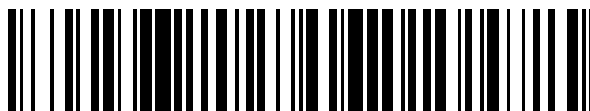


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 469**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2013 PCT/JP2013/080517**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14077235**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2013 E 13855534 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2921489**

54 Título: **Compuesto de 2-piridona**

30 Prioridad:

13.11.2012 JP 2012249792

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.11.2017

73 Titular/es:

**NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (100.0%)
7-1 Kanda-Nishiki-cho 3-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-0054, JP**

72 Inventor/es:

**KURODA, SHOICHI;
IMAI, YUDAI;
KAWAGUCHI, TAKANORI;
FUSEGI, KEIKO;
BOHNO, MASAHIRO;
ASANUMA, HAJIME;
CHONAN, TOMOMICHI;
SATO, NAGAAKI;
MONMA, SOUICHI;
SASAKO, SHIGETADA;
MIZUTANI, MARIE;
ITOH, SHIN;
OKADA, TAKUMI;
OTA, HIROFUMI y
ISHIYAMA, SEISHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 641 469 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de 2-piridona5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 2-piridona que tienen un efecto de activación de glucoquinasa y a un medicamento que comprende el compuesto como ingrediente activo. Adicionalmente, la presente invención se refiere a los cristales de los compuestos y a un método para producir los mismos.

10

Técnica anterior

El número de pacientes que sufren de diabetes tipo II está aumentando en todo el mundo, y el progreso de las condiciones del paciente y el desarrollo de la complicación causan un pronóstico severo, circunstancias bajo las cuales se desea vehementemente el desarrollo de un nuevo agente profiláctico o agente terapéutico. Se considera que la diabetes tipo II, con antecedentes de predisposición genética y envejecimiento asociados con su desarrollo, tiene un aumento de riesgo de desarrollo significativo cuando se impone el estilo de vida común en los países desarrollados, a saber, la condición que implica una ingesta excesiva de energía con respecto a las actividades físicas. Asimismo, los trastornos metabólicos, que son las condiciones subyacentes, incluyen la escasa utilización de glucosa en el músculo esquelético y los tejidos grasos, el trastorno de la secreción de insulina de las células beta pancreáticas y un control insuficiente de la liberación de glucosa del hígado y se considera que es útil un agente para mejorar estos trastornos para prevenir y tratar la diabetes tipo II.

Para la utilización de glucosa en el músculo esquelético y en los tejidos grasos, se considera eficaz una terapia farmacológica que utiliza sensibilizadores de insulina representados por un derivado de tiazolidina (p.ej., pioglitazona); sin embargo, se ha informado de obesidad agravada, retención de líquidos corporales, mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, mayor incidencia de cáncer de vejiga, y similares, donde se requiere una evaluación cuidadosa cuando se usan estos fármacos. Adicionalmente, para el trastorno de secreción de insulina, se consideran eficaces fármacos de sulfonilurea (p.ej., glimepirida, glibenclamida, glipizida); sin embargo, a menudo se produce hipoglucemia y/o sobrepeso, y también puede producirse un mal control glucémico en la sangre (fracaso secundario) debido a la reducción de los efectos terapéuticos cuando se utilizan durante un período de tiempo prolongado, dejando tanto problemas de seguridad como de eficacia. Para la hiperglucemia postprandial, se usan inhibidores de la α -glucosidasa (p.ej., acarbosa, voglibosa y miglitol), o fármacos de glinida (p.ej., nateglinida, repaglinida y mitiglinida) pero tienen efectos terapéuticos limitados sobre la diabetes. Para controlar la liberación de glucosa del hígado, los fármacos de biguanida (p.ej., metformina) son eficaces, pero el control glucémico se hace difícil a medida que progresan las condiciones y adicionalmente, en algunos casos, el uso del fármaco puede ser limitado debido a los efectos adversos en el tracto digestivo, riesgo de acidosis láctica, o similares. Como resulta evidente a partir de los hallazgos de los agentes principales anteriores, los agentes existentes no cumplen necesariamente los requisitos médicos. En particular, la metformina es sustancialmente el único agente para mejorar directamente el metabolismo de la glucosa hepática, circunstancia bajo la cual es extremadamente esencial desarrollar un agente capaz de mejorar el metabolismo de la glucosa hepática mediante un nuevo mecanismo de acción.

La glucoquinasa (en lo sucesivo denominada GK) pertenece a la familia de las hexoquinasa y cataliza la fosforilación de la glucosa incorporada en células tales como las células beta pancreáticas o los hepatocitos. La GK en el hígado y las células beta pancreáticas difieren entre sí en términos de la secuencia de N-terminal de 15 aminoácidos debido a la diferencia en el corte y empalme, pero son enzimáticamente idénticas. La GK tiene una alta afinidad con la glucosa $S_{0.5}$ de aproximadamente 10 mM y no es inhibida por el producto, glucosa 6-fosfato. Por lo tanto, su velocidad de reacción responde sensitivamente a los cambios fisiológicos de los niveles de glucosa en sangre. La GK en las células beta pancreáticas modula la secreción de insulina dependiente de la glucosa, mientras que la GK en el hígado modula la vía glicolítica o la glucogénesis, de manera que los niveles de glucosa en sangre se mantienen y controlan. Por lo tanto, se supone que la GK funciona como un sensor de glucosa para mantener la homeostasis de los niveles de glucosa en sangre (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 1).

Los ratones modificados genéticamente y las mutaciones genéticas descubiertas en seres humanos apoyan una hipótesis de que GK funciona como un sensor de glucosa in vivo. Los ratones homocigotos para GK mueren de hiperglucemia inmediatamente después del nacimiento, y se ha observado que los ratones heterocigotos tienen hiperglucemia y alteración de la tolerancia a la glucosa (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 2). En contraste, se ha confirmado que los ratones en los que se expresa en exceso con GK tienen hipoglucemia (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 3). Además, en la MODY2 humana (diabetes de la edad madura que se presenta en los jóvenes), en la que se observa la mutación del gen GK, la diabetes se desarrolla desde su juventud (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 4). Se ha confirmado que estas mutaciones genéticas reducen la actividad de GK. Por el contrario, se ha informado sobre familias que tienen mutaciones genéticas que potencian la actividad de GK (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 5). Se ha observado que estas mutaciones

60

genéticas aumentan la afinidad de GK por la glucosa y causan síntomas de hipoglucemia en ayunas asociada con elevadas concentraciones de insulina en sangre.

5 De esta manera, se ha demostrado que GK funciona como un sensor de glucosa en mamíferos incluyendo seres humanos.

10 Las sustancias que aumentan la actividad de GK (en lo sucesivo descritas como sustancias activadoras de GK) pueden mejorar la hiperglucemia aumentando el metabolismo de la glucosa y la glucogénesis en el hígado y la secreción de insulina sensible a la glucosa de las células beta pancreáticas. En particular, las sustancias que aumentan la actividad de GK predominantemente en el hígado pueden mejorar la hiperglucemia promoviendo el metabolismo de la glucosa en el hígado de una manera independiente de la insulina. También puede esperarse que la mejora de la hiperglucemia conduzca al tratamiento y prevención de complicaciones diabéticas crónicas tales como retinopatía, nefropatía, neurosis, cardiopatía isquémica y arteriosclerosis y al tratamiento y prevención de enfermedades relacionadas con la diabetes tales como obesidad, hiperlipidemia, hipertensión y síndrome metabólico. Por lo tanto, se espera que los compuestos que aumentan la función de GK sean agentes terapéuticos eficaces para la diabetes.

20 Por otra parte, se ha informado que la GK se expresa no sólo en el páncreas y el hígado, sino también en el centro de la ingesta y tiene una función importante en el efecto anti-ingesta por glucosa (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 6). Por consiguiente, las sustancias activadoras de GK pueden actuar en el centro de la ingesta y tienen un efecto anti-ingesta y pueden esperarse no sólo como agentes terapéuticos para la diabetes, sino también como agentes terapéuticos para la obesidad.

25 Circunstancialmente, se informa sobre algunos compuestos que tienen 2-piridona como sustancias activadoras de GK, pero están estructuralmente muy alejados de los de la presente invención (véanse las Bibliografías de Patentes 1 y 2). Se informa sobre otros compuestos de 2-piridona que tienen estructuras estrechamente relacionadas, pero los compuestos de la presente invención no se describen específicamente (véanse las Bibliografías de Patentes 3 y 4). La presente invención difiere del informe en que el informe no contiene ninguna descripción con respecto a la aplicación médica y que se centra más bien en un método sintético de compuestos de 2-piridona (véase la Bibliografía No Relacionada con Patentes 7). Adicionalmente, se han descrito ciertos compuestos de acilurea que pueden tener una estructura pseudocíclica como sustancias activadoras de GK, pero son compuestos no cíclicos y difieren de los compuestos de la presente invención (véanse las Bibliografías de Patentes 5 y 6).

35 Lista de referencias

Bibliografía No Relacionada con Patentes

- 40 Bibliografía No Relacionada con Patentes 1: Matschinsky F.M. y Magnuson M.A., *Frontiers in Diabetes*, 16, 2004
 Bibliografía No Relacionada con Patentes 2: Grupe A. et al. *Cell*, 83, 1, 69-78, 1995
 Bibliografía sin Patentes 3: Ferre T. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93, 14, 7225-7230, 1996
 Bibliografía sin Patentes 4: Vionnet N. et al. *Nature*, 356, 6371, 721-722, 1992
 Bibliografía No Relacionada con Patentes 5: Glaser B. et al. *N. Engl. J. Med.* 338,4, 226-230, 1998
 Bibliografía No Relacionada con Patentes 6: Kang L. y col., *Diabetes*, 55, 2, 412-420, 2006
 45 Bibliografía No Relacionada con Patentes 7: LatifR. et al. *J. Chem. Soc. C. Organic*, 17, 2140-2144, 1968

Bibliografía de Patentes

- 50 Bibliografía de Patentes 1: documento WO 2008/079787
 Bibliografía de Patentes 2: documento WO 2010/013161
 Bibliografía de Patentes 3: documento US 4275069
 Bibliografía de Patentes 4: documento WO 2011/068211
 Bibliografía de Patentes 5: documento WO 2000/58293
 55 Bibliografía de Patentes 6: documento WO 2001/44216

Compendio de la invención

Problema técnico

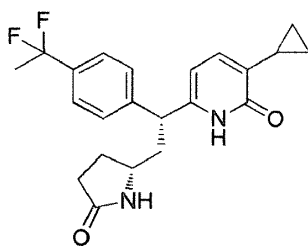
60 Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan un excelente efecto de activación de GK y sean útiles como productos farmacéuticos.

Solución al problema

En vista de las circunstancias mencionadas anteriormente, los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios extensos para encontrar compuestos que tengan un efecto de activación de GK y, como resultado, han encontrado que el objeto se puede lograr mediante un compuesto de 2-piridona representado por la siguiente fórmula [1] (nombre compuesto: 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona), un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en lo sucesivo, el compuesto de 2-piridona, un tautómero del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se representan por el término "compuesto de 2-piridona o los relacionados"), o un solvato del compuesto 2-piridona o los relacionados, con lo que se ha completado la presente invención.

