

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 153**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2014 PCT/IB2014/064836**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15052610**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2014 E 14799209 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 3055300**

54 Título: **Antagonistas del receptor EP3 de prostaglandina**

30 Prioridad:

09.10.2013 US 20136188822 P

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

24.04.2018

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BAHNCK, KEVIN BARRY;
LEE, ESTHER CHENG YIN;
FUTATSUGI, KENTARO;
MATHIOWETZ, ALAN MARTIN;
EDMONDS, DAVID JAMES;
MENHAJI-KLOTZ, ELNAZ y
STANTON, ROBERT VERNON**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 665 153 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

Antagonistas del receptor EP3 de prostaglandina

Antecedentes de la invención

5 La diabetes es un problema importante de salud pública debido a su creciente prevalencia y a los riesgos para la salud que conlleva. La enfermedad se caracteriza por altos niveles de glucosa en la sangre como resultado de defectos en la producción de insulina, la acción de la insulina, o en ambos. Se reconocen dos formas principales de diabetes, tipo I y tipo II. La diabetes de tipo I se desarrolla cuando el sistema inmunológico del cuerpo destruye las células beta pancreáticas, las únicas células del cuerpo que producen la hormona insulina que regula la glucosa en la sangre. Para sobrevivir, las personas con diabetes de tipo I deben recibir insulina por inyección o por una bomba.

10 La diabetes de tipo II (T2D) representa aproximadamente del 90 al 95 por ciento de todos los casos diagnosticados de diabetes. La diabetes de tipo II generalmente comienza como resistencia a la insulina, un trastorno en el cual las células no usan la insulina adecuadamente. Los tejidos diana claves, incluyendo el hígado, el músculo y el tejido adiposo, son resistentes a los efectos de la insulina en la estimulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos. A medida que aumenta la necesidad de insulina, el páncreas pierde gradualmente su capacidad para producir insulina.

15 El control de la diabetes de tipo II con medicamentos es esencial; de lo contrario, puede progresar hacia la insuficiencia pancreática de células beta que requiere una dependencia completa de la insulina.

Se dispone de varios fármacos en cinco categorías principales, cada uno de los cuales actúa por diferentes mecanismos, para tratar la hiperglucemia y, posteriormente, la DT2 (Moller, D. E., "New drug targets for Type II diabetes and the metabolic syndrome" Nature 414: 821-827, (2001)):

20 (A) Secretagogos de insulina, incluyendo sulfonilureas (por ejemplo, glipizida, glimepirida, gliburida) y meglitinidas (por ejemplo, nateglidina y repaglinida), inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, los del documento WO2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina) y agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) (por ejemplo, liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta®), albiglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida) aumentan la secreción de insulina actuando sobre las células beta pancreáticas. (B) Se cree que las biguanidas (por ejemplo, metformina) actúan principalmente disminuyendo la producción de glucosa hepática. Las biguanidas a menudo causan trastornos gastrointestinales y acidosis láctica, limitando aún más su uso. (C) Los inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa) disminuyen la absorción de glucosa intestinal. Estos agentes a menudo causan trastornos gastrointestinales. (D) Tiazolidinedionas (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona) actúan sobre un receptor específico (receptor gamma activado por proliferador del peroxisoma) en los tejidos de hígado, músculo y grasa. Regulan el metabolismo de los lípidos y luego mejoran la respuesta de estos tejidos a las acciones de la insulina. El uso frecuente de estos medicamentos puede conducir al aumento de peso y puede inducir edema y anemia. (E) La insulina se usa en casos más graves, ya sea sola o en combinación con los agentes anteriores.

25

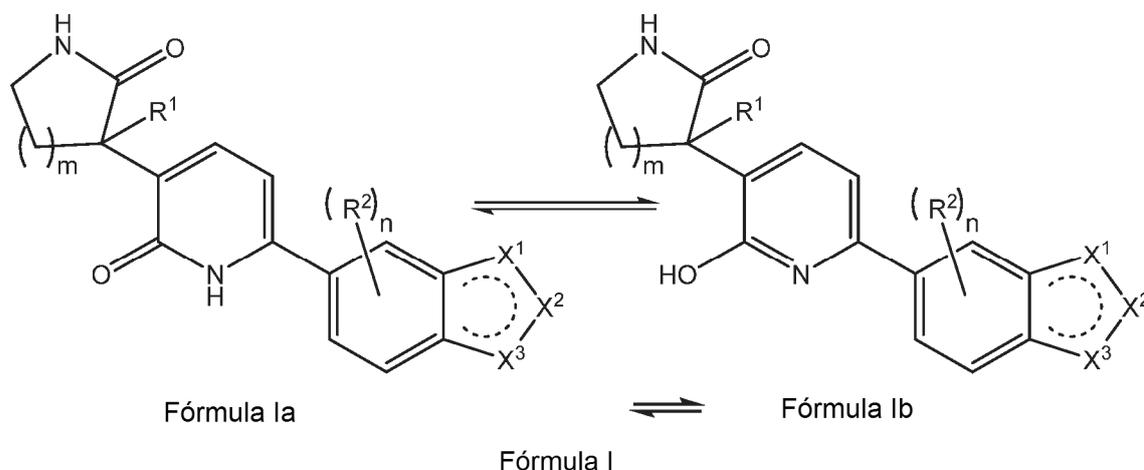
30

35 De forma ideal, un tratamiento nuevo y eficaz para la DT2 cumpliría los siguientes criterios: (a) no tendría efectos secundarios significativos, incluida la inducción de hipoglucemia; (b) no causaría un aumento de peso; (c) reemplazaría al menos parcialmente la insulina actuando a través de mecanismos que aumentan la secreción de insulina endógena o son independientes de las acciones de la insulina; (d) sería, deseablemente, metabólicamente estable para permitir un uso menos frecuente; y (e) sería utilizable en combinación con cantidades tolerables de cualquiera de las categorías de medicamentos que se detallan en el presente documento. Sigue existiendo la necesidad de nuevos tratamientos efectivos para la DT2.

