemplos listados expresada como Cl_{50} (nM):		
+= \leq 5 ++= $>$ 5 a \leq 10 +++= $>$ 10nM a \leq 50		
Ejemplo		Actividad PHD2
1	1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[3,2-b]-piridin]-2'(1'H)-ona	+
2	1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona	+
3	1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro [piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-6'-carbonitrilo	+

(continuación)

Actividad de unión a PHD2 para los ejemplos listados expresada como CI_{50} (nM):		
$+=\leq 5$ $++=>5$ a ≤ 10 $+++=>10$ nM a ≤ 50		
Ejemplo		Actividad PHD2
4	1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro [piperidin-4,3'-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin]-5'-carbonitrilo	++
5	ácido 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro [piperidin-4,3'-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin]-5'-carboxílico	+
6	ácido 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro [piperidin-4,3'-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin]-6'-carboxílico	+
7	ácido (1'-bifenil-4-il-5'-bromo-2'-oxo-1',2'-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin]-1-il)acético	+++
8	ácido (1'-bifenil-4-il-5'-ciano-2'-oxo-1',2'-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin]-1-il)acético	+++
9	ácido (1'-bifenil-4-il-2'-oxo-1',2'-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin]-1-il)acético	+++
10	ácido 1'-bifenil-4-il-1-(carboximetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin]-5'-carboxílico	++

REIVINDICACIONES

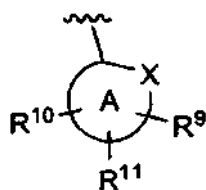
1. Un compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos:



I

en la que

- 5 **A** es un heterociclo que tiene al menos un heteroátomo **X**, o es hidrógeno;
X se selecciona de N, O y S;
B es un carbociclo o un heterociclo;
al menos uno de **D**, **E**, **G**, y **J** es nitrógeno;
p es 0 o 1;
- 10 **R**¹, **R**², **R**¹⁵ y **R**¹⁶ se seleccionan de forma independiente de i) hidrógeno; ii) alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido con un hidroxilo, -SH, -NH₂ o -CO₂H; iii) trifluorometilo; iv) 2,2,2-trifluoroetilo; y v) -CO₂H;
- R**³, **R**⁴ y **R**⁵ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, F, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₀-C₆)₂NC(O)-, -(alquil C₀-C₆)C(O)NH(alquil C₀-C₆), -(alquil C₀-C₆)C(O)O(alquilo C₀-C₆), -(alquil C₀-C₆)arilo, -(alquil C₀-C₆)C(O)arilo, -(alquil C₀-C₆)C(O)heteroarilo y -(alquil C₀-C₆)heteroarilo, donde cada uno de arilo, heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆) y ciano;
- 15 **R**³ y **R**⁴ unidos al mismo átomo de carbono forman juntos un grupo oxo o completan un anillo cicloalquilo C₃-C₆, o
R³ y **R**⁴ unidos a un átomo de carbono adyacente completan juntos un anillo cicloalquilo C₃-C₆, o
R³ y **R**⁴ unidos a átomos de carbono no adyacentes representan alquileo C₁-C₂;
- 20 **R**⁶, **R**⁷, **R**⁸, **R**⁹, **R**¹⁰, **R**¹¹, **R**¹², **R**¹³ y **R**¹⁴ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno a cinco flúor, NH₂, N(alquilo C₁-C₆)₂, NO₂, CN, N₃, -OH, -O(alquilo C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco flúor, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -O-arilo, aril-S(O)₀₋₂, (alquil C₀-C₆)S(O)₀₋₂(alquileo C₀-C₆)-, (alquil C₀-C₆)C(O)NH-, H₂N-C(NH)-, (alquil C₄-C₆)C(O)-, (alquil C₀-C₆)OC(O)(alquileo C₀-C₆)-, (alquil C₀-C₆)O(alquileo C₁-C₆)-, (alquil C₀-C₆)C(O)₁₋₂(alquileo C₀-C₆)-, (alquil C₀-C₆)₂NC(O)-, (alquil C₀-C₆)OC(O)NH-, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo, donde cada uno de arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos, **R**¹⁷, **R**¹⁸ y **R**¹⁹, seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C₁-C₆, -O(alquilo C₁-C₆) y ciano; donde dos cualesquiera de **R**¹², **R**¹³, **R**¹⁴, **R**¹⁷, **R**¹⁸ y **R**¹⁹ junto con los átomos del sistema de anillo, **B**, forman un anillo de 5 a 8 miembros.
- 25
- 30 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que **A** es un anillo heteroaromático de 5 miembros en el que **X** es nitrógeno, y el anillo tiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que **A** es un anillo heteroaromático de 6 miembros en el que **X** es nitrógeno, y el anillo tiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el grupo