(I) Una realización de la presente invención proporciona un compuesto de 2-piridona representado por la fórmula [1]:

Fórmula [1]



1.

[1]

un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del compuesto de 2-piridona o los relacionados.

(II) Otra realización de la presente invención proporciona un cristal de 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona de acuerdo con (I), representado por la fórmula [1] anterior y que tiene una propiedad física del siguiente (a):

(a) un patrón de difracción de rayos X de polvo (Cu-K α) que muestra picos en los ángulos de difracción 2θ de 8,5, 13,4, 19,1 y 24,5°.

(III) Otra realización de la presente invención proporciona un cristal de 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona de acuerdo con (I), representado por la fórmula [1] anterior y que tiene propiedades físicas de los siguientes (a) a (c):

(a) un patrón de difracción de rayos X de polvo (Cu-K α) que muestra picos en los ángulos de difracción 2θ de 8,5, 13,4, 19,1 y 24,5°;

(b) un espectro de absorción de infrarrojos que muestra bandas de absorción características a 916, 1146, 1167, 1295, 1651, 1664, 2909, 2955, 3003 y 3146 cm^{-1} ; y

(c) un punto de fusión de 199 a 201°C.

(IV) Otra realización de la presente invención proporciona un método para producir un cristal de 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona que tiene las propiedades físicas de los siguientes (a) a (c):

(a) un patrón de difracción de rayos X de polvo (Cu-K α) que muestra picos en los ángulos de difracción 2θ de 8,5, 13,4, 19,1 y 24,5°;

(b) un espectro de absorción de infrarrojos que muestra bandas de absorción características a 916, 1146, 1167, 1295, 1651, 1664, 2909, 2955, 3003 y 3146 cm^{-1} ; y

(c) un punto de fusión de 199 a 201°C,

comprendiendo el método: disolver la 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona representada por la fórmula [1] anterior en un disolvente alcohólico mientras se calienta, para proporcionar una solución; después, añadir un disolvente acuoso a la solución; enfriar la solución resultante a 5°C o menos para producir un cristal; y secar el cristal obtenido a 60°C o menos.

(V) Otra realización de la presente invención proporciona un medicamento que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de 2-piridona, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del compuesto de 2-piridona o los relacionados de acuerdo con (I).

(VI) Otra realización de la presente invención proporciona el medicamento de acuerdo con (V), en donde el medicamento se usa para prevenir o tratar una enfermedad o afección que puede ser mejorada por un efecto de activación de la glucoquinasa.

(VII) Otra realización de la presente invención proporciona el medicamento de acuerdo con (V), que es un agente

hipoglucémico.

(VIII) Otra realización de la presente invención proporciona el medicamento de acuerdo con (V), en el que el medicamento es un agente profiláctico o terapéutico para la diabetes.

5 Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionaron compuestos de 2-piridona que tenían un excelente efecto de activación de GK.

10 Además, de acuerdo con la presente invención, se proporcionó el cristal de 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil]piridin-2(1H)-ona, que tiene un nuevo cristal útil como un producto farmacéutico. El cristal está en la forma cristalina estable en torno a la temperatura ambiente y tiene buena estabilidad de almacenamiento.

15 Además, de acuerdo con la presente invención, se proporcionó un nuevo método de producción para producir el cristal anterior con una calidad uniforme de una manera segura y estable.

Breve descripción de los dibujos

20 [Fig. 1] La Fig. 1 es un patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal de 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil]piridin-2(1H)-ona de la presente invención.

[Fig. 2] La Fig. 2 es un espectro de absorción de infrarrojos (método ATR, cristal: diamante) del cristal de 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil]piridin-2(1H)-ona de la presente invención.

25 [Fig. 3] La Fig. 3 muestra las curvas de análisis termogravimétrico y térmico diferencial del cristal de 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidina-2-il]etil]piridin-2(1H)-ona de la presente invención.

Descripción de realizaciones

30 La presente invención se describirá en detalle a continuación, pero no se limita particularmente a las realizaciones ejemplificadas.

En la presente invención, "n" se refiere a normal, "i" se refiere a iso, "s" y "sec" se refieren a secundario, "terc" se refiere a terciario, "c" se refiere a ciclo, "o" se refiere a orto, "m" se refiere a meta y "p" se refiere a para.

35 En primer lugar, se describen los compuestos de la presente invención.

Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables en la presente invención incluyen sales de ácidos minerales tales como hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, fosfatos, sulfatos y nitratos; sulfonatos tales como metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; carboxilatos tales como oxalatos, tartratos, citratos, maleatos, succinatos, acetatos, benzoatos, mandelatos, ascorbato, lactatos, gluconatos y malatos; sales de aminoácidos tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, glutamatos y aspartatos; y sales minerales tales como sales de litio, sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio y sales de magnesio, y sales con bases orgánicas tales como sales de amonio, sales de trietilamina, sales de diisopropilamina y sales de ciclohexilamina. Los ejemplos preferidos incluyen hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, oxalatos, tartratos, citratos, acetatos, lactatos, glutamatos, aspartatos, sales de sodio, sales de potasio, sales de amonio y sales de trietilamina.

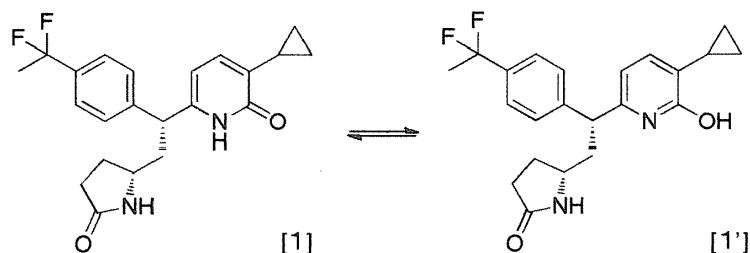
50 Los solvatos en la presente invención son solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos o sales de los mismos de la presente invención. Los compuestos y sales de los mismos de la presente invención pueden absorber humedad, tener agua adsorbida, o formar hidratos por exposición al aire, recristalización o similares. Los compuestos de la presente invención también incluyen tales hidratos.

Los compuestos de la presente invención tienen dos centros asimétricos y son compuestos ópticamente activos, y la configuración absoluta de los dos centros asimétricos de los presentes compuestos es (R). Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse mediante la resolución óptica de la mezcla racémica o diastereomérica correspondiente. Los métodos de resolución óptica adoptables incluyen aquellos bien conocidos por un experto en la técnica tales como el método de cristalización fraccionada o la cromatografía en columna quiral. Alternativamente, los compuestos ópticamente activos de la presente invención también se pueden obtener mediante una técnica bien conocida en química orgánica puesta en práctica con este fin. Adicionalmente, pueden estar presentes isómeros geométricos tales como el isómero (E) y el isómero (Z) como intermedios sintéticos para obtener los compuestos de la presente invención, y la razón de estos isómeros puede estar en cualquier proporción.

60 Los compuestos de la presente invención abarcan tautómeros. El tautómero en la presente memoria se refiere a un tautómero ceto-enólico de los compuestos representados por la fórmula [1] anterior. Los compuestos representados

por la fórmula [1] anterior y el tautómero [1'] de la misma se muestran a continuación como ejemplo.

[Fórmula 2]



- 5 Los compuestos de 2-piridona de la presente invención pueden ser sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos del compuesto de 2-piridona o los relacionados. En lo sucesivo, los compuestos de 2-piridona, los tautómeros de los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos del compuesto de 2-piridona o los relacionados se denominan colectivamente "compuestos de la presente invención".
- 10 La presente descripción incluye también compuestos comúnmente denominados profármacos que tienen un grupo químicamente o metabólicamente descomponible y forman los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención por solvólisis o in vivo en condiciones fisiológicas.
- 15 Los compuestos de la presente invención tienen un efecto activador de GK. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden mejorar la hiperglucemia aumentando el metabolismo de la glucosa principalmente en el hígado. Por consiguiente, los compuestos pueden usarse como nuevas terapias farmacológicas que difieren en el mecanismo de acción de los agentes terapéuticos para la diabetes existentes. La diabetes incluye diabetes tipo I, diabetes tipo II y otras diabetes debidas a causas específicas. Los compuestos de la presente invención también son eficaces para el tratamiento y prevención de complicaciones diabéticas tales como cetoacidosis, microangiopatía (retinopatía o nefropatía), arteriosclerosis (tal como aterosclerosis, infarto de miocardio, infarto cerebral o enfermedad arterial oclusiva periférica), neuropatía (tal como neuropatía sensitiva, neuropatía motora o neuropatía autonómica), gangrena de pie e infecciones.
- 20 Los compuestos también pueden usarse para el tratamiento y prevención de enfermedades relacionadas con la diabetes tales como obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, síndrome metabólico, edema, hiperuricemia y gota.
- 25 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar combinados con agentes terapéuticos que tienen un mecanismo de acción distinto de un efecto activador de GK, tales como los de la diabetes, las complicaciones diabéticas, la hiperlipidemia, la hipertensión y similares. Combinando los compuestos de la presente invención con los otros agentes, puede esperarse un efecto aditivo para las enfermedades anteriores en comparación con el efecto conseguido por los respectivos agentes en solitario.
- 30 Los ejemplos de los agentes terapéuticos para la diabetes y los agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas utilizables combinados con los compuestos de la presente invención incluyen preparaciones de insulina, sensibilizadores a la insulina (tales como agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR α/γ , agonistas de PPAR δ y agonistas de PPAR $\alpha/\gamma/\delta$) (p.ej., pioglitazona, rosiglitazona, aleglitazar, peliglitazar, AVE-0897 y MBX-8025), inhibidores de α -glucosidasa (p.ej., voglibosa, acarbosa y miglitol), fármacos de biguanida (p.ej., metformina, buformina y fenformina) (p.ej., glibenclamida, glimepirida, repaglinida, nateglinida y mitiglinida), antagonistas del receptor de glucagón, promotores de quinasa del receptor de insulina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (p.ej., vildagliptina, alogliptina, sitagliptina, linagliptina, saxagliptina, teneligliptina y anagliptina) inhibidores de SGLT (p.ej., dapagliflozina, luseogliflozina, canagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina), inhibidores de PTP1b (p.ej., vanadato sódico), inhibidores de glucosa 6-fosfatasa, inhibidores de glicógeno fosforilasa (p.ej., PSN-357 y FR-258900), inhibidores de FBPasa (p.ej., MB-07803), inhibidores de PEPCK, inhibidores de piruvato deshidrogenasa quinasa, D-qui-ro-inositol, inhibidores de GSK3, agonistas de GLP-1 (p.ej., liraglutida y exenatida), agonistas de amilina (p.ej., pramlintida), antagonistas del receptor de glucocorticoides, inhibidores de 11 β HSD1 (p.ej., INCB-13739, LY-2523199, Ro-5027838, Ro-5093151 y S-707106), inhibidores de la proteína quinasa C (p.ej., ruboxistaurina), agonistas de receptor de adrenalina β 3, inhibidores de fosfatidilinositol quinasa, inhibidores de fosfatidilinositol fosfatasa, inhibidores de ACC, agonistas de receptor GPR40 (p.ej., TAK-875), agonistas de receptor GPR119 (p.ej., APD-597, PSN-821, MBX-2982 y DS-8500), agonistas del receptor GPR120, agonistas del receptor TGR5, activadores de AMPK, inhibidores de aldosa reductasa (p.ej., epalrestat, ranirestat, fidarestat) e inhibidores de AGE.