40

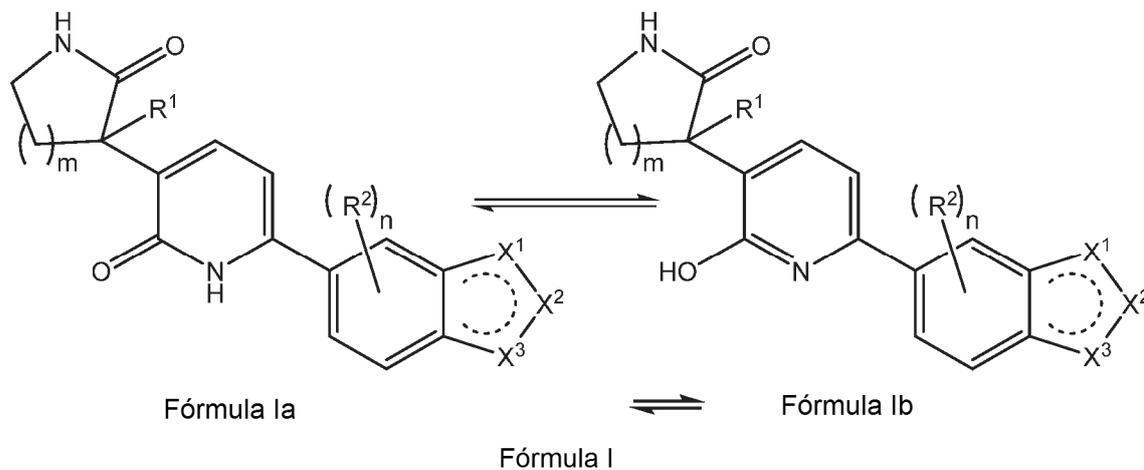
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I que incluyen tautómeros de compuestos de Fórmula Ia y Fórmula Ib:



Los compuestos de la presente invención pueden extraerse generalmente como compuestos de Fórmula Ia o Fórmula Ib, pero debe entenderse que la referencia general a compuestos de Fórmula I incluye esta representación de tautómeros de compuestos de Fórmula Ia y Fórmula Ib. Sin embargo, la referencia a un tautómero pretende incluir dicho tautómero, por ejemplo, compuestos de Fórmula Ia, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o, independientemente, compuestos de Fórmula Ib, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I:



en la que

- 10 R¹ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
 m es 1 o 2;
 Cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
 n es 0 o 1;
 X¹, X², y X³ son independientemente =N-, -NR^{Xn}- o =CR^{Xc}-, a condición de que al menos 1 pero no más de 2 de
 15 X¹, X², y X³ son independientemente =N- o -NR^{Xn}-;
 R^{Xn} es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; y
 Cada R^{Xc} es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otra realización de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, para su uso en el tratamiento de uno cualquiera o más de vejiga hiperactiva, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía coronaria, hipertensión, trastornos neurodegenerativos, dolor, parto prematuro, reestenosis, trombosis, diabetes de tipo I y/o

diabetes de tipo II.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una estructura de cristal de rayos X (dibujo de ORTEP) de (S)-3- (6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona.

5 La FIGURA 2 es una estructura de cristal de rayos X (dibujo de ORTEP) de (R)-3-(2-metoxi-6- (1-metil-1H-indol-5-il)piridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones ilustrativas de la invención y los ejemplos incluidos en el presente documento.

10 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que

- R¹ es H o alquilo C₁₋₃;
- n es 0 o 1;
- R² es F, Cl o alquilo C₁₋₃;
- R^{Xn} es alquilo C₁₋₃; y
- 15 Cada R^{Xc} es H;

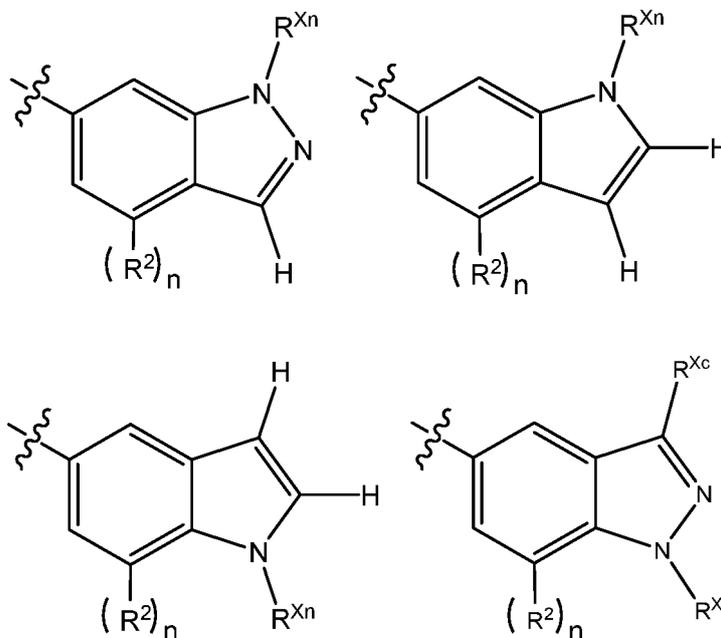
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que

- 20 R¹ es H o alquilo C₁₋₃;
- n es 0 o 1;
- R² es F, Cl o alquilo C₁₋₃;
- R^{Xn} es alquilo C₁₋₃; y
- Cada R^{Xc} es H o ciclopropilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

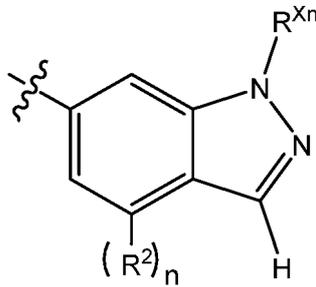
25 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que X¹, X², y X³ son independientemente =N-, -NR^{Xn}-, o =CR^{Xc}- para proporcionar



- 30 en la que n es 0 o 1;
- R² es F, Cl o CH₃; y
- R^{Xn} es CH₃ o CH₂CH₃;
- R^{Xc} es H, CH₃, CH₂CH₃, o ciclopropilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

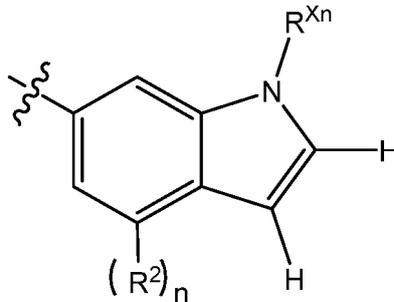
Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que X^1 , X^2 , y X^3 son independientemente =N-, -NR^{Xn}-, o =CR^{Xc}- para proporcionar



- 5 en la que n es 0 o 1;
 R^2 es F, Cl o CH_3 ; y
 R^{Xn} es CH_3 o CH_2CH_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

