

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 115**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2005 E 05816033 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 1807425**

54 Título: **Piridina imidazoles y aza-indoles como moduladores de los receptores de progesterona**

30 Prioridad:

**27.10.2004 US 622580 P**

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

**24.10.2014**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**JIANG, WEIQIN;  
FIORDELISO, JAMES J. y  
SUI, ZHIHUA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

**ES 2 513 115 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**

Piridina imidazoles y aza-indoles como moduladores de los receptores de progesterona.

**5** CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a nuevos piridina imidazoles, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos y enfermedades mediadas por agonistas y antagonistas del receptor de progesterona. El uso clínico de estos compuestos se relaciona con el tratamiento y/o la prevención de la dismenorrea secundaria, la amenorrea, la hemorragia uterina disfuncional, los leiomiomas uterinos, la endometriosis; el síndrome de ovario poliquístico, los carcinomas y los adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata o la minimización de los efectos secundarios de la hemorragia cíclica menstrual. Los usos adicionales de la invención incluyen la estimulación de la ingesta de alimentos.

**15** Antecedentes de la invención

20 Los receptores intracelulares son una clase de proteínas estructuralmente relacionadas implicadas en la regulación de las proteínas génicas. Los receptores de esteroides son un subconjunto de estos receptores, que incluyen los receptores de progesterona (PR), los receptores de andrógenos (AR), los receptores de estrógenos (ER), los receptores de glucocorticoides (GR) y los receptores de mineralocorticoides (MR). La regulación de un gen por tales factores requiere el receptor intracelular y un ligando correspondiente con la capacidad de unirse selectivamente al receptor de una manera que influya en la transcripción de los genes.

25 Los moduladores de los receptores de progesterona (progestágenos) son conocidos por jugar un papel importante en el desarrollo y la homeostasis de los mamíferos. Se sabe que la progesterona es necesaria para el desarrollo de la glándula mamaria, la ovulación y el mantenimiento del embarazo. Actualmente, los agonistas y antagonistas esteroideos de la progestina están autorizados clínicamente para la contracepción, el tratamiento hormonal sustitutivo (HRT) y el aborto terapéutico. Por otra parte, existe una buena evidencia clínica y preclínica para el valor de los antagonistas de progestina en el tratamiento de la endometriosis, los leiomiomas uterinos (fibroides), la hemorragia uterina disfuncional y el cáncer de mama. En el documento WO 00/69859 se describen compuestos útiles en el tratamiento de afecciones relacionadas con las hormonas sexuales.

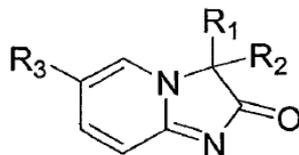
35 Los actuales progestágenos esteroideos han demostrado ser muy seguros y se toleran bien. Sin embargo, a veces se ha informado acerca de efectos secundarios (por ejemplo, sensibilidad mamaria, dolor de cabeza, depresión y aumento de peso) que se atribuyen a estos progestágenos esteroideos, ya sea en solitario o en combinación con compuestos estrogénicos.

40 Los ligandos esteroideos para un receptor presentan con frecuencia reactividad cruzada con otros receptores esteroideos. Como ejemplo, muchos progestágenos también se unen a los receptores de glucocorticoides. Los progestágenos no esteroideos no tienen similitud molecular con los esteroides y por lo tanto también podrían esperarse diferencias en las propiedades fisicoquímicas, la farmacocinética (PK) de los parámetros, la distribución en los tejidos (por ejemplo SNC frente a periférico) y, lo que es más importante, los progestágenos no esteroideos pueden presentar ninguna/menor reactividad cruzada con otros receptores de esteroides. Por lo tanto, es probable que los progestágenos no esteroideos se presenten como actores principales en la farmacología reproductiva en un futuro previsible.

50 Se sabía que el receptor de progesterona existía como dos isoformas, la isoforma de receptor de progesterona de longitud completa (PR-B) y su contraparte más corta (PR-A). Recientemente, se han implementado estudios exhaustivos en el ratón nuligénico para el receptor de progesterona (PRKO, que carece de las formas A y B de los receptores), el ratón nuligénico específicamente para la isoforma PR-A (PRAKO) y la isoforma PR-B (PRBKO). Se descubrieron diferentes fenotipos para PRKO, PRAKO y PRBKO en estudios de fisiología en términos de fertilidad, receptividad uterina a la ovulación, proliferación uterina, proliferación de la glándula mamaria, receptividad sexual en ratones hembras, actividad sexual en ratones machos y tendencias al infanticidio en ratones machos. Estos hallazgos proporcionan un gran desafío para los químicos sintéticos a la hora de construir no sólo un modulador selectivo del receptor de progesterona (SPRM), sino también un modulador selectivo del receptor de progesterona PR-A o PR-B.

Resumen de la invención

60 En una forma de realización, la presente invención proporciona nuevos piridina imidazoles de fórmula (I):



(I)

para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de progesterona,

en los que

$R_1$  y  $R_2$  están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo o heteroaril-alquilo; en los que el grupo cicloalquilo, aralquilo o heteroaril-alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, -SH, -S(alquilo),  $SO_2$ (alquilo),  $NO_2$ , CN,  $CO_2H$ ,  $-OR^C$ ,  $-SO_2-NR^D R^E$ ,  $-NR^D R^E$ ,  $NR^D-SO_2-R^F$ ,  $-(alquilo)_{0-4}-C(O)NR^D R^E$ ,  $(alquilo)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ ,  $-(alquilo)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(alquilo)_{0-4}-NR^D R^E$ ;

en los que  $R^C$  está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquil-alquilo; en los que el grupo cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo o grupo heterocicloalquil-alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, -SH, -S(alquilo),  $SO_2$ (alquilo),  $NO_2$ , CN,  $CO_2H$ ,  $R^C$ ,  $-SO_2-NR^D R^E$ ,  $NR^D R^E$ ,  $NR^D-SO_2-R^F$ ,  $-(alquilo)_{0-4}-C(O)-NR^D R^E$ ,  $-(alquilo)_{0-4}-NR^D-C(O)-R^F$ ,  $-(alquilo)_{0-4}-(Q)_{0-1}-(alquilo)_{0-4}-NR^D R^E$ ;

en los que Q está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH, N(alquilo) y  $CH=CH$ ;

en los que  $R^D$  y  $R^E$  están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; como alternativa,  $R^D$  y  $R^E$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4 a 8 miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo o heterocicloalquilo; en los que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en los que  $R^F$  está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquil-alquilo; en los que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

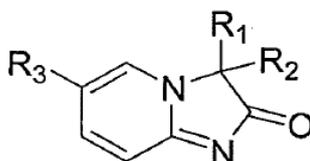
$R_3$  está seleccionado del grupo que consiste en halógeno,  $CF_3$ , hidroxilo,  $R^C$ , nitro, ciano,  $SO_2$ (alquilo),  $-C(O)R^G$ ,  $-C(O)OR^G$ ,  $-OC(O)R^G$ ,  $OC(O)OR^G$ ,  $OC(O)N(R^G)_2$ ,  $-N(R^G)C(O)R^G$ ,  $-OSi(R^G)_3$ ,  $-OR^G$ ,  $-SO_2N(R^G)_2$ ,  $-O-(alquilo)_{1-4}-C(O)R^G$ ,  $-O-(alquilo)_{1-4}-C(O)OR^G$ , arilo y heteroarilo, en los que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano,  $-OC(O)$ -alquilo o  $-C(O)O$ -alquilo;

en los que cada  $R^G$  está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo; en los que el grupo alquilo, arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano,  $-OC(O)$ -alquilo o  $-C(O)O$ -alquilo;

como alternativa, dos grupos  $R^G$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo; en los que el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona nuevos piridina imidazoles de fórmula (I):



(I)

en los que

$R_1$  y  $R_2$  están conectados mediante  $-(CH_2)_{4-5}-$  para formar un anillo espiro de 5 ó 6 miembros; y  $R^C$ ,  $R^D$ ,  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R_3$  y  $R^G$  son como se ha definido anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Los compuestos de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico y algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a isómeros y diastereómeros ópticos. Aunque se muestra sin atender a la estereoquímica en la Formula 1, la presente invención incluye tales isómeros y diastereómeros ópticos, así como los racémicos y resueltos, los estereoisómeros S y R enantioméricamente puros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

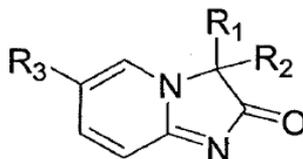
10 Es ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustra la invención un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Se describe el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente en el tratamiento de un trastorno mediado por uno o más receptores de progesterona.