Asimismo, los ejemplos de agentes para enfermedades relacionadas con la diabetes utilizables combinados con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintasa,

adsorbentes de ácidos biliares, inhibidores de IBAT, inhibidores de CETP, inhibidores de CPT, fibratos, inhibidores de ACAR, Inhibidores de MGAT, inhibidores de DGAT, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la lipasa pancreática, inhibidores de la MTP, derivados del ácido nicotínico, agonistas de LXR, promotores de receptores de LDL, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de angiotensina II, antagonistas del receptor de renina, antagonistas de aldosterona, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina, antagonistas del receptor de endotelina, supresores del apetito, inhibidores de la producción de ácido úrico y agentes uricosúricos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o con portadores o diluyentes farmacéuticamente o farmacológicamente aceptables. Los compuestos de la presente invención utilizados como sustancias activadoras de GK pueden administrarse por vía oral o parenteral tal cual. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía oral o parenteral como agentes que contienen los compuestos como ingredientes activos. Los ejemplos de la administración parenteral incluyen administración intravenosa, administración nasal, administración transdérmica, administración subcutánea, administración intramuscular y administración sublingual.

La dosificación del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, de la vía de administración, de la enfermedad de interés, de los síntomas y similares, y es usualmente de aproximadamente 0,01 a 1000 mg, y preferiblemente de 0,1 a 100 mg como una dosis única cuando se administra por vía oral a un paciente adulto con diabetes, por ejemplo; es deseable administrar esta dosis una, dos o tres veces al día.

A continuación, se describe el método para producir los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por medio de los procedimientos que se muestran a continuación. Los siguientes procedimientos de producción muestran ejemplos generales de procedimientos de producción y no limitan los procedimientos de producción.

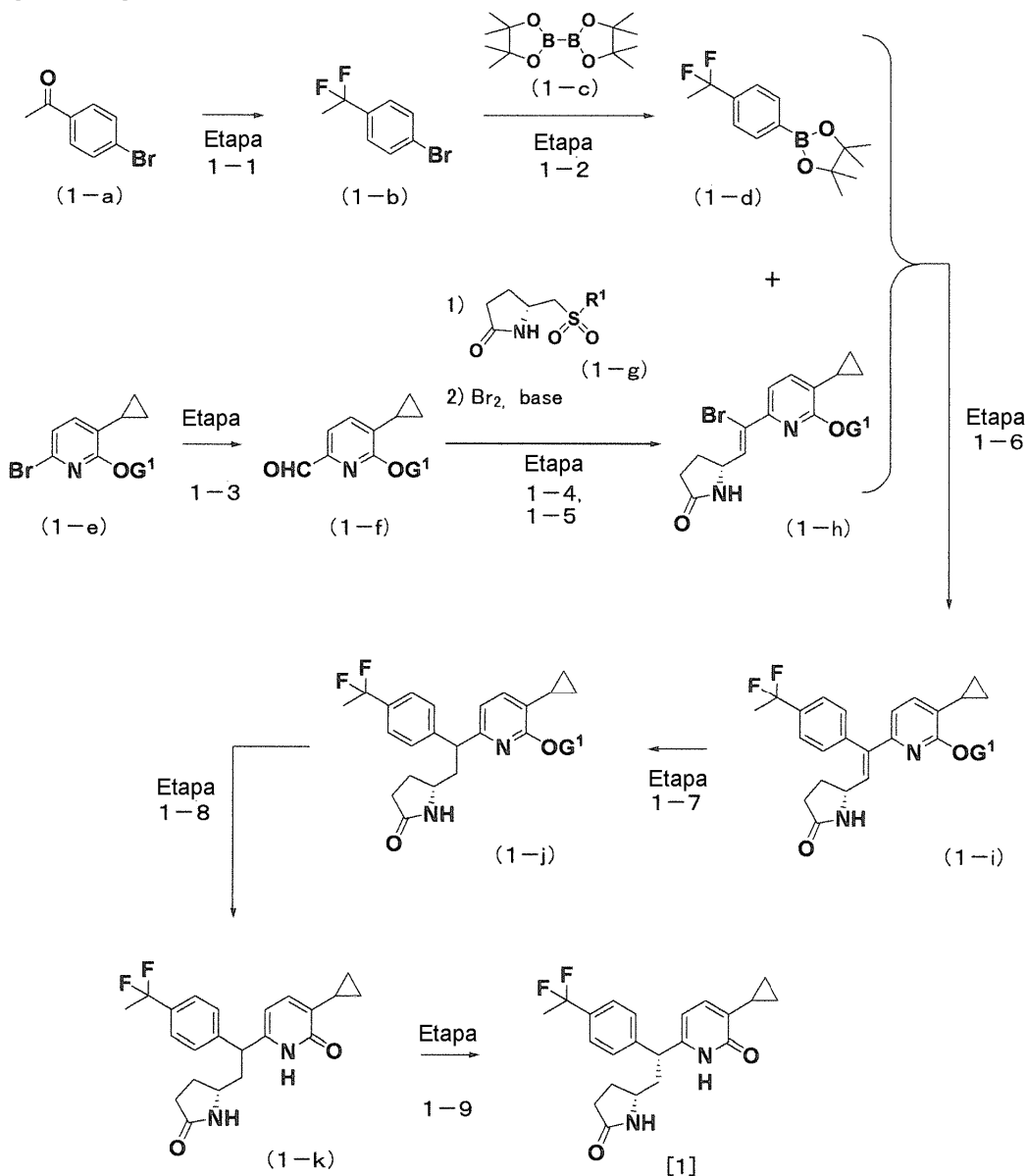
Los compuestos de la presente invención también se pueden sintetizar usando un método conocido en el campo de la química per se o un método a través de uno o más procedimientos similares a ese método. Los ejemplos de tales métodos incluyen los métodos descritos en Organic Functional Group Preparations, 2ª edición, Academic Press, Inc., 1986, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989 y Fundamentals and Experiments of Peptide Synthesis, Maruzen Co., Ltd., 1985.

Se pueden llevar a cabo métodos adecuados de protección y desprotección de grupos funcionales contenidos en las sustancias de partida, intermedios o similares en la síntesis de los compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos bien conocidos por un experto en la técnica tales como los métodos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis de Greene, John Wiley and Sons, 2006.

Los procedimientos generales para producir los compuestos de la presente invención se muestran en los Esquemas 1 a 2. Los siguientes procedimientos de producción no limitan los procedimientos de producción. Los compuestos de la presente invención también se pueden producir utilizando métodos bien conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, cambiando el orden de realización de las etapas; proporcionando un grupo protector para un grupo hidroxilo o similar, llevando a cabo una reacción y desprotegiendo en la etapa subsiguiente; o añadiendo una nueva etapa en el curso de las etapas respectivas.

Esquema 1: Procedimiento para sintetizar el compuesto [1] de la presente invención a partir del compuesto (1-a).

[Fórmula 3]



(en donde en el esquema, G¹ representa un grupo protector para el grupo hidroxipiridilo, R¹ representa un grupo 2-benzotiazolilo o un grupo 1-fenil-1H-tetrazol-5-ilo).

5 El compuesto (1-g) utilizado en la etapa (1-4) se puede obtener como un compuesto comercialmente disponible, un compuesto comúnmente conocido o un compuesto fácilmente obtenible usando una variedad de técnicas de síntesis orgánica conocidas por un experto en la técnica.

10 Etapa (1-1):

Método para producir el compuesto (1-b): El compuesto (1-b) se puede producir realizando la "fluoración" mediante el uso de un reactivo de fluoración tal como trifluoruro de N,N-dimetoxietilaminoazufre, trifluoruro de (bis(2-metoxietil)amino)azufre o Deoxo-Fluor (marca registrada).

15 Los ejemplos de la fluoración incluyen un método en el que se hace reaccionar un reactivo de fluoración tal como Deoxo-Fluor (marca registrada) con el compuesto (1-a) en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte a una temperatura de 0°C a 100°C para producir el compuesto (1-b).

20 Etapa (1-2):

Método para producir el compuesto (1-d): el compuesto (1-d) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (1-c) con el compuesto (1-b) en un disolvente inerte en presencia de una base tal como acetato de potasio y un catalizador de paladio.

5 Etapa (1-3):

Método para producir el compuesto (1-f): el compuesto (1-f) se puede producir haciendo reaccionar una base tal como n-butil-litio o cloruro de n-butilmagnesio con el compuesto (1-e) en un disolvente inerte y haciendo reaccionar con esto subsiguientemente N,N-dimetilformamida.

10 El compuesto (1-e), una sustancia de partida, puede obtenerse mediante el método descrito en el documento WO 2011/068211 o un método de acuerdo con el mismo.

15 Etapas (1-4, 1-5):

Método para producir el compuesto (1-h): el compuesto (1-h) se puede producir mediante haciendo reaccionar en un disolvente inerte bromo con (5R)-5-[2-(5-ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il)etenil]pirrolidin-2-ona (una mezcla E/Z) obtenida por medio de una reacción de acoplamiento utilizando el compuesto carbonílico (1-f) y el compuesto (1-g) y haciendo reaccionar con esto subsiguientemente una base tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

20 Los ejemplos de la "reacción de acoplamiento" incluyen un método para proporcionar un compuesto (1-h) generando un anión utilizando el compuesto (1-g) como matriz y un reactivo organometálico tal como n-butil-litio, sec-butil-litio o terc-butil-litio o una base tal como hexametildisilazida de litio o hexametildisilazida de potasio a una temperatura de -78°C a 100°C en un disolvente inerte y a continuación haciendo reaccionar el anión con un compuesto carbonílico (1-f). El compuesto olefínico que se debe obtener obtiene se obtiene típicamente en forma de mezclas E/Z, que sin embargo se pueden aislar respectivamente mediante resolución utilizando cromatografía en columna de gel de sílice o HPLC.

30 El compuesto (1-g) utilizado para la reacción de acoplamiento puede obtenerse por medio del método descrito en el documento WO 2011/068211 o un método de acuerdo con el mismo.

Etapa (1-6):

35 Método para producir el compuesto (1-i): el compuesto (1-i) se puede producir realizando la "reacción de acoplamiento" con el compuesto de fenil-boro (1-d) utilizando el compuesto (1-h) como matriz en presencia de un catalizador de paladio.