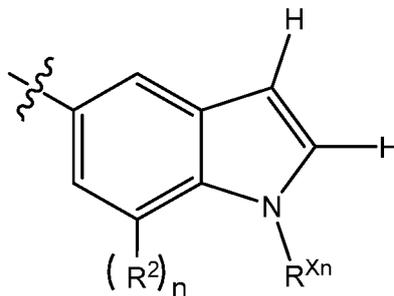
Otra realización se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que X^1 , X^2 , y X^3 son independientemente =N-, -NR^{Xn}-, o =CR^{Xc}- para proporcionar



- 10 en la que n es 0 o 1;
 R^2 es F, Cl o CH_3 ; y
 R^{Xn} es CH_3 o CH_2CH_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

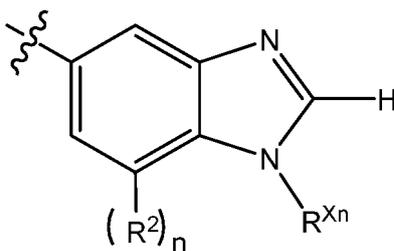
- 15 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que X^1 , X^2 , y X^3 son independientemente =N-, -NR^{Xn}-, o =CR^{Xc}- para proporcionar:



- 20 en la que n es 0 o 1;
 R^2 es F, Cl o CH_3 ; y
 R^{Xn} es CH_3 o CH_2CH_3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

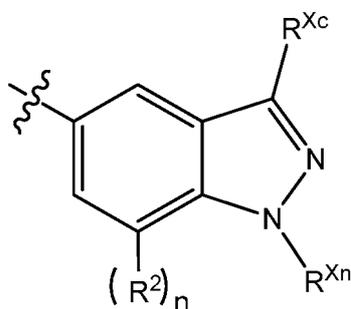
Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que X^1 , X^2 , y X^3 son independientemente =N-, -NR^{Xn}-, o =CR^{Xc}- para proporcionar:



en la que n es 0 o 1;
 R^2 es F, Cl o CH_3 ; y
 R^{Xn} es CH_3 o CH_2CH_3 ;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que X^1 , X^2 , y X^3 son independientemente =N-, $-NR^{Xn}$ -, o $=CR^{Xc}$ - para proporcionar:



10 en la que n es 0 o 1;
 R^2 es F, Cl o CH_3 ; y
 R^{Xn} es H, CH_3 o CH_2CH_3 ;
 R^{Xc} es H, CH_3 , CH_2CH_3 , o ciclopropilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I como se describe en el presente documento, en los que m es 1.

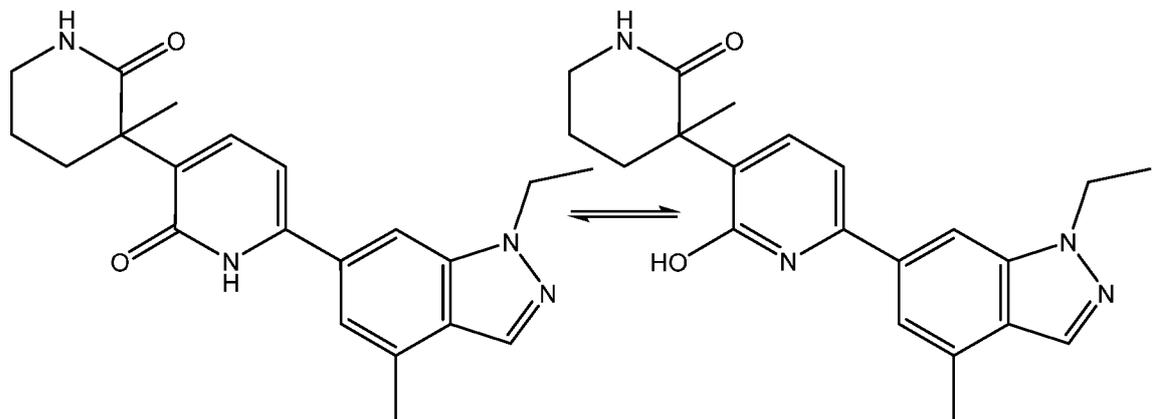
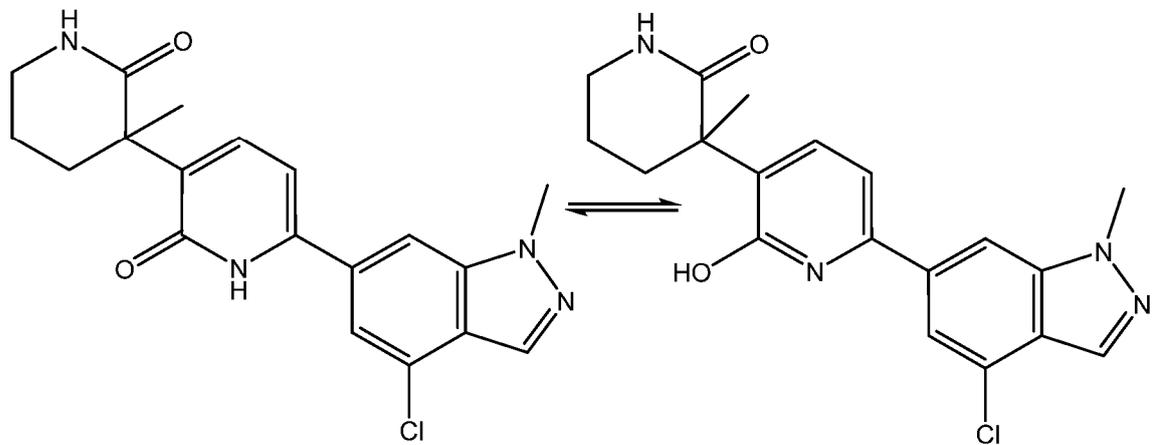
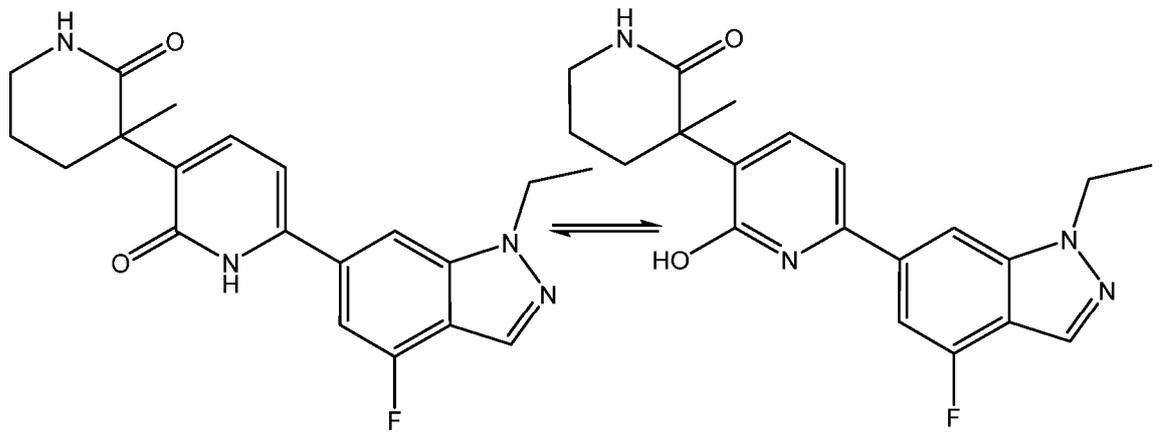
Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I como se describe en el presente documento, en los que m es 2.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I como se describe en el presente documento, en la que n es 0.