20 Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar: (a) la hemorragia disfuncional, (b) la endometriosis, (c) los leiomiomas uterinos, (d) la amenorrea secundaria, (e) el síndrome de ovario poliquístico, (f) los carcinomas y los adenocarcinomas de endometrio, ovario, mama, colon, próstata y (g) minimizar los efectos secundarios de la hemorragia cíclica menstrual.

#### Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (I):



(I)

35 en el que  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_3$  son como se definen en el presente documento, útil para el tratamiento de trastornos mediados por un receptor de progesterona. Más concretamente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la prevención de trastornos mediados por los receptores de progesterona-A y progesterona-B. Más preferentemente, los compuestos de la presente invención son moduladores selectivos de tejido del receptor de progesterona.

40 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con el agotamiento de progesterona, los cánceres sensibles a hormonas y la hiperplasia, la endometriosis, los fibroides uterinos y la osteoartritis.

45 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con el agotamiento de progesterona, la amenorrea secundaria, la hemorragia disfuncional, los leiomiomas uterinos, la endometriosis; el síndrome de ovario poliquístico, los carcinomas y los adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata, o la minimización de los efectos secundarios de la hemorragia cíclica menstrual.

50 En una forma de realización de la presente invención  $R_1$ ,  $R_2$  son ambos grupos metilo. En otra forma de realización de la presente invención  $R_1$ ,  $R_2$  están conectados mediante  $-(CH_2)_4-$  para formar un anillo espiro de 5 miembros. En otra forma de realización de la presente invención  $R_1$ ,  $R_2$  están conectados mediante  $-(CH_2)_5-$  para formar un anillo espiro de 6 miembros.

55 En una forma de realización de la presente invención  $R_3$  está seleccionado de entre halógeno, CN,  $CF_3$ ,  $NO_2$  o  $SO_2$ (alquilo). En otra forma de realización de la presente invención  $R_3$  está seleccionado de entre grupos arilo, heteroarilo, en la que los grupos arilo o heteroarilo están mono, di o trisustituidos por halógeno,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , CN, O(alquilo).

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos según la presente invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención porten un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, acetato, edisilato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoc lato, tosilato, trietyoduro y valerato.

La presente descripción describe profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto necesario. Por lo tanto, en la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* tras la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "antagonista de progestágeno" incluirá mifepristona, J-867 (Jenapharm / TAP Pharmaceuticals), J-956 (Jenapharm / TAP Pharmaceuticals), ORG-31710 (Organon), ORG-32638 (Organon), ORG-31806 (Organon), onapristona y PRA248 (Wyeth).

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "halógeno" se referirá a cloro, bromo, flúor y yodo.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo", utilizado en solitario o como parte de un grupo sustituyente, incluye composiciones de cadena lineal y ramificada de uno a ocho átomos de carbono. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. A menos que se indique lo contrario, "inferior" cuando se utiliza con alquilo, se refiere a una composición de cadena carbonada de 1-4 átomos de carbono. Del mismo modo, el grupo " $-(alquilo)_{0-4}$ ", ya sea en solitario o como parte de un grupo sustituyente grande, se referirá a la ausencia de un grupo alquilo o a la presencia de un grupo alquilo que comprende de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ,  $CH_2CH_2CH_2CH_2-$ , y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "alcoxi" indicará un radical éter con oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada anteriormente descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "arilo" se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos tales como fenilo, naftilo, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "aralquilo" se referirá a cualquier grupo alquilo inferior sustituido con un grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares. Los ejemplos adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo" se referirá a cualquier sistema de anillo estable, saturado, monocíclico, de 3-8 miembros, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilalquilo" se referirá a cualquier grupo alquilo inferior sustituido con un grupo cicloalquilo. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclohexil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclohexil-etilo, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "aciloxi" se referirá a un grupo radical de fórmula  $-O-C(O)R$  en el que R es alquilo, arilo o aralquilo, en el que el alquilo, arilo o

aralquilo está opcionalmente sustituido. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "carboxilato" se referirá a un grupo radical de fórmula  $-C(O)OR$  en el que R es alquilo, arilo o aralquilo, en el que el alquilo, arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "heteroarilo" indicará cualquier estructura de anillo aromático, monocíclico, de cinco o seis miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que  
10 consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo puede estar fijado a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable.

15 Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizínilo, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, y similares.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "heteroaril-alquilo" se referirá a cualquier grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heteroarilo. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, piridil-metilo, isoquinolinil-metilo, tiazolil-etilo, furil-etilo, y similares.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" indicará cualquier estructura de anillo, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, de cinco a siete miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S; o un sistema de anillo bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático, de nueve a diez miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente uno a  
30 cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterocicloalquilo puede estar fijado a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable.

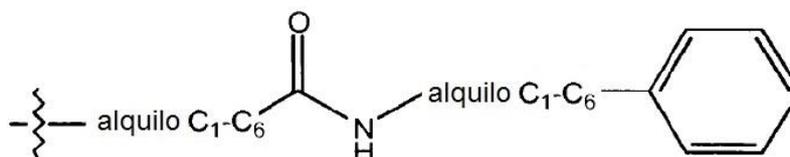
35 Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritanilo, indolinilo, cromenilo, 3, 4-metilendioxifenilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, y similares.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "heterocicloalquil-alquilo" se referirá a cualquier grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocicloalquilo. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, piperidinil-metilo, piperazinil-metilo, piperazinil-etilo, morfolinil-metilo, y similares.

45 Cuando un grupo particular está "sustituido" (por ejemplo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, los más preferentemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes. Además, cuando el grupo aralquilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquil-alquilo o cicloalquil-alquilo está sustituido, el(los) sustituyente(s) puede(n) estar en cualquier porción del grupo (es decir, el(los) sustituyente(s) puede(n) estar en la porción arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo o alquilo del grupo.)

50 Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" se refiere a que cuando es posible más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros.

55 Según la nomenclatura convencional utilizada a lo largo de la presente descripción, se describe en primer lugar la porción terminal de la cadena lateral indicada, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de fijación. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil alquilaminocarbonilo  $C_1-C_6$  alquilo  $C_1-C_6$ " se refiere a un grupo de fórmula:



Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

5	Ac	grupo acetilo (-C(O)CH <sub>3</sub> )
	DCM	diclorometano
	DMF	dimetil formamida
	ERT	tratamiento estrogénico sustitutivo
	Et	etilo (es decir, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
	EtOAc	acetato de etilo
10	FBS	suero de ternera fetal
	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	HRT	tratamiento hormonal sustitutivo
	MeOH	metanol
	Ph	fenilo
15	TEA o Et <sub>3</sub> N	triethylamina
	THF	tetrahidrofurano
	TsOH	ácido toluenosulfónico

20 El término "sujeto" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

25 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce en un sistema tisular, animal o humano, la respuesta biológica o médica que busca un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado. Cuando la presente invención se refiera al cotratamiento que comprende la administración de uno o más compuestos de fórmula I y un progestágeno o antagonista de progestágeno, "cantidad terapéuticamente eficaz" se referirá a aquella cantidad de la combinación de agentes tomados juntos para que el efecto combinado induzca la respuesta biológica o médica deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de cotratamiento que comprende la administración de un compuesto de fórmula I y progestágeno sería la cantidad del compuesto de fórmula I y la cantidad del progestágeno que al tomarse juntos o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz. Además, un experto en la materia reconocerá que en caso de cotratamiento con una cantidad terapéuticamente eficaz, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula I y/o la cantidad del progestágeno o antagonista de progestágeno individualmente puede ser, o no, terapéuticamente eficaz.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cotratamiento" se referirá al tratamiento de un sujeto que lo necesita administrando uno o más compuestos de fórmula I con un progestágeno o antagonista de progestágeno, donde el(los) compuesto(s) de fórmula I y el progestágeno o antagonista de progestágeno se administran mediante cualquier medio adecuado, simultáneamente, secuencialmente, por separado o en una sola formulación farmacéutica. Cuando el(los) compuesto(s) de fórmula I y el progestágeno o antagonista de progestágeno se administran en formas de dosificación separadas, el número de dosis administradas al día para cada compuesto puede ser igual o diferente. El(los) compuesto(s) de fórmula I y el progestágeno o antagonista de progestágeno puede administrarse a través de la misma vías de administración o vías diferentes. Los ejemplos de métodos adecuados de administración incluyen, pero no se limitan a, oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutánea (sc), transdérmica y rectal. Los compuestos pueden administrarse también directamente al sistema nervioso, incluidas, pero no limitadas a, las vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o periespinal mediante la liberación mediante agujas y/o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo. El(los) compuesto(s) de fórmula I y el progestágeno o antagonista de progestágeno pueden administrarse según regímenes simultáneos o alternos, en el mismo momento o en momentos diferentes durante el tratamiento, simultáneamente en formas divididas o individuales.