- se selecciona de hidrógeno, 1-metil-2-imidazolilo, 3-metil-2-piridilo, 3-ciclopropil-2-piridilo, 1-(2-piridilmetil)-2-pirrolilo, 1-(metoxicarbonilmetil)-2-imidazolilo, 1-(carboximetil)-2-imidazolilo, 3,5-dimetil-2-piridilo, 1-bencil-2-imidazolilo, 3-trifluorometil-2-piridilo, 3-(metoxicarbonil)-metil-2-piridilo, 1-(aminocarbonil metil)-2-imidazolilo, 1-(aminocarbonil metil)-2-piridinilo, 3-carboxi-2-piridilo, 1-(aminocarbonil)-2-piridinilo, 1-(aminocarbonil)-2-imidazolil imidazolilo, carboxilo y 1-(carboxietil)-1-imidazolilo.
- 5 **5.** Un compuesto de la reivindicación 1, en el que B es arilo o un heterociclo bicíclico de 7 a 12 miembros.
- 6.** Un compuesto de la reivindicación 1, en el que B es un sistema de anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 12 miembros.
- 10 **7.** Un compuesto de la reivindicación 1, en el que B se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-bifenilo, 3-bifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3-quinolinilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo, 6-isoquinolinilo, 7-isoquinolinilo, 7-quinoxalino, 6-quinazolinilo, 7-cinolinilo, 5-indolilo, pirazolo[3,4-b]pirid-5-ilo, 1,4-benzoxazinilo, 1,3-benzoxazolinilo, 4-(1-pirrolil)fenilo, 4-(3-piridil)fenilo, 6-(1-pirrolil)-3-piridilo, piridilo, cromonilo, tiazolilo, tienilo, 4-(2-tienil)-fenilo, fluorenilo, (9-oxo)-2-fluorenilo, 2-fenil-4-(1,3-tiazolilo) y 2-fenil-5-(1,3-tiazolilo).
- 15 **8.** Un compuesto de la reivindicación 1, en el que D es nitrógeno.
- 9.** Un compuesto de la reivindicación 1, en el que E es nitrógeno.
- 10.** Un compuesto de la reivindicación 1, en el que G es nitrógeno.
- 11.** Un compuesto de la reivindicación 1, en el que J es nitrógeno.
- 12.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:
- 20 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridin]-2'(1H)-ona;
 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-2'(1'H)-ona;
 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-6'-carbonitrilo;
 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5'-carbonitrilo
- 25 ácido 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5'-carboxílico;
 ácido 1'-bifenil-4-il-1-[(3-metilpiridin-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-6'-carboxílico;
 ácido (1'-bifenil-4-il-5'-bromo-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-1-il)acético;
 ácido (1'-bifenil-4-il-5'-ciano-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-1-il)acético;
- 30 ácido (1'-bifenil-4-il-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-1-il)acético;
 ácido 1'-bifenil-4-il-1-(carboximetil)-2-oxo-1,2-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridin]-5'-carboxílico; y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 13.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 **14.** Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano por terapia
- 15.** Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la terapia es el tratamiento de anemia o de una enfermedad isquémica.
- 40 **16.** Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de anemia o de una enfermedad

isquémica.

17. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y otro fármaco usado en el tratamiento, la prevención, la supresión o el alivio de anemia o de una enfermedad isquémica.

5