20 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I como se describe en el presente documento, en la que n es 1.

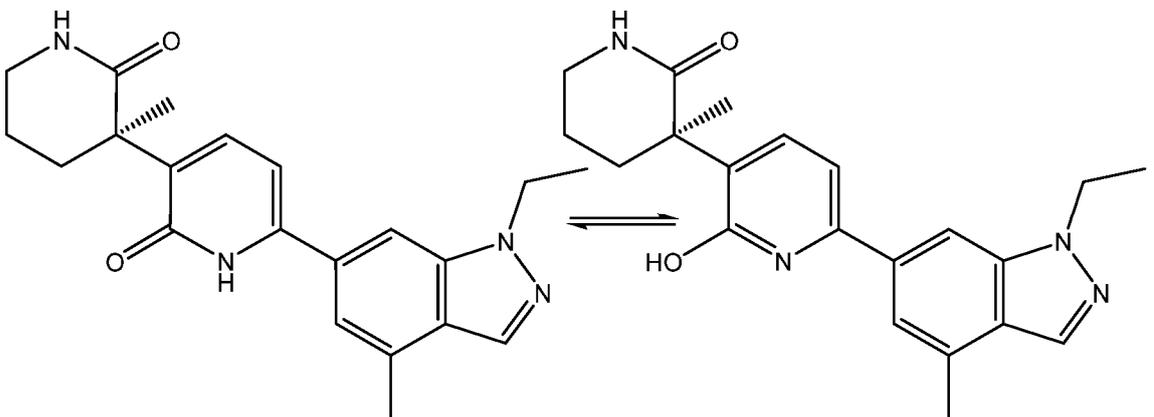
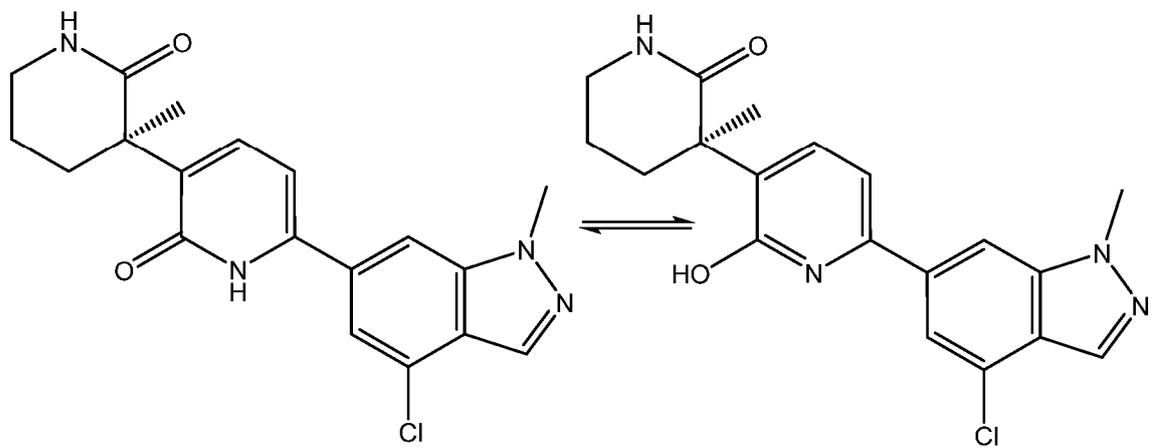
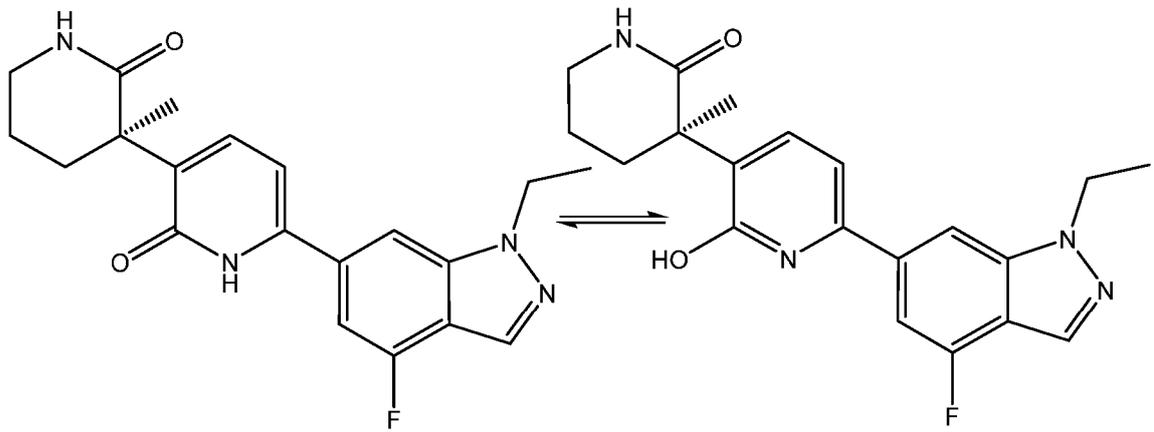
Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I como se describe en el presente documento, en la que R^1 es CH_3 .