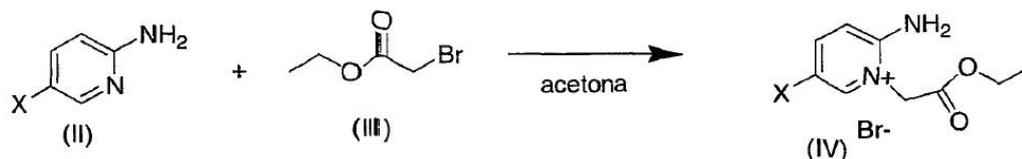
50 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado directo o indirecto de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

55 Un experto en la materia reconocerá que puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más de los grupos R<sup>3</sup> y/o R<sup>4</sup> en cualquiera de las etapas del procedimiento descrito anteriormente. Esto puede lograrse utilizando grupos protectores conocidos, y reactivos y condiciones de protección y desprotección conocidos, por ejemplo tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

60 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el proceso esbozado en el Esquema (I).

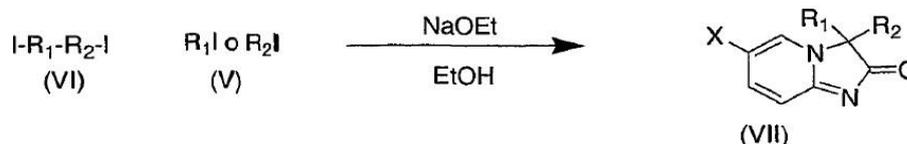
65

5



10

15



**Esquema I**

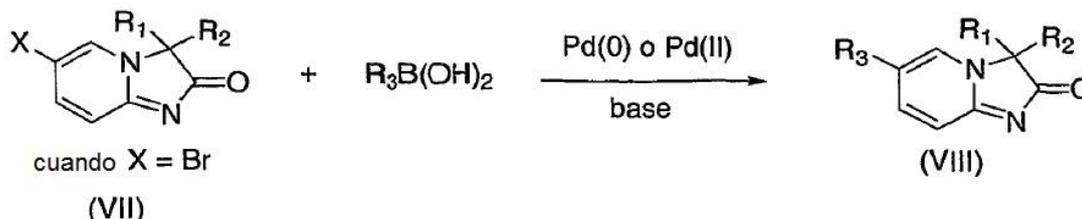
20

25

30

Más concretamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II), en el que X es halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>(alquilo), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III), un compuesto conocido, en un disolvente orgánico tal como acetona, THF, 1,4-dioxano, éter etílico y similares, a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IV). La ciclación del compuesto IV y yoduro de alquilo (V) o diyoduro de alquilo (VI) puede efectuarse en presencia de una base orgánica tal como NaOMe, NaOEt, KOtBu, NaOtBu y similares, o una base inorgánica, tal como NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KF y similares; en presencia de un disolvente orgánico, tal como MeOH, EtOH, iPrOH, tBuOH a una temperatura en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0°C y 100°C, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII).

35



40

**Esquema II**

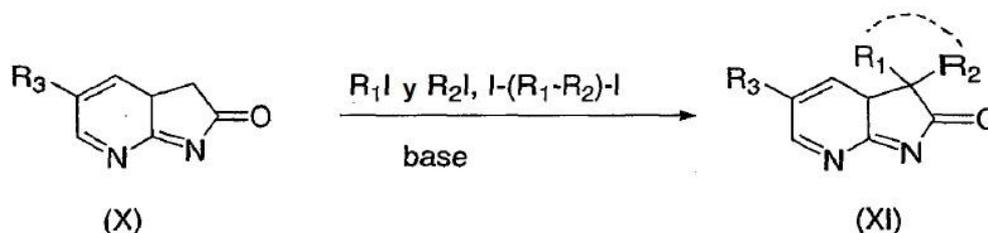
45

50

Preferentemente, el compuesto de fórmula (VII), en el que X es Br o I, un compuesto preparado a partir del Esquema I, puede reaccionar adicionalmente con ácido borónico de arilo o heteroarilo de fórmula R<sub>3</sub>B(OH)<sub>2</sub>, un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en presencia de los catalizadores paladio (0) o paladio (+2), tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> con PPh<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> y similares, en presencia de una base inorgánica, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOAc, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NaOAc, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y similares, en un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano, THF, tolueno, con una pequeña cantidad de agua; a una temperatura en el intervalo comprendido entre 0°C y 125°C, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VIII).

55

60

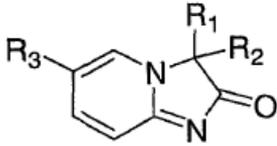


65

**Esquema III**

Preferentemente, el compuesto de fórmula (X), un compuesto conocido preparado según el procedimiento descrito en el documento WO2003/082868, se desprotonó en presencia de una base orgánica, tal como nBuLi, LDA, NaHMDS y similares, en un disolvente aprótico tal como THF, éter o hexano a una temperatura en el intervalo comprendido entre -78°C y -40°C; a continuación, se hizo reaccionar el anión con yoduro de fórmula R<sub>1</sub>I o R<sub>2</sub>I o diyoduro de fórmula I-(R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>)-I para generar el compuesto de fórmula (XI).

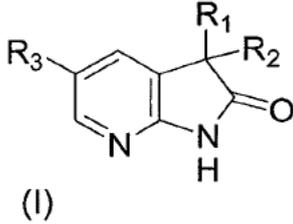
Tabla 1



(I)

Ej. #	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	MF
1-C3	Espirociclohexano	Br	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O
3	Espirociclohexano	3-Cl-fenilo	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O
1-C1	Dimetilo	Br	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> O
2	Dimetilo	3-Cl-fenilo	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O
4	Dimetilo	3-CN-fenilo	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O
5	Dimetilo	Cl	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O
6	Espirociclohexilo	Cl	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O
7	Dimetilo	3,5-di-F-fenilo	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O
8	Dimetilo	3-NO <sub>2</sub> -fenilo	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
9	Dimetilo	3-CF <sub>3</sub> -fenilo	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O
10	Dimetilo	2,4-di-F-fenilo	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O
11	Dimetilo	3,5-di-CF <sub>3</sub> -fenilo	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O
12	Dimetilo	3-MeO-fenilo	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
13	Dimetilo	3-F-fenilo	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O
14	Dimetilo	2-Cl-fenilo	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O
1-C2	espirociclopentano	Br	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O
15	espirociclohexano	3-F-fenilo	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O
16	espirociclohexano	3-MeO-fenilo	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
17	espirociclohexano	3,5-di-CF <sub>3</sub> -fenilo	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O
18	espirociclohexano	3-NO <sub>2</sub> -fenilo	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
19	espirociclohexano	3-CF <sub>3</sub> -fenilo	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O
20	espirociclohexano	3-CN-fenilo	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O
21	espirociclohexano	3,5-di-F-fenilo	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O
22	espirociclohexano	3,4-di-Cl-fenilo	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O
23	espirociclohexano	2,4-di-F-fenilo	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O
24	espirociclopentano	3-Cl-fenilo	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O
25	espirociclopentano	3-CN-fenilo	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O
26	espirociclopentano	3-F-fenilo	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O
27	espirociclopentano	3-NO <sub>2</sub> -fenilo	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
28	espirociclopentano	3,4-di-Cl-fenilo	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O
29	espirociclopentano	3,5-di-CF <sub>3</sub> -fenilo	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O
30	espirociclopentano	3-Cl-4-F-fenilo	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClFN <sub>2</sub> O