40 Los ejemplos de la reacción de acoplamiento incluyen un método para hacer reaccionar el compuesto (1-h) y el compuesto de fenil-boro en un disolvente inerte a una temperatura de 20°C a 160°C en presencia de un catalizador de paladio y una base. La reacción también puede llevarse a cabo utilizando microondas.

45 Los ejemplos del catalizador de paladio utilizado para la reacción de acoplamiento incluyen catalizadores de paladio conocidos por un experto en la técnica tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y un complejo de dicloruro de [1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1:1). También, en presencia de una base, se pueden utilizar tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y tri(2-furil)fosfina para la reacción.

50 Etapa (1-7):

Método para producir el compuesto (1-j): el compuesto (1-j) se puede producir reduciendo el compuesto (1-i) como matriz por medio de una reacción de hidrogenación catalítica con una cantidad catalítica de carbón activado con paladio, carbono activado con rodio o carbono activado con platino en un disolvente inerte en presencia o ausencia de un ácido a una temperatura de 0°C a 80°C.

55 Etapa (1-8):

60 Método para producir el compuesto (1-k): el compuesto (1-k) se puede producir realizando una "reacción de desprotección" del grupo protector G¹ poseído por un compuesto (1-j).

Los ejemplos de la reacción de desprotección incluyen (i) reacciones de desprotección donde el grupo protector G¹ es un grupo alquilo o un grupo alilo, tal como un método de eliminación del grupo protector mediante reacción de hidrólisis en un disolvente inerte en presencia de un ácido o un ácido fuerte a una temperatura de 0°C a 200°C, un método que utiliza yoduro de trimetilsililo o similares, y un método que utiliza cloruro de aluminio y alquiltiol, y (ii)

reacciones de desprotección en las que el grupo protector G¹ es un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 2,4-dimetoxibencilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo benzhidril (difenilmétilo) o similar, tal como un método de eliminación del grupo protector mediante reacción de hidrogenólisis utilizando una cantidad catalítica de carbón activado con paladio, carbón activado con rodio o similares en un disolvente inerte en presencia o ausencia de un ácido a una temperatura de 0°C a 80°C, o un método que utiliza un agente oxidante tal como nitrato amónico de cerio(IV) o 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona.

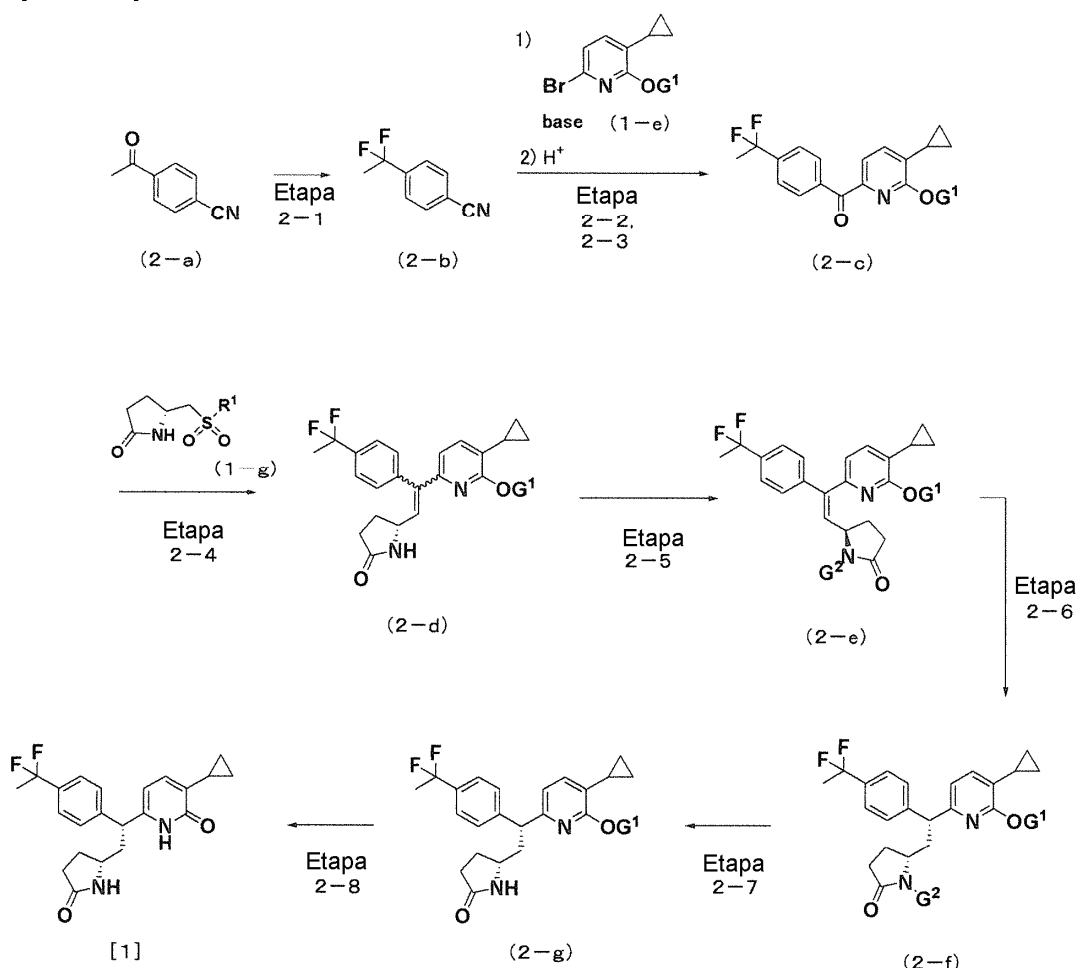
Etapa (1-9):

Método para obtener el compuesto [1] de la presente invención: el compuesto [1] de la presente invención se puede obtener por medio de resolución diastereomérica del compuesto (1-k) utilizando, por ejemplo, HPLC.

El compuesto (1-a) y el compuesto (1-c) utilizados como compuestos materia prima en el Esquema 1 anterior se pueden obtener como productos comerciales o mediante un método conocido.

Esquema 2: Procedimiento para sintetizar el compuesto [1] de la presente invención a partir del compuesto (2-a)

[Fórmula 4]



(en donde en el esquema, G¹ y R¹ se definen como antes. G² representa un grupo protector para el átomo de nitrógeno en el grupo pirrolidinilo sustituido con un grupo oxo).

Etapa (2-1):

Método para producir el compuesto (2-b): el compuesto (2-b) se puede obtener por medio del método descrito en el documento WO 2008/103185 o un método de acuerdo con el mismo.

Pasos (2-2, 2-3):

Método para producir el compuesto (2-c): el compuesto (2-c) se puede producir realizando una "reacción de adición" utilizando el compuesto (2-b) y un anión tal como un reactivo de litio tal como heteroaril-litio, un reactivo de Grignard tal como bromuro de heteroarilmagnesio, y tratando el compuesto obtenido con un ácido tal como ácido clorhídrico.

5 Los ejemplos de la "reacción de adición" incluyen un método para hacer reaccionar el compuesto (2-b) con un anión generado utilizando el compuesto (1-e) como matriz y un reactivo organometálico tal como n-butil-litio, sec-butil-litio, terc butil-litio o bromuro de isopropilmagnesio, un reactivo metálico tal como magnesio o una base tal como hexametildisilazida de litio o hexametildisilazida de potasio en un disolvente inerte a una temperatura de -78°C a 100°C.

10 Etapa (2-4):

Método para producir el compuesto (2-d): el compuesto (2-d) se puede producir realizando la "reacción de acoplamiento" utilizando el compuesto carbonílico (2-c) y el compuesto (1-g).

15 Los ejemplos de la "reacción de acoplamiento" incluyen las mismas reacciones de acoplamiento que las descritas anteriormente en la Etapa (1-4).

20 El compuesto (2-d) así obtenido puede conducir al compuesto [1] de la presente invención por medio del método descrito en las etapas (1-7) a (1-9) del Esquema 1 anteriormente descrito.

Alternativamente, el compuesto [1] de la presente invención también puede producirse mediante el siguiente método.

25 Etapa (2-5):

Método para producir el compuesto (2-e): el compuesto (2-e) que posee un grupo protector G² puede producirse haciendo reaccionar dicarbonato de di-terc-butilo o similar con el compuesto (2-d) que contiene un grupo pirrolidinilo sustituido con un grupo oxo.

30 Etapa (2-6):

35 Método para producir el compuesto (2-f): el compuesto (2-f) se puede producir reduciendo el compuesto (2-e) como matriz mediante una reacción de hidrogenación catalítica con una cantidad catalítica de carbono activado con paladio, carbono activado con rodio, carbono activado con platino, o similares, en un disolvente inerte en presencia o ausencia de un ácido a una temperatura de 0°C a 80°C.

Etapa (2-7):

40 Método para producir el compuesto (2-g): el compuesto (2-g) se puede producir realizando una "reacción de desprotección" del grupo protector G² poseído por el compuesto (2-f).

Los Ejemplos de la reacción de desprotección incluyen un método que utiliza un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

45 Etapa (2-8):

Método para producir el compuesto [1] de la presente invención: el compuesto [1] de la presente invención puede producirse realizando una "reacción de desprotección" del grupo protector G¹ poseído por el compuesto (2-g).

50 Los ejemplos de la "reacción de desprotección" incluyen las mismas reacciones de desprotección que las descritas anteriormente en la Etapa (1-8).

55 El compuesto (2-a) utilizado como compuesto de la materia prima en el Esquema 2 anterior puede obtenerse como un producto comercial o por medio un método conocido.

Por último, se describen el cristal de 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]2(1H)-ona de la presente invención y el método para su producción.

60 El cristal de 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona de la presente invención (en lo sucesivo denominado a veces "cristal de la presente invención") tienen la fórmula estructural química representada por la fórmula anterior [1]. Adicionalmente, el cristal de la presente invención se puede obtener en forma de cristal único que tiene la calidad uniforme como se describió anteriormente con buena reproducibilidad, se puede suministrar de forma estable como cristal de una sustancia de farmacológica utilizada

para producir productos farmacéuticos, y tiene buena estabilidad de almacenamiento.

El cristal de la presente invención tiene propiedades físicas de los siguientes (a) a (c):

- 5 (a) un patrón de difracción de rayos X de polvo (Cu-K α , método de medición: método de transmisión) que muestra picos en los ángulos de difracción 2θ de 8,5, 10,8, 11,2, 11,6, 13,4, 16,8, 17,0, 17,9, 18,5, 18,8, 19,1, 19,4, 22,6, 23,1, 23,2 y 24,5°, que muestra particularmente picos característicos en los ángulos de difracción 2θ de 8,5, 13,4, 19,1 y 24,5°;
- 10 (b) un espectro de absorción de infrarrojos (método ATR, cristal: diamante) que muestra bandas de absorción características a 916, 1146, 1167, 1295, 1375, 1614, 1625, 1651, 1664, 2837, 2866, 2909, 2955, 2986, 3003, 3088 y 3146 cm^{-1} , que muestra particularmente bandas características distintivas a 916, 1146, 1167, 1295, 1651, 1664, 2909, 2955, 3003 y 3146 cm^{-1} ; y
- (c) un punto de fusión de 199°C a 201°C.