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que el compuesto es



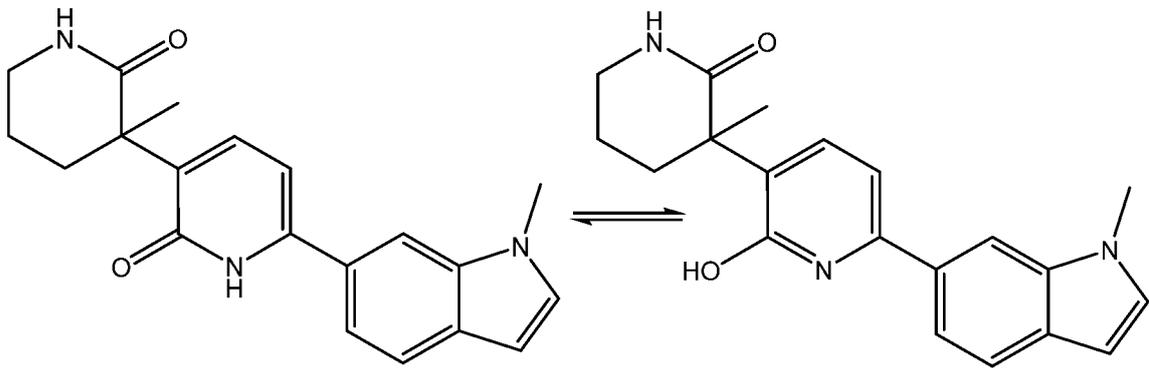
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que el compuesto es