Tabla 2

 <p>(I)</p>			
Ej. #	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	MF
31	Espirociclohexano	3-F-fenilo	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
32	Dimetilo	3-F-fenilo	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> CIN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación concreta en una molécula sea independiente de sus definiciones en otro lugar en esa molécula. Se entiende que un experto habitual en la técnica puede seleccionar los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica así como los métodos establecidos en el presente documento. Se pretende, además, que cuando  $m$  sea  $> 1$ , los sustituyentes  $R^4$  correspondientes pueden ser iguales o diferentes.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en forma de sales derivadas de ácidos o bases fisiológica o farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y, según sea el caso, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico y ácido maleico. Otras sales incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio en forma de ésteres, carbamatos y otras formas "profármaco" convencionales, que, cuando se administran en tal forma, se convierten en el resto activo *in vivo*.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención, preferentemente en combinación con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención también incluye compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con el receptor de progesterona, comprendiendo el uso administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más compuestos como se ha descrito anteriormente en los que R es un grupo alquilo, arilo, heteroarilo o alquilarilo.

Los antagonistas de los receptores de progesterona de la presente invención, utilizados en solitario o en combinación, pueden utilizarse en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades neoplásicas benignas y malignas. Los usos específicos de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención incluyen el tratamiento y/o la prevención de los fibromiomas uterinos, la endometriosis, la hipertrofia prostática benigna; los carcinomas y los adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata, pituitaria, meningioma y otros tumores dependientes de hormonas. Los usos adicionales de los presentes antagonistas del receptor de progesterona incluyen la sincronización del estro en el ganado.

Los agonistas de los receptores de progesterona de la presente invención, utilizados en solitario o en combinación, pueden utilizarse también en el tratamiento y/o la prevención de la hemorragia disfuncional, los leiomiomas uterinos, la endometriosis; el síndrome de ovario poliquístico, los carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata. Los usos adicionales de la invención incluyen la estimulación de la ingesta de alimentos.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en el presente documento, preferentemente en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Cuando se emplean los compuestos para las utilidades anteriores, pueden combinarse con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, disolventes, diluyentes y similares, y pueden administrarse por vía oral en formas tales como comprimidos, cápsulas, polvos dispersables, gránulos o suspensiones que contengan, por ejemplo, de aproximadamente un 0,05% a un 5% de agente de suspensión, jarabes que contengan, por ejemplo, de aproximadamente un 10% a un 50% de azúcar, y elixires que contengan, por ejemplo, de un 20% a un 50% de etanol, y similares, o por vía parenteral en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles que contengan de aproximadamente un 0,05% a un 5% de agente de suspensión en un medio isotónico. Tales preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 90% del principio activo en combinación con el vehículo, más habitualmente entre aproximadamente un 5% y un 60% en peso.

La dosificación eficaz de principio activo empleada puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración y la gravedad de la afección que se está tratando. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal del animal, preferentemente proporcionada en dosis divididas de dos a cuatro veces al día, o en una forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosis diaria total es de aproximadamente 1 mg a 100 mg, preferentemente de aproximadamente 2 mg a 80 mg. Las formas de dosificación adecuadas para uso interno comprenden de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg del compuesto activo en mezcla íntima con un vehículo sólido o líquido farmacéuticamente aceptable. Esta pauta posológica puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse diariamente varias dosis divididas o puede reducirse proporcionalmente la dosis según indiquen las exigencias de la situación terapéutica.

Estos compuestos activos pueden administrarse por vía oral, así como por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, mientras que los vehículos líquidos incluyen agua estéril, polietilenglicoles, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceite de maíz, de cacahuete y de sésamo, según resulten apropiados a la naturaleza del principio activo y la forma particular de administración deseada. Pueden incluirse ventajosamente adyuvantes normalmente empleados en la preparación de composiciones farmacéuticas, tales como saporíferos, colorantes, conservantes y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Las composiciones farmacéuticas preferentes desde el punto de vista de la facilidad de preparación y administración son las composiciones sólidas, particularmente comprimidos y cápsulas rellenas de líquido o rellenas duras. Resulta preferente la administración oral de los compuestos.

Estos compuestos activos también pueden administrarse por vía parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como base libre o sal farmacológicamente aceptable pueden prepararse en agua mezcladas adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de poder inyectarse fácilmente. Debe ser estable en condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceite vegetal.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la preparación y el uso de los compuestos de la invención.

### Ejemplo 1

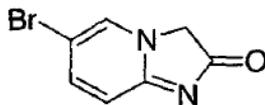
#### A. 2-Amino-5-bromo-1-etoxicarbonilmetil-piridinio; bromuro



Se disolvió 2-amino-5-bromopiridina (10,88 g, 62,9 mmol) en acetona (65 ml). A esta solución se añadió bromoacetato de etilo (7,7 ml, 69,2 mmol). La solución se calentó a reflujo durante toda la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y se separó por filtración un sólido blanquecino. El sólido se lavó con acetona y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino (13,74 g, 64%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,91 (s, 2H), 8,42 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 8,09 (dd,  $J = 2,2$  y 9,5 Hz, 1 H), 7,10 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1 H), 5,11 (s, 2H), 4,21 (q,  $J = 7,1$  y 14,2, 2H), 1,26 (t,  $J = 7,1$ , 3H); MS (m/e): 259 (MH $^+$ ).

**B. 6-Bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

5



10

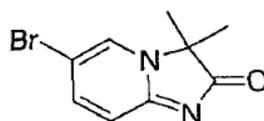
15

A una solución de 2-amino-5-bromo-1-etoxicarbonilmetil-piridinio; bromuro (2,86 g, 8,4 mmol) en metanol (30 ml) se añadió metóxido de sodio (25% en peso, 2,5 ml, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua y a continuación se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se evaporaron para producir un sólido de color canela. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con metanol/diclorometano al 3%, 5% y 10%. El producto se obtuvo en forma de sólido de color marrón (56 mg, 3%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (s, 1 H), 7,67 (dd,  $J = 1,6, 9,5$  Hz, 1 H), 7,07 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1 H), 4,52 (s, 2H); MS (m/e): 215 ( $\text{MH}^+$ ); HRMS:  $\text{MH}^+$  calculado para  $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}$  212,9672; encontrado 212,9664.

20

**C1. 6-bromo-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

25



30

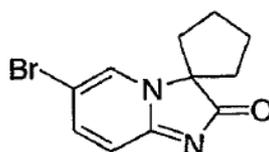
35

Se preparó una solución de 2-amino-5-bromo-1-etoxicarbonilmetil-piridinio; bromuro (6,11 g, 17,97 mmol) en 100 ml de etanol, seguido de etóxido de sodio (21% en peso, 20,5 ml, 54,9 mmol). Al cabo de una hora, se añadió yodometano (2,3 ml, 37,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en diclorometano. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con metanol/diclorometano al 5%. El producto se obtuvo en forma de sólido de color canela (1,07 g, 25%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (s, 1 H), 7,67 (dd,  $J = 1,8$  y  $9,4$  Hz, 1 H), 7,13 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1 H), 1,59 (s, 6H); MS (m/e): 241 ( $\text{MH}^+$ ).

40

**C2. 6-bromo-3,3-espiro[ciclopentano]imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

45



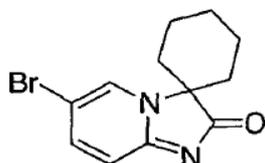
50

55

Se agitó 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona (0,211 g 1 mmol), NaOMe (25% en MeOH, 0,26 g, 1,2 mmol), en MeOH (5,0 ml). Se añadió lentamente 1,4-diyodobutano (0,310 g, 1,0 mmol). Esto se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y a continuación se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se evaporaron para producir un sólido de color canela. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con metanol/diclorometano al 5%. El producto se obtuvo en forma de sólido de color blanco (20 mg, 20%). Se llevaron a cabo varias corridas con diferente escala y el mejor rendimiento es del 50%.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (s, 1 H), 7,62 (d, 1H,  $J = 12$  Hz), 7,04 (d, 1 H,  $J = 12$  Hz), 2,52 - 1,83 (m, 8H); MS (m/e): 267( $\text{MH}^+$ ).