- 15 Sin embargo, los picos característicos por la difracción de rayos X de polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición. Por esta razón, los picos por la difracción de rayos X de polvo de los compuestos de la presente invención pueden a veces tener diferencias o pueden no ser claros.

- 20 El cristal de la presente invención tiene el patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Fig. 1, el espectro de absorción de infrarrojos (método ATR, cristal: diamante) que se muestra en la Fig. 2 y las curvas del análisis termogravimétrico y térmico diferencial que se muestran en la Fig. 3.

- 25 El cristal de la presente invención se puede producir cristalizando 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona utilizando un disolvente alcohólico.

- La 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]-ona como materia prima es una sustancia amorfa o un cristal antes de ser disuelto en un disolvente alcohólico.

- 30 Cuando el cristal de la presente invención se obtiene mediante cristalización o recristalización utilizando un disolvente alcohólico, la disolución de 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona en un disolvente alcohólico y la cristalización de la misma a partir de la solución alcohólica puede llevarse a cabo de manera convencional. Por ejemplo, se emplea un método en el que una 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona se disuelve en un disolvente alcohólico mientras se calienta y posteriormente se enfría.

- 35 Los ejemplos del disolvente compatible con un disolvente alcohólico incluyen un disolvente acuoso y disolventes hidrocarbonados tales como heptano.

- 40 La razón de mezcla de un disolvente alcohólico con respecto a un disolvente compatible con disolvente alcohólico en la mezcla puede cambiarse adecuadamente.

- 45 El alcohol disolvente usado es preferiblemente alcohol con 1 a 4 átomos de carbono tal como metanol, etanol, 1-propanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico, 1-butanol, 2-butanol, 2-etoxietanol, 2-metoxietanol, trifluoroetanol, etilenglicol y propilenglicol; más preferiblemente metanol, etanol, alcohol isopropílico o propilenglicol; y aún más preferiblemente metanol o etanol.

- 50 La concentración de la 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]2(1H)-ona disuelta es de 1 al 50% en masa, preferiblemente del 17 al 25% en masa. El % en masa utilizado en la presente memoria se refiere al porcentaje en masa de la 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidina-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona en la solución.

- 55 La cristalización de la 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona se puede llevar a cabo a una temperatura de -78°C a la temperatura de reflujo de un disolvente, pero un ejemplo preferible es un procedimiento que comprende disolver 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona en un disolvente alcohólico mientras se calienta la solución de 55°C a 75°C; posteriormente, en algunos casos, añadir un disolvente compatible con el disolvente alcohólico tal como agua a la solución; y enfriar la solución a 5°C o menos para permitir que el cristal precipite.

- 60 El tiempo de enfriamiento no está particularmente limitado siempre y cuando sea de 10 segundos o más, pero típicamente es de 10 minutos a 24 horas, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas. Desde el punto de vista de la producción industrial, es preferiblemente de 2 horas a 4 horas.

El cristal precipitado se separa de la solución mediante filtración o centrifugación de la suspensión, que se seca subsiguientemente a 60°C o menos.

Adicionalmente, se puede utilizar un cristal de siembra para la cristalización. El cristal de siembra puede prepararse de antemano por un método bien conocido por un experto en la técnica, tal como raspando la pared de un recipiente que lleva una solución para la precipitación de cristales utilizando una espátula.

5 La temperatura de reacción en los procedimientos generales para producir los compuestos de la presente invención es de -78°C a 250°C, y preferiblemente de -20°C a 80°C. El tiempo de reacción es de 5 minutos a 3 días, y preferiblemente de 30 minutos a 18 horas. Los procedimientos de producción pueden realizarse a presión normal, a presión o con irradiación de microondas, por ejemplo.

10 La base, el ácido y el disolvente inerte en la descripción de los procedimientos generales para producir los compuestos de la presente invención se describirán más específicamente, pero no se limitan a las siguientes ilustraciones. Las técnicas de aislamiento utilizables también se describirán específicamente, pero de manera similar no se limitan a las siguientes ilustraciones.

15 Los ejemplos de la "base" incluyen bases inorgánicas tales como hidruros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio), amiduros de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (tales como amiduro de litio, diisopropilamiduro de litio, dicitlohexilamiduro de litio, hexametildisilazida de litio y hexametildisilazida de potasio), alcóxidos C₁-C₆ de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio),
 20 hidróxidos de metales alcalino o de metales alcalinotérreos (tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de bario), carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio y carbonato de cesio), bicarbonatos de metales alcalinos (tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio) y fosfatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos (tales como fosfato tripotásico), aminas (tales como trietilamina, diisopropiletilamina y N-metilmorfolina) y compuestos heterocíclicos alcalinos (tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina, DBU (1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo [4,3,0] nonano-5-eno), imidazol y 2,6-lutidina).

Los ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico), ácidos orgánicos (tales como ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido acético y ácido canforsulfónico) y ácidos de Lewis (tales como trifluoruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de aluminio, triflato de escandio y triflato de iterbio).
 30

El "disolvente inerte" no está limitado mientras no inhiba la reacción y disuelva la sustancia de partida en cierta medida, y los ejemplos de los mismos incluyen nitrilos disolventes, amidas disolventes, disolventes halocarbonados, éteres solventes, disolventes aromáticos, disolventes hidrocarbonados, ésteres solventes, disolventes alcohólicos, sulfóxidos disolventes y agua. Estos disolventes se pueden usar como una mezcla de dos o más disolventes en una proporción apropiada.
 35

Ejemplos de los nitrilos disolventes incluyen acetonitrilo y propionitrilo. Los ejemplos de las amidas disolventes incluyen N,N-dimetilformamida (en adelante a veces abreviada como DMF), N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona. Los ejemplos de los disolventes halocarbonados incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono. Los ejemplos de los éteres disolventes incluyen éter dietílico (de aquí en adelante abreviado a veces como "éter"), tetrahidrofurano (de aquí en adelante abreviado a veces como THF), 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano. Los ejemplos de los disolventes aromáticos incluyen benceno, tolueno, xileno y piridina. Los ejemplos de los disolventes hidrocarbonados incluyen hexano, pentano y ciclohexano. Los ejemplos de los ésteres disolventes incluyen acetato de etilo y formiato de etilo. Los ejemplos de los disolventes alcohólicos incluyen metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol terc-butílico y etilenglicol. Los ejemplos de los sulfóxidos disolventes incluyen dimetilsulfóxido (de aquí en adelante abreviado a veces como DMSO).
 40
 45

Los compuestos obtenidos por los procedimientos de producción anteriores pueden aislarse y purificarse por medios conocidos tales como extracción con disolvente, cambio de liquidez, transferencia, cristalización, recristalización y diversos tipos de técnicas de cromatografía.
 50

Los grupos protectores que pueden ser utilizados por los compuestos en los procedimientos generales para producir los compuestos de la presente invención se describirán a continuación, pero no se limitan a tales ilustraciones; también pueden seleccionarse adecuadamente otros grupos protectores.
 55

Los ejemplos del grupo protector G² incluyen grupos acilo C₁-C₆ (tales como formilo, acetilo y propionilo), grupos alcoxi(C₂-C₁₅)carbonilo (tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo), grupos arilcarbonilo (tales como benzoilo), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un grupo N,N-dimetilaminometileno, grupos sililo sustituidos (tales como trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo y terc-butildietilsililo) y grupos alquenilo C₂-C₆ (tales como 1-alilo), cada uno de los cuales se usa generalmente en la síntesis de péptidos. Estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados enter átomos de halógeno, grupos alcoxi C₁-C₆ (tales como metoxi, etoxi y propoxi) y un grupo nitro.
 60

Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle mediante los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Estos ejemplos no limitan la presente invención y pueden cambiarse dentro del alcance de la presente invención.

5 En los siguientes Ejemplos, la cromatografía en columna de gel de sílice NH se refiere a una separación y purificación por cromatografía en columna utilizando un gel de sílice del tipo NH₂ (Chromatorex (marca registrada) tipo NH₂, Biotage (marca registrada) cartucho SNAP KP-NH). La razón del disolvente de elución se expresa mediante la razón en volumen a menos que se indique lo contrario.

10 Para cromatografía en columna de gel de sílice, se utilizó "Silica Gel 60" de Kanto Chemical Co., Fuji Silysia "PSQ60B" o una columna cargada (Columna Hi-Flash™ YAMAZEN, MORITEX Purif Pack o Biotage (marca registrada) cartucho SNAP KP-Sil).

15 Las abreviaturas usadas en la presente especificación significan lo siguiente.

s: singlete
 d: doblete
 t triple
 q: cuarteto
 dd: doblete doble
 m: multiplete
 br: ancho
 J: constante de acoplamiento
 Hz: Hertzio
 CDCl₃: Cloroformo-d

20 El RMN H¹ (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) se midió utilizando las siguientes RMN por transformada de Fourier.

30 300MHz: JNM-ECP300 (JEOL), JNM-ECX300 (JEOL)
 600MHz: JNM-ECA600 (JEOL)

35 Para el análisis, se utilizó ACD/SpecManager ver.12.01 (nombre comercial), o similar.

40 El EM (espectro de masas) se midió utilizando los siguientes aparatos. micromass ZQ (Waters)
 LTQ XL (Thermo Fisher Scientific)
 LCEM-2010EV (Shimadzu)
 LCEM-IT-TOF (Shimadzu)
 Agilent 6150 (Agilent)
 LCQ Deca XP (Thermo Fisher Scientific)

45 Para el método de ionización, se utilizó un método ESI (Ionización de Electrospray) o un método de ionización doble de ESI y APCI (Ionización Química a Presión Atmosférica).

La medición de la rotación óptica se llevó a cabo utilizando un polarímetro de JASCO Corporation (Modelo Núm: P-1020).

50 La medición de difracción de rayos X de polvo se llevó a cabo utilizando un PANalytical X'Pert PRO MPD (fuente de radiación: Cu · K α).

La medición del espectro de absorción infrarrojo se llevó a cabo mediante el método ATR (reflexión total atenuada) utilizando un Thermo Fisher Scientific Nicolet iS5.

55 La medición del punto de fusión se llevó a cabo utilizando un sistema automático de determinación de punto de fusión MPtIt Toledo MP90.

60 Para la columna HPLC preparativa, se utilizó Daicel Chemical Industries, LTD. CHIRALPAK IB 5 μ m (D.I. 20 mm, Longitud 250 mm), o similares.

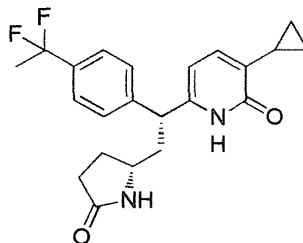
Para la columna analítica de HPLC, se utilizó Daicel Chemical Industries, LTD. CHIRALPAK IB 5 μ m (D.I. 4,6 mm, Longitud 250 mm), o similares.