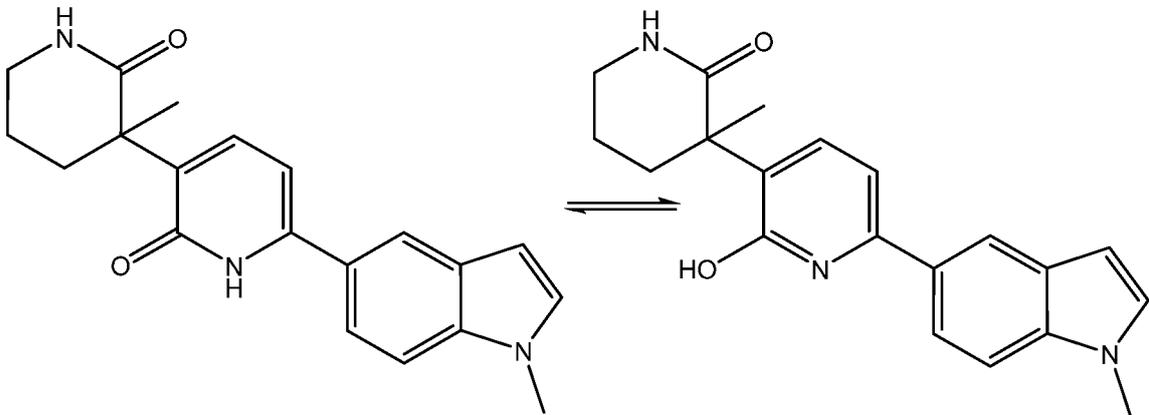


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que el compuesto es

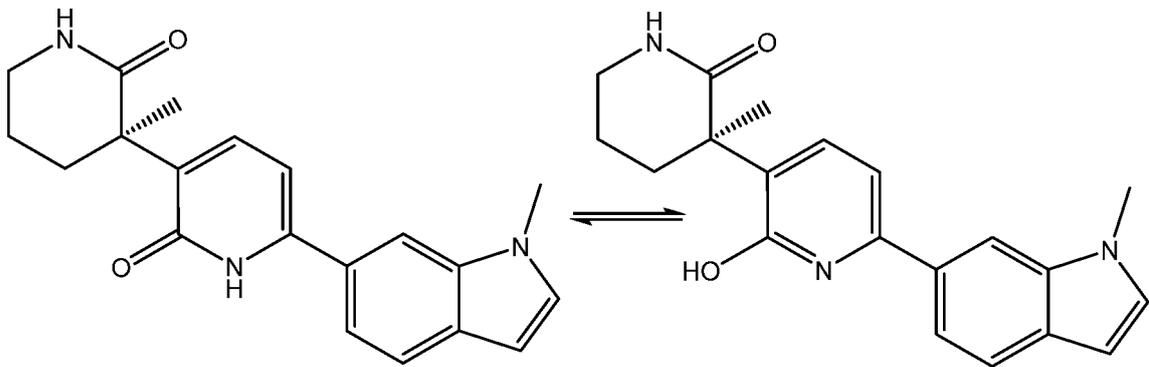


o

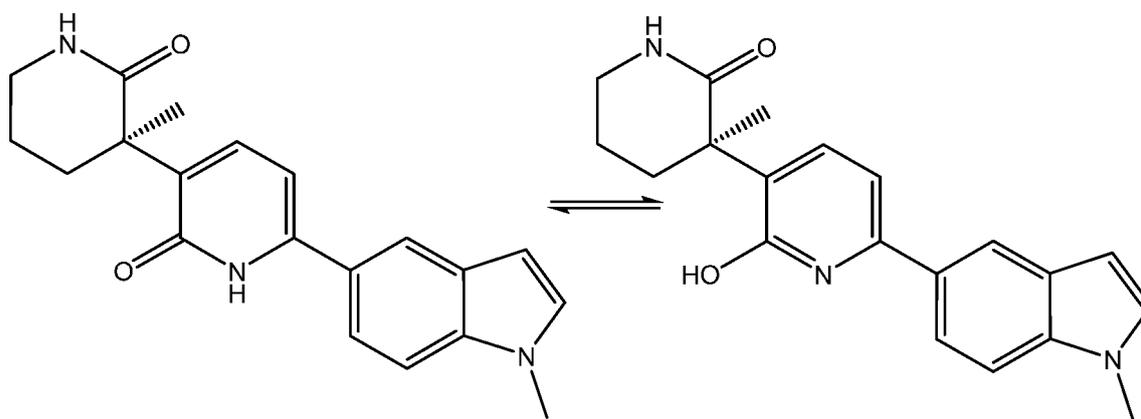


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que el compuesto es

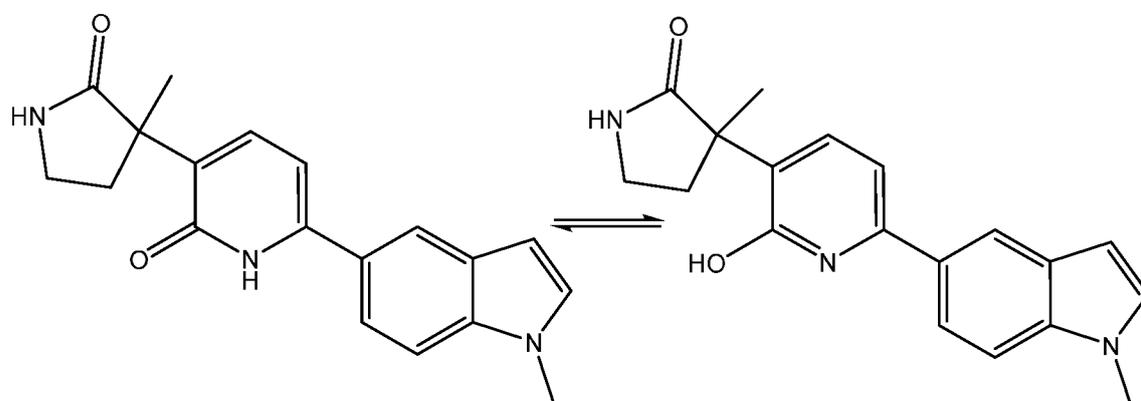


o



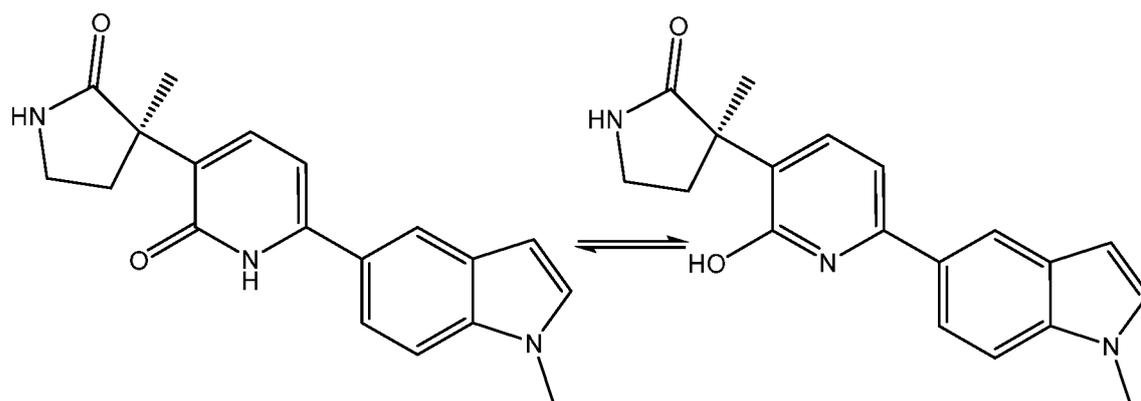
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que el compuesto es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Los compuestos de Fórmula I son tautómeros entre piridinonas e hidroxipiridinas, pero para facilitar la referencia, se denominarán generalmente piridinonas sustituidas. La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones ilustrativas de la invención y los ejemplos presentados en el presente documento. Debe apreciarse que la presente invención no está limitada a procedimientos de síntesis específicos que, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene como objeto describir solamente realizaciones particulares y no se pretende que sea limitante.

15

Como se usa en el presente documento, una línea ondulada,



representa un punto de unión de un sustituyente a otro grupo.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

5 El término "alquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de alquilo (C₁₋₆) incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

10 El término "alquilo C₁₋₃", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de alquilo (C₁₋₃) incluyen metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo.

El término "cicloalquilo C₃₋₆", como se usa en el presente documento, significa un resto de alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo (C₃₋₆) incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, significa cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) o yodo (I).

15 La invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, usado como un antagonistas del receptor EP3.

20 La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, usado como un antagonista del receptor EP3 que se puede usar en el tratamiento de una cualquiera o más de los siguientes: vejiga hiperactiva, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía coronaria, hipertensión, trastornos neurodegenerativos, dolor, parto prematuro, reestenosis, trombosis, diabetes de tipo I y/o diabetes de tipo II.

25 La invención también se refiere a (1) un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, para su uso como un medicamento; y (2) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, para su uso en el tratamiento de uno cualquiera o más de vejiga hiperactiva, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía coronaria, hipertensión, trastornos neurodegenerativos, dolor, parto prematuro, reestenosis, trombosis, diabetes de tipo I y/o diabetes de tipo II.

La presente invención también proporciona uno cualquiera o una combinación de:

30 el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de EP3;
un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento;
un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para SU uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un antagonista de EP3;
35 una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable;
una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un antagonista de EP3, que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, para su uso en el tratamiento de uno cualquiera o más de vejiga los siguientes: vejiga hiperactiva, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía coronaria, hipertensión, trastornos neurodegenerativos, dolor, parto prematuro, reestenosis, trombosis, diabetes de tipo I y/o diabetes de tipo II.

45 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en mezcla con al menos otro agente terapéutico descrito en el presente documento.

Otra realización de la presente invención se refiere a todas las realizaciones del presente documento, en la que los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a todas las realizaciones del presente documento, en las que los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno en particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular descrito en el presente documento.

El término "mamífero" se refiere a animales de sangre caliente, incluidos humanos (mujeres u hombres) y animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, caballos, etc.) y otros animales como cobayas, ratones, ratas, jerbos, vacas, cabras, ovejas, monos y chimpancés.

10 El término "paciente" es una referencia alternativa para el mamífero.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe de ser compatible química y/o toxicológicamente, con el resto de los ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se trata con el mismo.

15 Los términos "que trata", "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento tanto preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo, es decir, aliviar, aliviar o ralentizar el avance de la enfermedad (o trastorno) del paciente o cualquier tejido dañado asociado con la enfermedad.

El término "antagonista" incluye los antagonistas completos y los antagonistas parciales, así como los agonistas inversos.

20 Como se usa en el presente documento, el término "Formula I" puede denominarse "compuesto(s) de la invención", "la invención" y "compuesto de Fórmula I". Dichos términos se usan de forma intercambiable. Dichos términos también se definen para incluir todas las formas del compuesto de Fórmula I, incluyendo hidratos, solvatos, clatratos, estereoisómeros, isómeros geométricos y de posición, isótopos, formas cristalinas (incluyendo co-cristales) y no cristalinas, isomorfos, polimorfos, tautómero y metabolitos de los mismos. Por ejemplo, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estereoquímica bien definida independientemente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será lo habitual.