**C3. 6-bromo-3,3-espiro[ciclohexano]imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

60

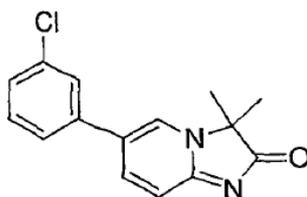


65

Se preparó una solución de 2-amino-5-bromo-1-etoxicarbonilmetil-piridinio; bromuro (4,66 g, 13,70 mmol) en 80 ml de etanol, seguido de etóxido de sodio (21% en peso, 15,4 ml, 41,11 mmol). Al cabo de una hora, se añadió 5-diiodopentano (2,2 ml, 15,07 mmol) y la reacción se dejó continuar durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y a continuación se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se evaporaron para producir un sólido de color canela. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con metanol/diclorometano al 5%. El producto se obtuvo en forma de sólido de color naranja (1,15 g, 30%).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 2,2$  y 9,4 Hz, 1 H), 7,07 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1 H), 1,75-1,64 (m, 4H), 1,46-1,37 (s, 1 H); MS (m/e): 282( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 2

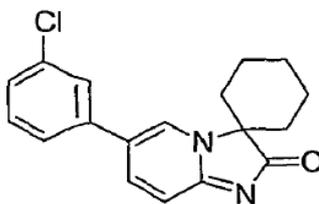
#### 6-(3-cloro-fenil)-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona



A un matraz de fondo redondo, se añadió 6-bromo-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona (60 mg, 0,25 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (39 mg, 0,25 mmol), carbonato de potasio (69 mg, 0,25 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (29 mg, 0,025 mmol), dioxano (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo hasta consumirse el material de partida, controlado mediante HPLC-MS. La solución se enfrió y se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con metanol/diclorometano al 5% para proporcionar el producto deseado en forma de sólido blanquecino (43 mg, 63%).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (dd,  $J = 1,8$  y 9,1 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,46-7,27 (m, 5H), 1,64 (s, 6H); MS (m/e): 273 ( $\text{MH}^+$ ); HRMS:  $\text{MH}^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$  273,0794; encontrado 273,0800.

### Ejemplo 3

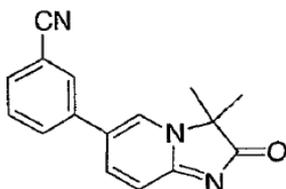
#### 6-(3-cloro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 71% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclohexano]imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (dd,  $J = 2,1$  y 9,2 Hz, 1 H), 7,76 (d,  $J = 1,4$ , 1 H), 7,45-7,33 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 1 H), 1,78-1,71 (m, 4H), 1,49-1,42 (m, 1H); MS (m/e): 313 ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 4

#### 3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-benzonitrilo (JNJ-27385696)

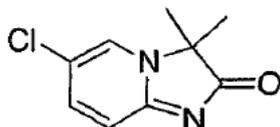


Se preparó el producto del título con un rendimiento del 12% en forma de sólido de color amarillo según el

procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando como material de partida ácido 3-cianofenilborónico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 (dd,  $J = 2,1$  y  $9,2$  Hz, 1 H), 7,76-7,69 (m, 4H), 7,61 (m, 1H), 7,31 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1 H), 1,65 (s, 6H); MS (m/e): 264( $\text{MH}^+$ ); HRMS:  $\text{MH}^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$  264,1137; encontrado 264,1130.

#### Ejemplo 5

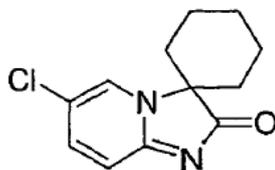
#### 6-cloro-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 44% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1-C1, partiendo de 5-cloro-piridin-2-ilamina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 7,57 (dd,  $J = 2,3$  y  $9,5$  Hz, 1 H), 7,16 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1 H), 1,59 (s, 6H); MS (m/e): 197 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Ejemplo 6

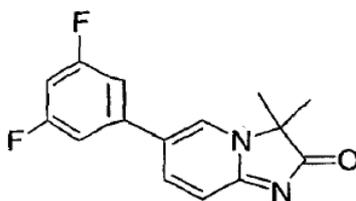
#### 6-cloro-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 14% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1-C3, partiendo de 5-cloro-piridin-2-ilamina.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (t,  $J = 1,8$  y  $0,4$  Hz, 1 H), 7,53 (dd,  $J = 2,3$  y  $9,4$  Hz, 1 H), 7,11 (dd,  $J = 0,4$ ,  $9,4$  Hz, 1H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,46-1,36 (m, 1H); MS (m/e): 237 ( $\text{MH}^+$ ).

#### Ejemplo 7

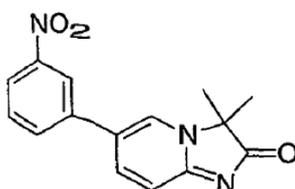
#### 6-(3,5-difluoro-fenil)-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona (JNJ-27 446913)



Se preparó el producto del título con un rendimiento del 73% en forma de sólido de color amarillo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando como material de partida ácido 3,5-difluorofenilborónico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (dd,  $J = 2,1$  y  $9,2$  Hz, 1 H), 7,77 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1 H), 7,29 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1 H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 1 H), 1,64 (s, 6H); MS (m/e): 275( $\text{MH}^+$ ); HRMS:  $\text{MH}^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}$  275,0996; encontrado 275,1009.

#### Ejemplo 8

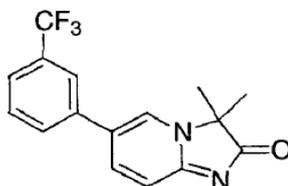
#### 3,3-dimetil-6-(3-nitro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona (JNJ-27504646)



Se preparó el producto del título con un rendimiento del 37% en forma de sólido de color amarillo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, utilizando como material de partida ácido 3-nitrofenilborónico.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,30-8,27 (m, 1 H), 7,89 (dd,  $J = 2,1$  y 9,2 Hz, 1 H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,70 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,33 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1 H), 1,66 (s, 6H); MS (m/e): 284 ( $\text{MH}^+$ ); HRMS:  $\text{MH}^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$  284,1035; encontrado 284,1028.

### Ejemplo 9

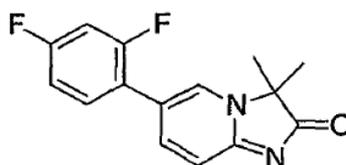
#### 3,3-dimetil-6-(3-trifluorometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona (JNJ-27512277)



Se preparó el producto del título con un rendimiento del 73% en forma de sólido blanquecino según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, utilizando como material de partida ácido 3-trifluorometilfenilborónico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (dd,  $J = 2,1$  y 9,2 Hz, 1 H), 7,76 (s,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 7,70-7,61 (m, 4H), 7,30 (d,  $J = 9,2$ , 1 H), 1,65 (s, 6H); MS (m/e): 307 ( $\text{MH}^+$ ); HRMS:  $\text{MH}^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  307,1058; encontrado 307,1052.

### Ejemplo 10

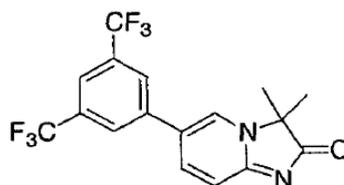
#### 6-(2,4-difluoro-fenil)-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona (JNJ-27518738)



Se preparó el producto del título con un rendimiento del 65% en forma de sólido de color blanco según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando como material de partida ácido 2,4-di-fluorofenilborónico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,78-7,74 (m, 2H), 7,37 (m, 1 H), 7,28-7,26 (m, 1 H), 7,05-6,95 (m, 2H), 1,62 (s, 6H); MS (m/e): 275 ( $\text{MH}^+$ ); HRMS:  $\text{MH}^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$  275,0996; encontrado 275,1008.