La nomenclatura para compuestos químicos se basó en ACD/Name ver.12.01 (nombre comercial), o similares.

Ejemplo 1

3-Ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona

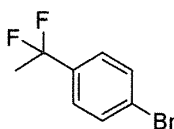
Fórmula [5]



5

(1) 1-Bromo-4-(1,1-difluoroetil) benceno

Fórmula [6]



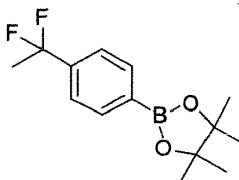
10 Se añadió Deoxo-Fluor (marca registrada) (22,2 g) a 1-(4-bromofenil) etanona (20,0 g) y la mezcla se agitó a 85°C durante 15 horas. Refrigerando con hielo, se añadieron agua helada y una solución acuosa de carbonato potásico a la solución de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para proporcionar el compuesto del título (13,0 g, rendimiento 59%) en forma de un aceite de color amarillo.

15

RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,91 (t, J = 18,2 Hz, 3H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

(2) 2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Fórmula [7]



20

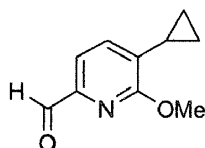
25 Se añadieron dicloruro de bispinacol (22,5 g), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (904 mg) y acetato de potasio (8,70 g) a una solución de 1-bromo-(1,1-difluoroetil)benceno (9,80 g) sintetizado en el Ejemplo 1-(1) en 1,4-dioxano (60 ml), y se agitó a 90°C durante 10 horas. La solución de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con cloroformo. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,87 g, rendimiento 66%) en forma de un sólido incoloro.

RMN H^1 (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,35 (s, 12H), 1,91 (t, J = 18,2 Hz, 3H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

30

(3) 5-Ciclopropil-6-metoxipiridin-2-carbaldehído

Fórmula [7]



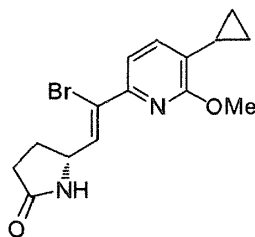
35 Se añadió una solución 2M de cloruro de n-butilmagnesio en tetrahidrofurano (74,5 ml) a una mezcla disolvente de tolueno (433 ml)-tetrahidrofurano (116 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución 1,6 M de

n-butil-litio en tetrahidrofurano (186 ml) a -12°C , se agitó durante 40 minutos y posteriormente se añadió a la misma 6-bromo-3-ciclopropil-2-metoxipiridina (34,0 g). Después de agitar durante 1 hora más, se añadió gota a gota N,N-dimetilforamida (32,7 g). Después de agitar durante 1 hora y media, la solución de reacción se añadió a una solución acuosa al 13% de ácido cítrico y se extrajo, y posteriormente la capa orgánica se lavó con agua. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95: 5 \rightarrow 90:10) para proporcionar el compuesto del título (21,2 g, rendimiento 80%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,73-0,78 (m, 2H), 1,03-1,08 (m, 2H), 2,14-2,21 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H) (d, J = 7,4 Hz, 1H), 9,92 (s, 1H). EM (+): 178 [M + H] $^+$.

(4), (5) (5R)-5-[(Z)-2-Bromo-2-(5-ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il)etenil] pirrolidin-2-ona

Fórmula [9]



(4) Una solución 1 M de hexametildisilazida de potasio en tetrahidrofurano (405 ml) se añadió gota a gota a -78°C a una solución de (5R)-5-[(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)metil]pirrolidin-2-ona (30,0 g) y cloruro de litio (8,58 g) en tetrahidrofurano (1,2 L), y con posterioridad se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 5-ciclopropil-6-metoxipiridina-2-carbaldehído (17,9 g) sintetizado en el Ejemplo 1-(3) en tetrahidrofurano (600 ml) y se agitó adicionalmente durante 0,5 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (500 ml) a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, seguido de separación del desecante por filtración, y evaporación del disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100: 0-70:30) para obtener (5R)-5-[(Z)-2-(5-ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il)etenil]pirrolidin-2-ona (8,40 g, rendimiento 34%) en forma de un aceite amarillo.

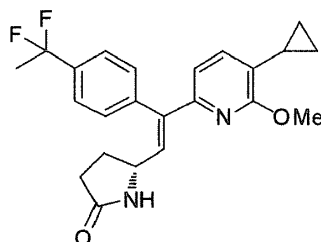
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,62-0,68 (m, 2H), 0,93-0,99 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 1H), 2,03-2,09 (m, 1H), 2,33-2,56 (m, 3H) s, 3H), 5,53-5,55 (m, 1H), 5,70 (dd, J = 11,56, 7,84 Hz, 1H), 5,94-6,03 (s ancho, 1H), 6,34 (dd, J = 11,56, 1,24 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,43 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,43 Hz, 1H). EM (+): 259 [M + H] $^+$.

(5) Se añadió gota a gota bromo (1,33 ml) a una solución de (5R)-5-[(Z)-2-(5-ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il)etenil]pirrolidin-2-ona (8,40 g) sintetizado en el Ejemplo 1-(4) en cloroformo (126 ml) a 0°C . Después de agitar durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (9,7 ml) en cloroformo (42 ml) durante un periodo de 30 minutos y se agitó durante 15 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (200 ml) a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, seguido de separación del desecante por filtración, y evaporación del disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 50:50 \rightarrow 0: 100) para proporcionar el compuesto del título (7,50 g, rendimiento 68%) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,65-0,68 (m, 2H), 0,95-1,00 (m, 2H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,40-2,59 (m, 3H) 7,5 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,68-5,70 (s ancho, 1H) 7,8 Hz, 1H). EM (+): 337 [M + H] $^+$.

(6) (5R)-5-[(E)-2-(5-ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il)-2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil] etenil]pirrolidin-2-ona

Fórmula [10]



45

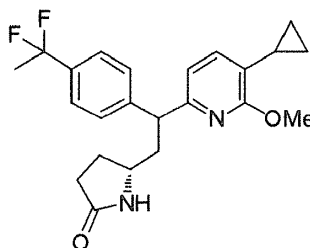
En una atmósfera de nitrógeno, el 2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,59 g) sintetizado en el Ejemplo 1-(2), carbonato de cesio (1,92 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (271 mg), tri(2-furil)fosfina (412 mg) y agua destilada (10 ml) se añadieron a una solución de (5R)-5-[(Z)-2-bromo-2-(5-ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il)etenil]pirrolidin-2-ona (1,0 g) sintetizada en el Ejemplo 1-(5) en 1,4-dioxano (50 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del desecante por filtración, y evaporación del disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100: 0 → 0: 100), adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano:acetato de etilo = 100: 0 → 0: 100) para proporcionar el título compuesto (1,13 g, rendimiento 96%) en forma de una sustancia amorfa incolora.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,56-0,64 (m, 2H), 0,90-0,97 (m, 2H), 1,93-2,09 (m, 5H), 2,20-2,34 (m, 2H) s, 3H), 4,07-4,16 (m, 1H), 5,73-5,75 (s ancho, 1H), 6,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,9 Hz, 1H) 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

EM (+): 399 [M + H] $^+$.

(7) (5R)-5- {2-(5-ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il)-2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]etil} pirrolidin-2-ona

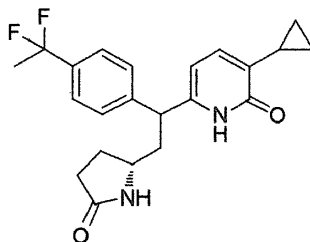
Fórmula [11]



En una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbón activado con paladio al 10% (110 mg) a una solución de (5R)-5-{(E)-2-(5-ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il)-2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]etenil}pirrolidin-2-ona (1,1 g) sintetizada en el Ejemplo 1-(6) en metanol (44 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar la solución de reacción utilizando Celite (marca registrada), el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,10 g, rendimiento 99%) en forma de una sustancia amorfa incolora. EM (+): 401 [M + H] $^+$.

(8) 3-Ciclopropil-6- {1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona

Fórmula [12]

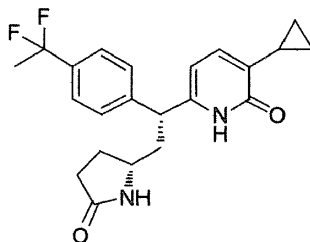


Se añadieron clorotrimetilsilano (707 μl) y yoduro de potasio (1,37 g) a una solución de (5R)-5-{2-(5-ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il)-2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]etil} pirrolidin-2-ona (1,1 g) sintetizada en el Ejemplo 1-(7) en acetonitrilo (30 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de separación del desecante por filtración y evaporación del disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 100:0 → 80:20) para proporcionar el compuesto del título (880 mg, rendimiento 83%) en forma de una sustancia amorfa incolora. EM (+): 387 [M + H] $^+$.

(9) 3-ciclopropil-6-{(1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil}piridin-2(1H)-ona

Fórmula [13]

[Formula 13]



Una mezcla RS (180 mg) de 3-ciclopropil-6-[1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil]piridin-2(1H)-ona sintetizada en el Ejemplo 1-(8) sé fraccionó utilizando una columna HPLC quiral (CHIRALPAK IB, hexano: etanol = 70:30 v/v, 40°C, 12 ml/min, 254 nm) para proporcionar el compuesto del título (70 mg) en forma de una sustancia amorfa incolora y el diastereómero (67 mg) del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora.

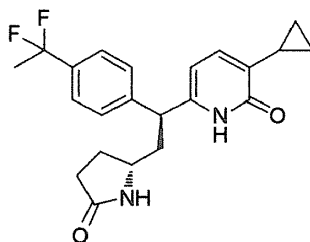
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,54-0,67 (m, 2H), 0,90-0,98 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 1H), 1,88 (t, J = 18,2 Hz, 3H) (M, 5H), 3,43-3,52 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 6,00 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 4H), 7,60-7,68 (m, 1H), 12,28-12,49 (s ancho, 1H).

EM (+): 387 [M + H] $^+$.

CHIRALPAK IB 4,6 x 250 mm 5 μm (DAICEL), hexano: etanol = 70:30 v/v, 40°C, 1,0 ml/min, 210 nm, Rt = 7,5 min.

Diastereómero

Fórmula [14]



RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,54-0,6 (m, 2H), 0,95-1,05 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,90 (t, J = 18,0 Hz, 3H), 2,15-2,41 (m, 6H), 3,54-3,64 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 10,1, 5,57 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,26 Hz, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,83-7,92 (m, 1H), 13,14-13,34 (s a, 1H).

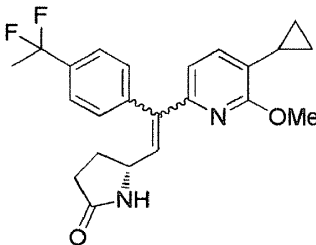
EM (+): 387 [M + H] $^+$.

CHIRALPAK IB 4,6 x 250 mm 5 μm (DAICEL), hexano: etanol = 70:30 v/v, 40°C, 1,0 ml/min, 210 nm, Rt = 18,9 min.