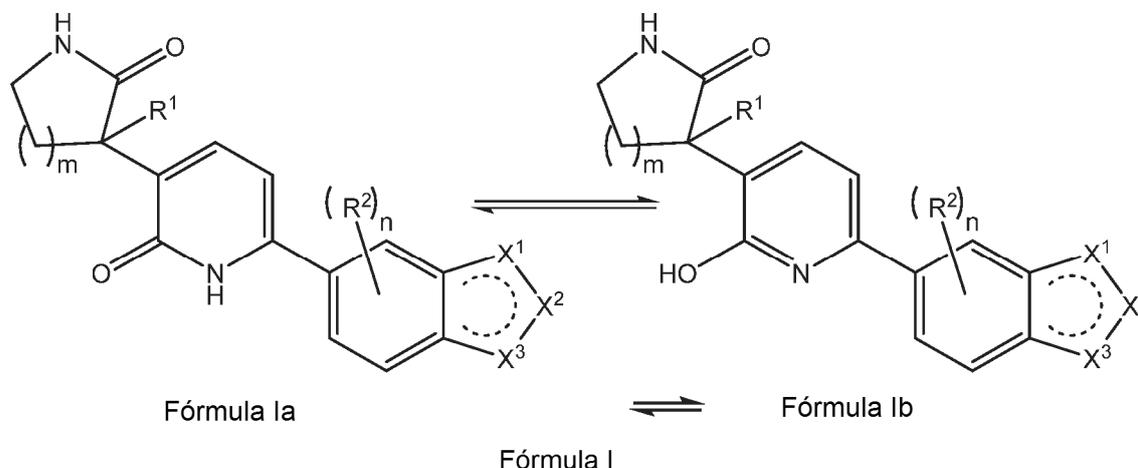
25 30 35 Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisómeras. A menos que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la presente invención, así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, tanto las formas cis- como trans-, así como las mezclas, están incluidas dentro del ámbito de la invención.

40 45 Las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante la reacción con un compuesto adecuado ópticamente activo (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diaestereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna HPLC quiral. Como alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse usando un material de partida ópticamente activo, mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o mediante conversión de un estereoisómero en el otro mediante transformación asimétrica.

50 Cuando los compuestos de la presente invención poseen dos o más centros estereogénicos y la estereoquímica absoluta o relativa se da en el nombre, las designaciones R y S se refieren, respectivamente, a cada centro estereogénico en orden numérico ascendente (1, 2, 3, etc.) de acuerdo con los esquemas de número IUPAC convencionales para cada molécula. Cuando los compuestos de la presente invención poseen dos o más centros estereogénicos y no se da la estereoquímica en el nombre o estructura, se entiende que el nombre o estructura pretende abarcar todas las formas del compuesto, incluida la forma racémica.

55 También es posible que los intermedios y compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas y todas estas formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina.

Por ejemplo, lo siguiente es ilustrativo de tautómeros de los compuestos de Fórmula I.



Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

5 Se incluyen dentro del ámbito de los compuestos reivindicados de la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula I, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

10 La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de Fórmula I, en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza.

15 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O .

20 Algunos compuestos marcados con isótopos de Fórmula I, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación, y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias.

25 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden aislar y usar como tales o, cuando sea posible, en forma de su sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto, o por separado, tratando el compuesto con un ácido o base orgánico o inorgánico y aislando la sal formada de este modo. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de base mencionados anteriormente de la presente invención son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, (es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, las sales sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, acetato, lactato, citrato, citrato de ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato,

laurilsulfonato, hexafluorofosfato, sulfonato de benceno, tosilato, formiato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitiato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

5 La invención también se refiere a sales de adición de bases de los compuestos de la presente invención. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales no tóxicas de bases incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de dichos cationes farmacológicamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, litio, potasio y sodio) y cationes de metales alcalino térreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amonio o amina hidrosoluble, tales como N-metilglucamina-(me-glumina), tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y el alcanolamonio inferior y otras sales de base de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, Berge, y col., J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977).

15 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en más de una forma de cristal (en general denominados "polimorfos"). Los polimorfos pueden prepararse mediante cristalización en diversas condiciones, por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; y/o varios modos de enfriamiento, que van desde enfriamiento muy rápido a muy lento durante la cristalización. Los polimorfos también se pueden obtener mediante calentamiento o fundido del compuesto de la presente invención, seguido por enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopia de RMN de sonda sólida, espectroscopia de IR, calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X de polvo u otras técnicas similares.

25 En otra realización de la presente invención, se puede coadministrar un compuesto de Fórmula I con un agente antiobesidad en el que el agente antiobesidad se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de MTP selectivos del intestino (por ejemplo, dirlotapida, mitratapida e implitapida, R56918 (n.º CAS 403987) y n.º CAS 913541-47-6), agonistas de CCKa (por ejemplo, N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida descrito en la publicación PCT n.º WO 2005/116034 o la publicación de Estados Unidos n.º 2005-0267100 A1), agonistas de 5HT2c (por ejemplo, lorcaserina), agonistas de MCR4 (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidores de la lipasa (por ejemplo, Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (tal como se usa en el presente documento "PYY₃₋₃₆" incluye análogos, tal como PYY₃₋₃₆ pegilado, por ejemplo, los descritos en la publicación estadounidense 2006/0178501), antagonistas opioides (por ejemplo, naltrexona), la combinación de naltrexona con bupropión, oleoil-estrona (n.º CAS 180003-17-2), obinepitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistat, exenatida (Byetta®), AOD-9604 (n.º CAS 221231-10-3) y sibutramina.

35 Otros agentes contra la obesidad incluyen inhibidores de la 11β-hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (11β-HSD tipo 1), inhibidores de la esteroil-CoA desaturasa-1 (SCD-1), agonistas de colecistoquinina A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (tal como sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas β₃ adrenérgicos, agonistas dopaminérgicos (tales como bromocriptina), análogos de hormona estimulante de melanocitos, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de la leptina, agonistas de la leptina, antagonistas de la galanina, inhibidores de la lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agentes anorexígenos (tales como un agonista de la bombesina), antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, antagonistas de NPY Y5), agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas del péptido 1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de proteína relacionada con agouti humano (AGRP), antagonistas de ghrelina, antagonistas o agonistas inversos de la histamina 3, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (por ejemplo, inhibidores de MTP selectivos del intestino, tales como dirlotapida), antagonistas opioides, antagonistas de orexina, la combinación de naltrexona con bupropión y similares.