### Ejemplo 11

#### 6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona (27518803)

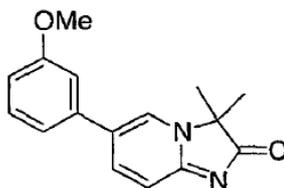


Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 75% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de ácido 3,5-di-trifluorometilfenil borónico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93-7,91 (m, 3H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,33 (dd,  $J = 1,8$  y 8,4 Hz, 1 H), 1,67 (s, 6H); MS (m/e): 375 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 12****6-(3-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

5

10



15

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 54% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y ácido 3-metoxifenil borónico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (dd,  $J = 2,1$  y  $9,2$  Hz, 1 H), 7,73 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H), 7,43-7,39 (m, 1 H), 7,28-7,25 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,97-6,94 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,63 (s, 6H); MS (m/e): 269 ( $\text{MH}^+$ ).

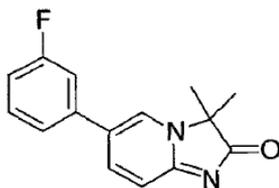
**Ejemplo 13**

20

**6-(3-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

25

30



35

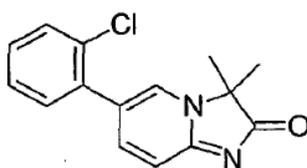
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 72% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el correspondiente ácido borónico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (dd,  $J = 2,1$  y  $9,2$  Hz, 1 H), 7,75 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 7,49-7,43 (m, 1 H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 1,64 (m, 6H); MS (m/e): 257 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 14**

40

**6-(2-cloro-fenil)-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

45



50

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 46% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el correspondiente ácido borónico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77-7,73 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1 H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1 H), 1,62 (s, 6H); MS (m/e): 273 ( $\text{MH}^+$ ).

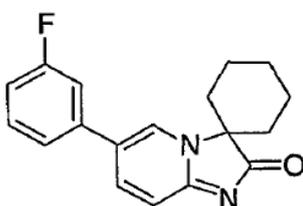
**Ejemplo 15**

55

**6-(3-Fluro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

60

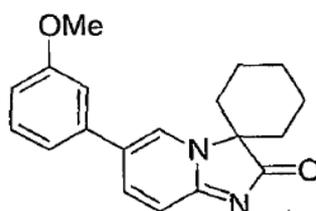
65



Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 39% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (dd,  $J = 2,1$  y  $9,2$  Hz, 1 H), 7,77 (d,  $J = 1,4$ , 1 H), 7,50-7,40 (m, 1 H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 1 H), 1,77-1,71 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 1 H); MS (m/e): 297 ( $\text{MH}^+$ ).

### **Ejemplo 16**

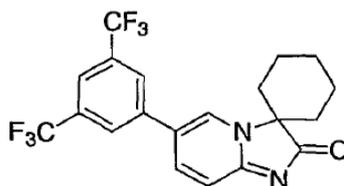
#### **6-(3-metoxi-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**



Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 67% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (dd,  $J = 2,1$  y  $9,2$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1 H), 7,40-7,38 (m, 1 H), 7,24-7,22 (m, 1 H), 7,04-7,02 (m, 1 H), 6,97-6,95 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,92-1,80 (s, 1 H), 1,77-1,68 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 1 H); MS (m/e): 309 ( $\text{MH}^+$ ).

### **Ejemplo 17**

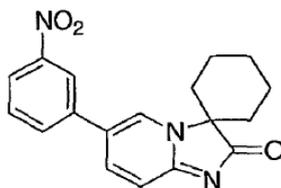
#### **6-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**



Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 35% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93-7,79 (m, 5H), 7,30-7,28 (m, 1 H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 1H); MS (m/e): 415 ( $\text{MH}^+$ ).

### **Ejemplo 18**

#### **6-(3-nitro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

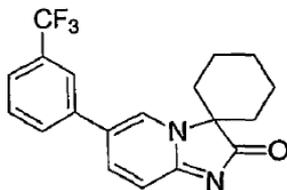


Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 8% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,34 (t,  $J = 1,9$  Hz, 1 H), 8,29-8,26 (m, 1 H), 7,88-7,79 (m, 3H), 7,69 (t,  $J = 7,9$ , 1 H), 7,31-7,26 (m, 1 H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 1 H), 1,81-1,70 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 1 H); MS (m/e): 324 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 19****6-(3-trifluorometil-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

5

10



15

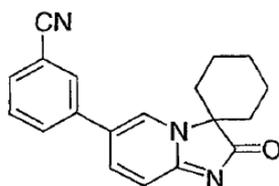
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 65% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (dd,  $J = 2,2$  y  $9,2$  Hz, 1 H), 7,78 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1 H), 7,69-7,62 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 1 H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 1 H), 1,80-1,71 (m, 4H), 1,47-1,43 (m, 1 H); MS (m/e): 347 ( $\text{MH}^+$ ).

20

**Ejemplo 20****6-(3-ciano-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

25

30



35

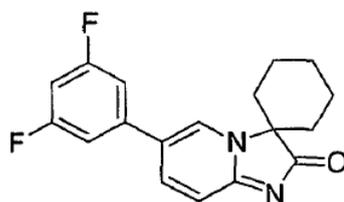
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 47% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82-7,79 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 1 H), 7,28-7,26 (m, 1 H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 1 H), 1,80-1,71 (m, 4H), 1,49-1,43 (m, 1 H); MS (m/e): 304 ( $\text{MH}^+$ ).

40

**Ejemplo 21****6-(3,5-difluoro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

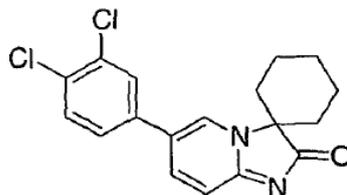
45

50

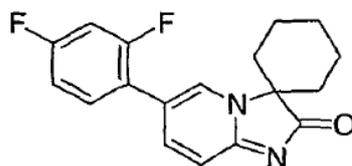


55

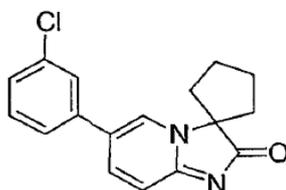
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 36% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,78-7,75 (m, 2H), 7,23 (s, 1 H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 1 H), 2,40-2,23 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 1 H), 1,77-1,65 (m, 4H), 1,50-1,37 (m, 1 H); MS (m/e): 315 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 22****6-(3,5-dicloro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

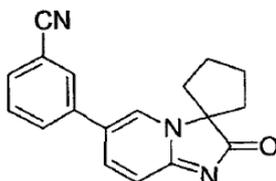
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 48% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79-7,76 (m, 1 H), 7,69-7,64 (m, 1 H), 7,58-7,53 (m, 1 H), 7,49-7,45 (m, 1 H), 7,31-7,23 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 1 H), 1,79-1,65 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 1 H); MS (m/e): 347 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 23****6-(2,4-difluoro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 48% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (s, 1 H), 7,75-7,72 (m, 1 H), 7,40-7,33 (m, 1 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 7,08-6,95 (m, 2H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1 H), 1,75-1,71 (m, 4H), 1,45-1,39 (m, 1 H); MS (m/e): 315 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 24****6-(3-cloro-fenil)-3,3-espiro[pentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

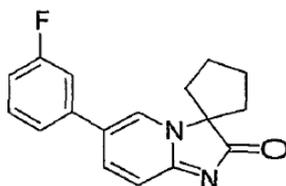
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 60% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclopentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (dd,  $J = 2,1$  y  $9,2$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,34-7,31 (m, 1 H), 7,25-7,23 (m, 1 H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 4H); MS (m/e): 299 ( $\text{MH}^+$ ).

**Ejemplo 25****6-(3-ciano-fenil)-3,3-espiro[pentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 31% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclopentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (dd,  $J = 2,2$  y  $9,2$  Hz, 1 H), 7,75-7,68 (m, 4H), 7,62 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 2,55-2,48 (m, 2H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 4H); MS (m/e): 290 ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 26

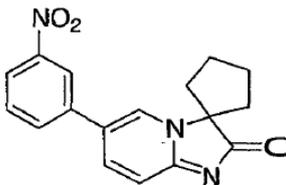
#### 6-(3-fluoro-fenil)-3,3-espiro[pentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona.



Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 58% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclopentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (dd,  $J = 2,0$  y  $9,1$  Hz, 1 H), 7,74 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,49-7,43 (m, 1 H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 2,54-2,48 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 4H); MS (m/e): 283 ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 27

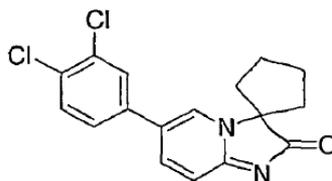
#### 6-(3-nitro-fenil)-3,3-espiro[pentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona



Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 48% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclopentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,33 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,29-8,27 (m, 1H), 7,87 (dd,  $J = 2,1$  y  $9,2$  Hz, 1 H), 7,83-7,68 (m, 2H), 7,70 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,30 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 2,54-2,49 (m, 2H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 4H); MS (m/e): 310 ( $\text{MH}^+$ ).

### Ejemplo 28

#### 6-(3,4-dicloro-fenil)-3,3-espiro[pentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona

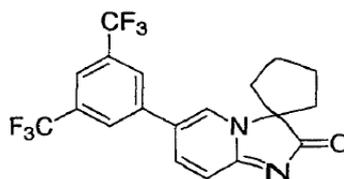


Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 58% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclopentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 (dd,  $J = 2,1$  y  $9,2$  Hz, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 4H); MS (m/e): 331 ( $\text{MH}^-$ ).

**Ejemplo 29****6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3,3-espiro[pentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

5

10



15

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 80% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclopentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 (s, 1 H), 7,88 (s, 2H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 1 H), 2,54-2,48 (m, 2H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 4H); MS (m/e): 401 ( $\text{MH}^+$ ).

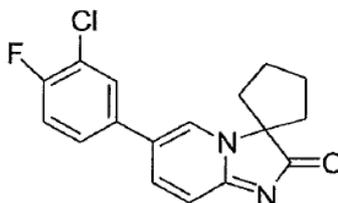
**Ejemplo 30**

20

**6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3,3-espiro[pentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona**

25

30



35

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 44% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 6-bromo-3,3-espiro[ciclopentano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona y el ácido borónico correspondiente.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (dd,  $J = 2,1$  y  $9,2$  Hz, 1 H), 7,70 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1 H), 7,49 (dd,  $J = 2,3$  y  $6,7$  Hz, 1 H), 7,34-7,22 (m, 3H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 4H); MS (m/e): 317 ( $\text{MH}^+$ ).

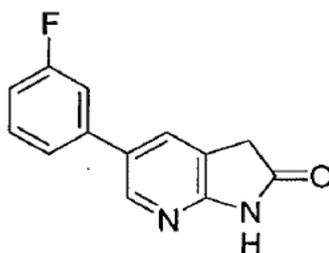
**Ejemplo 31 (Referencia)**

40

**A. 5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona**

45

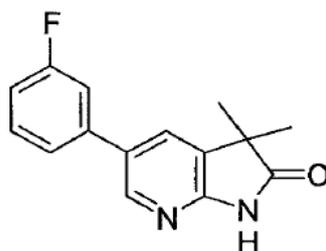
50



55

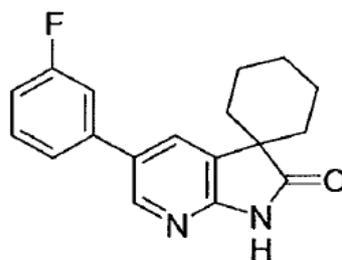
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 32% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, partiendo de 5-bromo-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (preparado según el procedimiento descrito en el documento WO2003082868, página 33) y ácido 3-fluoro-fenil borónico. La  $^1\text{H}$  RMN es la misma que la presentada en el documento WO2003082868, página 34.

60

**B. 5-(3-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona**

5  
10  
15  
20  
25

Una solución de 5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (91 mg, 0,40 mmol) en THF (8 ml) se enfrió a entre -10°C y -30°C en atmósfera de argón. A esta solución se añadió n-butil-litio (0,34 ml, 0,84 mmol) seguido de N,N,N',N'-tetrametilendiamina (0,13 ml, 0,84 mmol). La solución se agitó a -10°C durante 0,5 horas. Se añadió yodometano (0,05 ml, 0,84 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y a continuación se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se evaporaron para producir un sólido de color canela. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 40%. El producto se obtuvo en forma de sólido blanquecino (23 mg, 22%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,46-7,41 (m, 1 H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,24-7,23 (m, 1 H), 7,11-7,06 (m, 1 H), 1,48 (s, 6H); MS (m/e): 257 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 32 (Referencia)****5-(3-fluoro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona**

30  
35  
40  
45

Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 24% según el procedimiento descrito en el Ejemplo 30B, partiendo de 5-(3-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona y 1,5-diyodopentano. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,40 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,47-7,38 (m, 1 H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,24-7,23 (m, 1 H), 7,11-7,06 (m, 1H), 1,99-1,67 (m, 10H); MS (m/e): 297 (MH<sup>+</sup>).

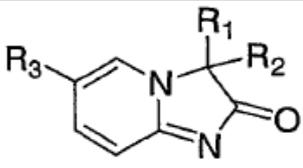
**Ejemplo 33****Ensayo in vitro**

55  
60  
65

Se cultivan células humanas de cáncer de mama T47D en medio RPMI sin rojo fenol (Invitrogen) que contiene suero de ternera fetal inactivado por calor al 10% (v/v) (FBS; Hyclone), penicilina-estreptomina al 1% (v/v) (Invitrogen), glutamina al 1% (p/v) (Invitrogen) y 10 mg/ml de insulina (Sigma). Las condiciones de incubación son 37°C en ambiente con dióxido de carbono al 5% (v/v) humidificado. Para el ensayo, las células se siembran en placas de cultivo para tejidos de 96 pocillos a 10.000 células por pocillo en medio de ensayo [medio RPMI sin rojo fenol (Invitrogen) que contiene FBS tratado con carbón al 5% (v/v) (Hyclone) y penicilina-estreptomina al 1% (v/v) (Invitrogen)]. Dos días más tarde, el medio se decanta y los compuestos se añaden en una concentración final de sulfóxido de dimetilo al 0,1% (v/v) en medio de ensayo de nueva aportación. Veinticuatro horas más tarde, se realiza un ensayo de fosfatasa alcalina con un kit SEAP (BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA). En resumen, el medio se decanta y las células se fijan durante 30 minutos a temperatura ambiente con formol al 5% (v/v) (Sigma). Las células se lavan una vez con solución salina tamponada de Hank a temperatura ambiente (Invitrogen). Se añaden volúmenes iguales (0,05 ml) de 1X tampón de dilución, tampón de ensayo y mezcla de sustrato/potenciador 1:20. Al cabo de 1 hora de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, el lisado se transfiere a una placa blanca de

96 pocillos (Dynex) y se lee la luminiscencia utilizando un LuminoSkan Ascent (Thermo Electron, Woburn, MA).