Ejemplo 2

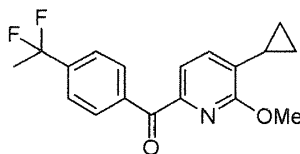
(5R)-5-[2-(5-Ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il)-2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]etenil]pirrolidin-2-ona

Fórmula [15]



(1) (5-ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il) [4-(1,1-difluoroetil)fenil]metanona

Fórmula [16]



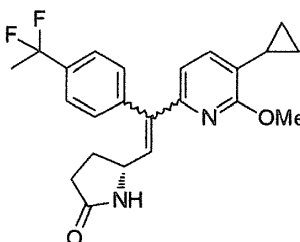
En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución 1,6 M de n-butil-litio en tetrahidrofurano (127 ml) a una solución de 6-bromo-3-ciclopropil-2-metoxipiridina (41,5 g) en tetrahidrofurano (273 ml) a -78°C a lo largo de un período de 50 minutos, seguido de agitación a -78°C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió gota a gota a la solución de reacción una solución de 4-(1,1-difluoroetil)benzonitrilo (24,3 g) en tetrahidrofurano (137 ml) mientras se mantenía la temperatura a -78°C durante un periodo de 75 minutos, seguido seguidamente de agitación durante 1 hora. Después de elevar la temperatura de la solución de reacción a 0°C , se añadieron secuencialmente gota a gota ácido clorhídrico 1 M (437 ml), tetrahidrofurano (365 ml) y ácido clorhídrico 1 M (146 ml).

La solución de reacción se separó en la capa orgánica y la capa acuosa, seguido de la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo (1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, el desecante se separó por filtración y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100: 0 \rightarrow 95: 5) para proporcionar el compuesto del título (34,0 g, rendimiento 74%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,72-0,81 (m, 2H), 1,00-1,10 (m, 2H), 1,96 (t, $J = 18,2$ Hz, 3H), 2,10-2,25 (m, 1H), 3,95 (s, 3H) (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H).
EM (+): 318 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(2) (5R)-5- {2-(5-ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il)-2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]etenil}pirrolidin-2-ona

Fórmula [17]



En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (317 ml) a una solución de (5-ciclopropil-6-metoxipiridin-2-il) [4-(1,1-difluoroetil)fenil]metanona (33,5 g) obtenida en el Ejemplo 2-(1) y (5R)-5-[(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)metil]pirrolidin-2-ona (37,5 g) en diclorometano (1007 ml) a lo largo de un período de 50 minutos a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 4 horas y 40 minutos.

Después de elevar la temperatura de la solución de reacción a 0°C , se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (335 g) para completar la reacción. La solución de reacción se separó en una capa orgánica y una capa acuosa, seguido de extracción de la capa acuosa con cloroformo (339 ml) y lavado de las capas orgánicas combinadas con agua (502 g). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el desecante se separó por filtración y, a continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 \rightarrow 0:100) para proporcionar el compuesto del título que era una mezcla E/Z en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (42,7 g, E: Z = 50:50).

La razón de mezcla se determinó mediante el porcentaje de área de cromatografía líquida.

Las condiciones para la cromatografía líquida fueron las siguientes.

L-Columna ODS, CH_3CN : tampón de acetato 0,01 M (solución acuosa 0,01 M de ácido acético: solución acuosa 0,01 M de acetato sódico = 8:1) = 80:20 v/v, 1,0 mL/min, 40°C , 254 nm, E: $R_t = 5,40$ min, Z: $R_t = 5,08$ min.
EM (+): 399 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

En lo sucesivo, el compuesto del título puede proseguir al compuesto [1] por medio de los métodos descritos en los Ejemplos 1 (7) a (9) o un método de acuerdo con el mismo.

Ejemplo 3

Cristal del compuesto [1]

1. Procedimiento para cristalizar el compuesto [1]

5 Se añadió gota a gota agua (29 g) a una solución de 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]etil)piridin-2(1H)-ona (14,4 g) en etanol (72 g) a 75°C. Mientras se enfriaba gradualmente a partir de 75°C, se añadió una pieza de cristal de siembra en el momento de alcanzar una temperatura interna de 40°C y la temperatura se enfrió a temperatura ambiente. La temperatura se enfrió adicionalmente a 0°C, y la solución se agitó durante la noche para preparar una suspensión.

10 La temperatura se devolvió a temperatura ambiente, el sólido obtenido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (50°C, 6 horas) para proporcionar 8,7 g (rendimiento 60%) de un cristal incoloro.

15 (a) Un patrón de difracción de rayos X de polvo (Cu-K α , método de medición: método de transmisión) muestra picos en los ángulos de difracción 2 θ de 8,5, 10,8, 11,2, 11,6, 13,4, 16,8, 17,0, 17,9, 18,5, 18,8, 19,1, 19,4, 22,6, 23,1, 23,2 y 24,5°.

(b) Un espectro de absorción de infrarrojos (método ATR, cristal: diamante) muestra bandas características de absorción a 916, 1146, 1167, 1295, 1375, 1614, 1625, 1651, 1664, 2837, 2866, 2909, 2955, 2986, 3003, 3088 y 3146 cm⁻¹.

20 (c) Un punto de fusión es de 199°C a 201°C.

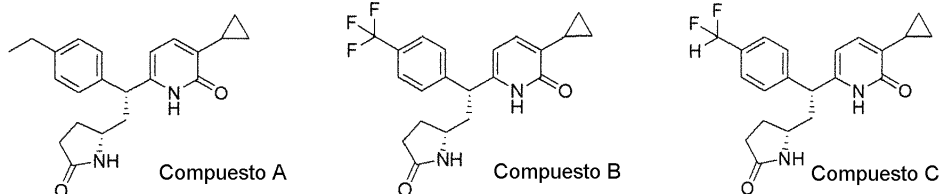
(d) Una rotación óptica específica es $[\alpha]_D^{23} = +36$ (c 0,1, MeOH).

El efecto de activación de GK de los compuestos de la presente invención se puede evaluar de acuerdo con una técnica conocida tal como el método descrito en los Ejemplos de Ensayo.

25 Los efectos de activación de GK del compuesto [1] de la presente invención, el compuesto A (Ejemplo 4-302), el compuesto B (Ejemplo 4-248) y el compuesto C (Ejemplo 4-340) descrito en el documento WO 2011/068211 se midieron utilizando el método descrito en los siguientes Ejemplos de Ensayo.

30 Las estructuras del compuesto A, el compuesto B y el compuesto C descritos en el documento WO 2011/068211 se muestran a continuación.

Fórmula [18]



35 (Ejemplo de Ensayo 1).-Prueba de Activación de GK -

La prueba de activación de GK para los compuestos de ensayo se llevó a cabo mediante el método de Van Schaftingen et al. (EUR. J. Biochem. 179: 179-184, 1989) con modificaciones parciales. La actividad de GK se midió por el cambio en la absorbancia basándose en una cantidad de tío-NADH, que es un producto en forma reducida convertido a partir de tío-NAD + (tionicotinamida-dinucleótido de adenina) cuando se deshidrogena la glucosa 6-fosfato producida por GK utilizando glucosa como matriz, con G6PDH (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

45 La fuente de enzima utilizada en este análisis, GK de hígado humano, se expresó en E. coli como una proteína de fusión con GST (glutathión S-transferasa) añadida al extremo amino y se purificó utilizando Glutathione Sepharose 4B (Amersham Biosciences).

El ensayo se llevó a cabo utilizando microplacas de media superficie de 96 pocillos de fondo plano (Corning). A cada pocillo de las placas se le añadió una solución del compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración final de 1% en DMSO y DMSO como control. Adicionalmente, se añadieron Hepes-KOH 25 mM (pH = 7,1), KCl 25 mM, MgCl₂ 2 mM, tío-NAD 2 mM +, glucosa 4 mM, DTT (ditiotretol) 1 mM, 0,01 unidades/ μ L de G6PDH y 2 μ g/mL de GK de Hígado humano como concentraciones finales, respectivamente, a cada uno de los pocillos. Posteriormente, se añadió ATP a cada uno de los pocillos para proporcionar la concentración final de 2 mM, y se inició la reacción. Las microplacas se dejaron reposar a temperatura ambiente. Después de 15 minutos desde el comienzo de la reacción, se midió la absorbancia a 405 nm utilizando un espectrómetro de absorción para microplacas.

La actividad GK activada de forma máxima por el compuesto de ensayo se tomó como la capacidad máxima de activación, y la concentración del compuesto de ensayo (nM) necesaria para activar el 50% de esa capacidad máxima de activación se expresó como CE₅₀.

5 Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 1]

Compuesto	CE ₅₀ [nM]
Compuesto [1]	295
Compuesto A	520
Compuesto B	1326
Compuesto C	597

10 **(Ejemplo de Ensayo 2)- Ensayo de hipoglucemia utilizando ratones C57BL6/J -**

El ensayo para verificar el efecto hipoglucémico de los compuestos de ensayo se llevó a cabo de acuerdo con un método comúnmente utilizado y representado por el método de Grimsby et. al (Science 301: 370-373, 2003).

15 Se midió el peso corporal de ratones C57BL6/J (N = 6), que se alimentaron ad libitum antes del ensayo. El compuesto de ensayo se suspendió o disolvió en la base a administrar (metilcelulosa al 0,5%) a una concentración de 0,06 a 20 mg/ml. A los ratones se les administraron oralmente 5 mL/kg de una solución de fármaco (equivalente a 0,3 a 100 mg/kg del compuesto de ensayo) o control (sólo la base a administrar). Se recogieron aproximadamente 60 µL de sangre de la vena de la cola utilizando un tubo capilar inmediatamente antes de la administración del compuesto de ensayo y 0,5, 1, 2, 4 y 6 horas después de la administración del compuesto de ensayo. La sangre recogida se centrifugó y posteriormente se midió la concentración de glucosa en plasma. El área bajo la curva (AUC) se calculó a partir de cambios en el tiempo en la concentración de glucosa en plasma después de la administración del compuesto de ensayo, y se calculó una tasa de reducción (%) del AUC del grupo de control. La dosis a la que un porcentaje decreciente de AUC fue del 20% (DE₂₀ valor; mg/kg) se calculó a partir de la curva de respuesta a la dosis trazando la tasa de reducción de AUC en el eje vertical y trazando la dosis en el eje horizontal.

25 Los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 2]

Compuesto	DE ₂₀ [mg/kg]
Compuesto [1]	4,2
Compuesto [A]	11,5
Compuesto [B]	15,6
Compuesto [C]	32,0

30 Los resultados de los ensayos anteriores determinaron que los compuestos de la presente invención muestran buenos efectos hipoglucémicos a partir de un intervalo de dosis baja. En conclusión, los compuestos de la presente invención son útiles en forma de un agente profiláctico/terapéutico para la diabetes, y similares, y su intervalo terapéutico es evidentemente más amplio que el de otros compuestos.

35 Adicionalmente, se reveló que los compuestos de la presente invención, cuando se comparan con tres compuestos descritos en el documento WO 2011/068211, tienen un efecto hipoglucémico mucho más fuerte.

40 Además, los compuestos de la presente invención tienen propiedades deseables para ser productos farmacéuticos. Los ejemplos de dicha propiedad incluyen buenos efectos hipoglucémicos al exhibir buenas propiedades físicas y farmacocinéticas (p.ej., estabilidad frente al metabolismo hepático).

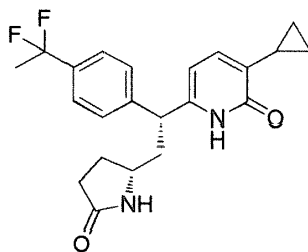
Aplicabilidad Industrial

45 Los compuestos de la presente invención tienen un efecto de activación de GK excelente y pueden proporcionar agentes terapéuticos y profilácticos no sólo para la diabetes, sino también para enfermedades relacionadas con la diabetes tales como obesidad e hiperlipidemia o complicaciones diabéticas crónicas tales como retinopatía, nefropatía y arteriosclerosis.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 2-piridona representado por la fórmula [1]:

Fórmula [1]



[1]

o un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. Un cristal de la 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il](1H)-ona de acuerdo con la reivindicación 1, representada por la fórmula [1] anterior y que tiene una propiedad física del siguiente (a):

(a) un patrón de difracción de rayos X de polvo (Cu-K α) que muestra picos en los ángulos de difracción 2θ de 8,5, 13,4, 19,1 y 24,5°.

3. Un cristal de la 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il](1H)-ona de acuerdo con la reivindicación 1, representada por la fórmula [1] anterior y que tiene propiedades físicas de los siguientes (a) a (c):

(a) un patrón de difracción de rayos X de polvo (Cu-K α) que muestra picos en los ángulos de difracción 2θ de 8,5, 13,4, 19,1 y 24,5°;

(b) un espectro de absorción de infrarrojos que muestra bandas características de absorción a 916, 1146, 1167, 1295, 1651, 1664, 2909, 2955, 3003 y 3146 cm^{-1} ; y

(c) un punto de fusión de 199 a 201°C.

4. Un método para producir un cristal de 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]piridin-2(1H)-ona que tiene las propiedades físicas de los siguientes (a) a (c):

(a) un patrón de difracción de rayos X de polvo (Cu-K α) que muestra picos en los ángulos de difracción 2θ de 8,5, 13,4, 19,1 y 24,5°;

(b) un espectro de absorción de infrarrojos que muestra bandas características de absorción a 916, 1146, 1167, 1295, 1651, 1664, 2909, 2955, 3003 y 3146 cm^{-1} ; y

(c) un punto de fusión de 199 a 201°C,

comprendiendo el método: disolver la 3-ciclopropil-6-((1R)-1-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]2(1H)-ona representada por la fórmula [1] anterior en un disolvente alcohol mientras se calienta, para proporcionar una solución; después, añadir un disolvente acuoso a la solución; enfriar la solución resultante a 5°C o menos para producir un cristal; y secar el cristal obtenido a 60°C o menos.

5. Un medicamento que comprende, como ingrediente activo, el compuesto de 2-piridona, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del compuesto de 2-piridona de acuerdo con la reivindicación 1.

6. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección que puede ser mejorada por un efecto de activación de la glucoquinasa.

7. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso como agente hipoglucémico.

8. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso como agente profiláctico o terapéutico para la diabetes.

FIG.1

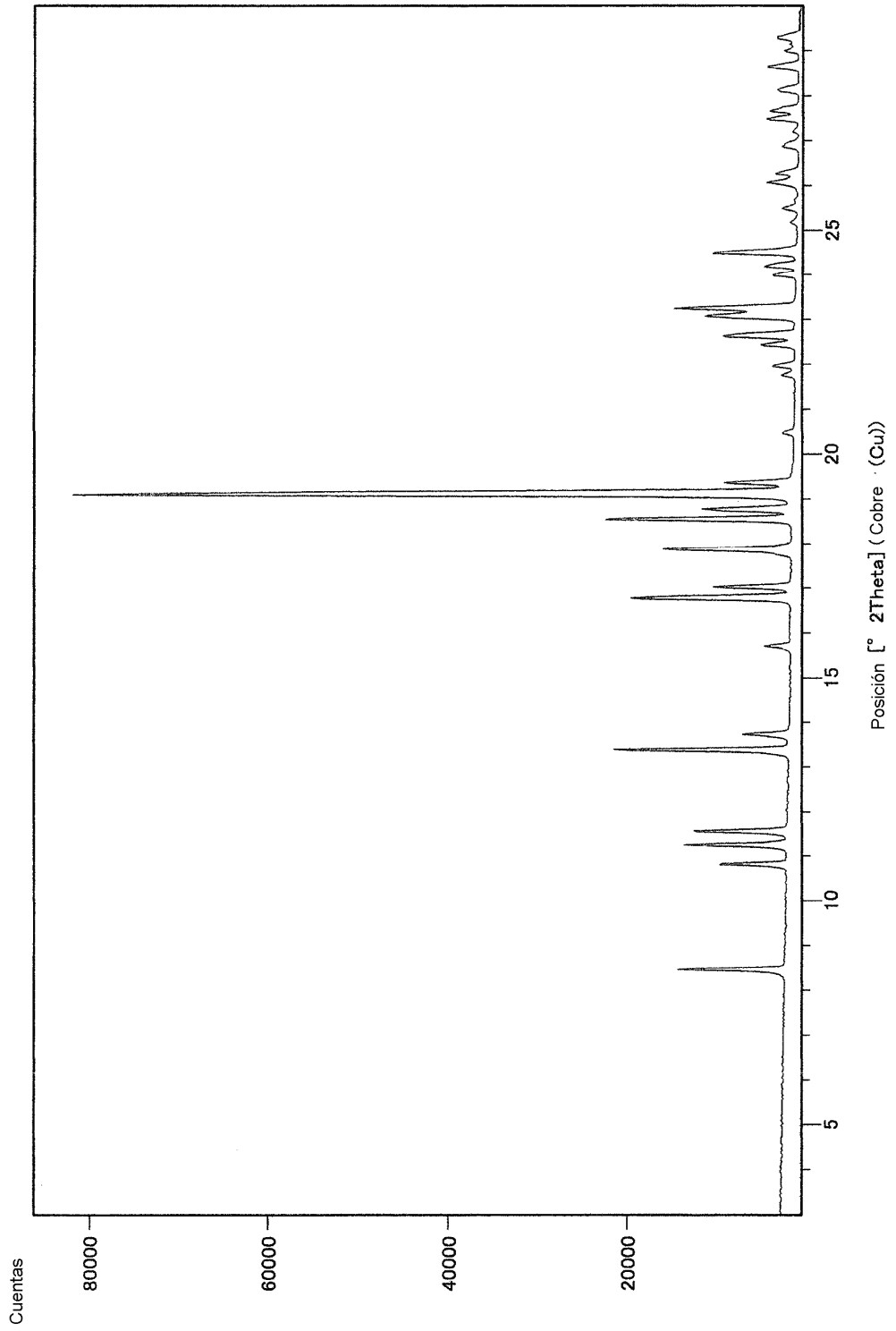


FIG.2

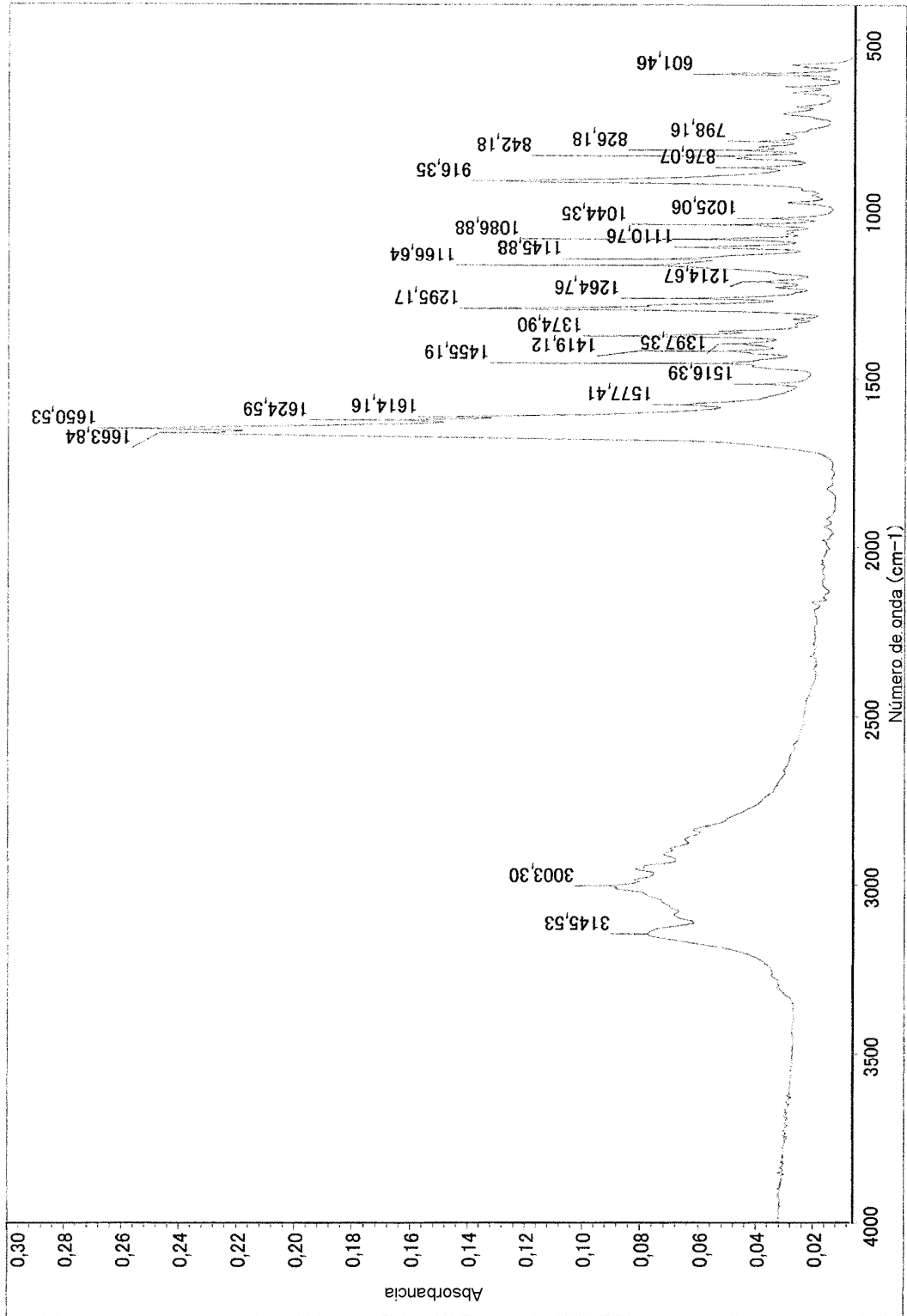


FIG.3