**Tabla 3**

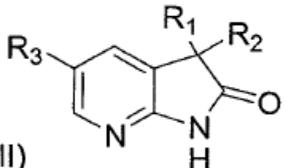


(I)

Ej. #	R1, R2	R4	% inh.
1-C3	Espirociclohexano	Br	
3	Espirociclohexilo	3-Cl-fenilo	104%
1-C1	Dimetilo	Br	53%
2	Dimetilo	3-Cl-fenilo	15%
4	Dimetilo	3-CN-fenilo	19%
5	Dimetilo	Cl	31%
6	Espirociclohexilo	Cl	42%
7	Dimetilo	3,5-di-F-fenilo	40%
8	Dimetilo	3-NO <sub>2</sub> -fenilo	33%
9	Dimetilo	3-CF <sub>3</sub> -fenilo	17%
10	Dimetilo	2,4-di-F-fenilo	29%
11	Dimetilo	3,5-di-CF <sub>3</sub> -fenilo	19%
12	Dimetilo	3-MeO-fenilo	3.1%
13	Dimetilo	3-F-fenilo	14%
14	Dimetilo	2-Cl-fenilo	0%
1-C2	espirociclopentano	Br	35%
15	espirociclohexano	3-F-fenilo	0%
16	espirociclohexano	3-MeO-fenilo	01%
17	espirociclohexano	3,5-di-CF <sub>3</sub> -fenilo	04%
18	espirociclohexano	3-NO <sub>2</sub> -fenilo	98%
19	espirociclohexano	3-CF <sub>3</sub> -fenilo	97%
20	espirociclohexano	3-CN-fenilo	96%
21	espirociclohexano	3,5-di-F-fenilo	99%
22	espirociclohexano	3,4-di-Cl-fenilo	88%
23	espirociclohexano	2,4-di-F-fenilo	96%
24	espirociclopentano	3-Cl-fenilo	1%
25	espirociclopentano	3-CN-fenilo	2%
26	espirociclopentano	3-F-fenilo	2%
27	espirociclopentano	3-NO <sub>2</sub> -fenilo	86%
*28	espirociclopentano	3,4-di-Cl-fenilo	22%
29	espirociclopentano	3,5-di-CF <sub>3</sub> -fenilo	25%
30	espirociclopentano	3-Cl-4-F-fenilo	21%

\*: % de activación: 93,82% @ 3000 nM, CE50 = 1950 nM.

**Tabla 4** (Referencia)

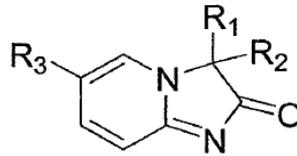


(II)

Ej. #	R1, R2	R3	% inh.	CI <sub>50</sub> (nM)
31	espirociclo hexano	3-F-fenilo	92% @ 10 uM 95% @ 3uM	4484
32	Dimetilo	3-F-fenilo	58% @ 10uM 58% @ 3 uM	7027

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de progesterona, en el que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, aralquilo o heteroaril-alquilo; en el que el grupo cicloalquilo, aralquilo o heteroaril-alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alcoxilo, -SH, -S(alquilo), SO<sub>2</sub>(alquilo), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, -OR<sup>C</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>, -NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>, NR<sup>D</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>F</sup>, -(alquilo)<sub>0-4</sub>-C(O)NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>, (alquilo)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>-C(O)-R<sup>F</sup>, -(alquilo)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(alquilo)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>;

en el que R<sup>C</sup> está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquil-alquilo; en el que el grupo cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, -SH, -S(alquilo), SO<sub>2</sub>(alquilo), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, R<sup>C</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>, NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>, NR<sup>D</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>F</sup>, -(alquilo)<sub>0-4</sub>-C(O)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>, -(alquilo)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>-C(O)-R<sup>F</sup>, -(alquilo)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(alquilo)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>,

en el que Q está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH, N(alquilo) y CH=CH; en el que R<sup>D</sup> y R<sup>E</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; como alternativa, R<sup>D</sup> y R<sup>E</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4 a 8 miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo o heterocicloalquilo; en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, carboxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

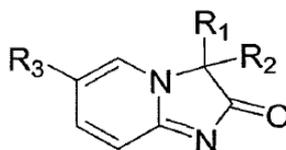
en el que R<sup>F</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquil-alquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, carboxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

R<sub>3</sub> está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CF<sub>3</sub>, hidroxilo, R<sup>C</sup>, nitro, ciano, SO<sub>2</sub>(alquilo), -C(O)R<sup>G</sup>, -C(O)OR<sup>G</sup>, OC(O)R<sup>G</sup>, -OC(O)OR<sup>G</sup>, -OC(O)N(R<sup>G</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>G</sup>)C(O)R<sup>G</sup>, -OSi(R<sup>G</sup>)<sub>3</sub>, -OR<sup>G</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>G</sup>)<sub>2</sub>, -O-(alquilo)<sub>1-4</sub>-C(O)R<sup>G</sup>, -O-(alquilo)<sub>1-4</sub>-C(O)OR<sup>G</sup>, arilo y heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alquilo halogenado, alcoxilo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -OC(O)-alquilo o -C(O)O-alquilo;

en el que cada R<sup>G</sup> está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo; en el que el grupo alquilo, arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alquilo halogenado, alcoxilo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -OC(O)-alquilo o -C(O)O-alquilo;

como alternativa, dos grupos R<sup>G</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo; en el que el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, carboxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto de fórmula (I):



(I)

en el que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están conectados mediante -(CH<sub>2</sub>)<sub>4-5</sub>- para formar un anillo espiro de 5 ó 6 miembros;

R<sub>3</sub> está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, CF<sub>3</sub>, hidroxilo, R<sup>C</sup>, nitro, ciano, SO<sub>2</sub>(alquilo), -C(O)R<sup>G</sup>, -C(O)OR<sup>G</sup>, -OC(O)R<sup>G</sup>, OC(O)OR<sup>G</sup>, -OC(O)N(R<sup>G</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>G</sup>)C(O)R<sup>G</sup>, -OSi(R<sup>G</sup>)<sub>3</sub>, -OR<sup>G</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>G</sup>)<sub>2</sub>, -O-(alquilo)<sub>1-4</sub>-C(O)R<sup>G</sup>, -O-(alquilo)<sub>1-4</sub>-C(O)OR<sup>G</sup>, arilo y heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -OC(O)-alquilo o -C(O)O-alquilo;

en el que cada R<sup>G</sup> está seleccionado independientemente de entre hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo; en el que el grupo alquilo, arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alquilo halogenado, alcoxi, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, -OC(O)-alquilo o -C(O)O-alquilo;

como alternativa, dos grupos R<sup>G</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo; en el que el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en el que R<sup>C</sup> está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquil-alquilo; en el que el grupo cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, -SH, -S(alquilo), SO<sub>2</sub>(alquilo), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, R<sup>C</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>, NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>, NR<sup>D</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>F</sup>, -(alquilo)<sub>0-4</sub>-C(O)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>, -(alquilo)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>-C(O)-R<sup>F</sup>, -(alquilo)<sub>0-4</sub>-(Q)<sub>0-1</sub>-(alquilo)<sub>0-4</sub>-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>,

en el que Q está seleccionado del grupo que consiste en O, S, NH, N(alquilo) y CH=CH;

en el que R<sup>D</sup> y R<sup>E</sup> están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; como alternativa, R<sup>D</sup> y R<sup>E</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4 a 8 miembros seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo o heterocicloalquilo; en el que el grupo heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano;

en el que R<sup>F</sup> está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquil-alquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro o ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 3. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son metilo.

4. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están conectados mediante -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> para formar un anillo espiro de 5 miembros.

40 5. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están conectados mediante -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> para formar un anillo espiro de 6 miembros.

6. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 o compuesto según la reivindicación 2 en el que R<sub>3</sub> es halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>(alquilo).

45 7. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 o compuesto según la reivindicación 2, en el que R<sub>3</sub> es arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo o heteroarilo están mono, di o trisustituidos por halógeno, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> o CN, O(alquilo).

50 8. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

6-((3-nitro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona,  
6-((3-trifluorometil-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona,  
6-((3-ciano-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona,  
6-((3,5-Difluoro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona,  
6-((3,5-Dicloro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona,  
6-((2,4-Difluoro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona.

9. Compuesto según la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en:

6-((3-nitro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona,  
6-(3-trifluorometil-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona,  
6-((3-ciano-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona  
6-((3,5-Difluoro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona,  
6-((3,5-Dicloro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona,  
6-((2,4-Difluoro-fenil)-3,3-espiro[ciclohexano]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ona.

10. Composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2, 6, 7 ó 9.
- 5 11. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 8, en el que el trastorno mediado por un receptor de progesterona está seleccionado del grupo que consiste en, relacionado con el tratamiento y/o la prevención de la amenorrea secundaria, la hemorragia disfuncional, los leiomiomas uterinos, la endometriosis; el síndrome de ovario poliquístico, los carcinomas y los adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata o la minimización de los efectos secundarios de la hemorragia cíclica menstrual.
- 10 12. Composición según la reivindicación 10 para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de progesterona.
- 15 13. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de progesterona.