45 En otra realización de la presente invención, un compuesto de Fórmula I se puede coadministrar con un agente antidiabético, en el que el agente antidiabético se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), tal como los descritos en los documentos WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 y WO2008065508, un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1), tales como los que se describen en los documentos WO09016462 o WO2010086820, AZD7687 o LCQ908, inhibidores de la monoacilglicerol O-aciltransferasa, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE)-10, un activador de AMPK, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glibolamida, tolazamida y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de la α-amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de la α-glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), un inhibidor de la α-glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina Q y salbostatina), un agonista de PPARγ (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona y rosiglitazona), un agonista de PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un modulador del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), tal como un agonista (por ejemplo, exendina-3, exendina-4, ZYOG-1 y TTP273), liraglutida (Victoza®), albiglutida, exenatida (Byetta®), Bydureon®, albiglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida (NN-9924), TTP-054, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B B) (por ejemplo, trodusquemina,

extracto de hirtiosal y los compuestos revelados por Zhang, S., y col., *Drug Discovery Today*, 12 (9/10), 373-381 (2007)), activador de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840 o GSK184072), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, los del documento WO2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina), un secretagogo de la insulina, un inhibidor de la oxidación de ácidos grasos, un antagonista de A2, un inhibidor de la quinasa c-jun del extremo amino (JNK), activadores de la glucoquinasa (GKa), tales como los descritos en los documentos WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, insulina, un mimético de la insulina, un inhibidor de la glicógeno fosforilasa (por ejemplo, GSK1362885), un agonistas del receptor VPAC2, inhibidores de SGLT2, tales como los descritos E.C. Chao y col., *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 551-559 (July 2010) incluidos dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, tofogliflozina (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211 así como los del documento WO2010023594, un modulador del receptor del glucagón como los descritos en Demong, D.E. y col., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 43, 119-137, moduladores de GPR119, particularmente los agonistas, tales como los descritos en los documentos WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. y col., en *Medicinal Chemistry* 2009, 44, 149-170 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), derivados o análogos de FGF21, tales como los descritos en Kharitonov, A. y col., y col., *Current Opinion in Investigational Drugs* 2009, 10(4)359-364, moduladores del receptor TGR5 (también denominado GPBAR1), particularmente los agonistas, tales como los descritos en Zhong, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396 e INT777, agonistas de GPR40, tales como los descritos en Medina, J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43: 75-85, que incluyen, aunque no de forma limitativa, TAK-875, moduladores de GPR120, particularmente los agonistas, activadores de alta afinidad del receptor del ácido nicotínico (HM74A) e inhibidores de SGLT1, tal como GSK1614235, se puede encontrar una lista de agentes antidiabéticos en la página 28, línea 35 hasta la página 30, línea 19 del documento WO 2011005611, inhibidores o moduladores de las enzimas carnitina palmitoil transferasas, inhibidores de la fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores del receptor mineralocorticoideo, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de las isoformas de PKC (por ejemplo, PKC α , PKC β , PKC γ), inhibidores de la ácido graso sintetasa, inhibidores de la serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína 4 de unión a retinol, receptor glucocorticoideo, receptores de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia de la IL1, incluyendo IL1 beta, moduladores de RXRalfa, los agentes antidiabéticos adecuados incluyen los mecanismos listados por Carpino, P.A., Goodwin, B. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2010, 20(12), 1627-51.

Los agentes antidiabéticos preferentes son la metformina y los inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina). Otros agentes antidiabéticos podrían incluir inhibidores o moduladores de las enzimas carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de la fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores del receptor mineralocorticoideo, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de las isoformas de PKC (por ejemplo, PKC α , PKC β , PKC γ), inhibidores de la ácido graso sintetasa, inhibidores de la serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína 4 de unión a retinol, receptor glucocorticoideo, receptores de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia de la IL1, incluyendo IL1 beta, moduladores de RXRalfa.

En otra realización de la presente invención, un compuesto de Fórmula I se puede coadministrar con un agente modulador de colesterol/lípidos, en el que el agente modulador de colesterol/lípidos se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, NK-104 (también conocida como itavastatina o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocida como rosuvastatina o atavastatina o visastatina)); inhibidor de la expresión del gen de la HMG-CoA reductasa; inhibidores de la escualeno sintetasa; un inhibidor de la escualeno epoxidasa; un inhibidor de la escualeno ciclasa; un inhibidor combinado de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa un inhibidor de CETP; fibratos; niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante; sequestrantes de los ácidos biliares (tales como questrano); inhibidores de ACAT; Inhibidores de secreción de MTP/APO β ; inhibidores de la lipooxigenasa; inhibidores de la absorción de colesterol; inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol; un agente tal como mipomersen; y/o agentes ateroscleróticos, incluidos moduladores de PCSK9.

En otra realización, un compuesto de Fórmula I se puede coadministrar con agentes para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y/o la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), tal como Orlistat, TZD y otros agentes sensibilizadores a la insulina, análogos de FGF21, metformina, ésteres etílicos de ácidos omega-3 (por ejemplo, Lovaza), Fibratos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ezitimbe, probucol, ácido ursodesoxicólico, agonistas de TGR5, agonistas de FXR, vitamina E, betaína, pentoxifilina, antagonistas de CB1, carnitina, N-acetilcisteína, glutatión reducido, lorcaserina, la combinación de naltrexona con bupropión, inhibidores de SGLT2, fentermina, topiramato, análogos de la incretina (GLP y GIP) y bloqueantes del receptor de la angiotensina.

Agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes inhibidores de la coagulación o anticoagulantes, agentes inhibidores de plaquetas o antiagregantes plaquetarios, inhibidores de trombina, agentes trombolíticos o fibrinolíticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensores, bloqueantes de los canales de calcio (tipo L y tipo T), glucósidos cardíacos, diuréticos, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, agentes donantes de NO, tales como

organonitratos, agentes promotores de NO, tales como inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes reductores de colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico, agentes antidiabéticos, antidepresivos, agentes antiinflamatorios (esteroides y no esteroideos), agentes anti-osteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, agentes ansiolíticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y agentes contra la enfermedad por reflujo gastroesofágico, hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos de la tiroidea (incluido el antagonista del receptor de hormona tiroidea), agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos y agentes antifúngicos.

Se incluyen los agentes utilizados en un entorno de UCI, por ejemplo, dobutamina, dopamina, epinefrina, nitroglicerina, nitroprusiato etc.

Se incluyen los agentes de combinación útiles para tratar la vasculitis, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, mofetilo, rituximab etc.

En otra realización, la presente invención proporciona una combinación en la que el segundo agente es al menos un agente seleccionado entre un inhibidor del factor Xa, un agente anticoagulante, un agente antiagregante plaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Los ejemplos de inhibidores del factor Xa incluyen apixabán y rivaroxabán. Los ejemplos de anticoagulantes adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen heparinas (por ejemplo, heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular tales como enoxaparina y dalteparina).

En otra realización preferente, el segundo agente es al menos un agente seleccionado entre warfarina, dabigatrán, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatrán, disulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urokinasa y estreptokinasa.

Un segundo agente preferente es al menos un agente antiagregante plaquetario. Los agentes antiagregantes plaquetarios especialmente preferentes son aspirina y clopidogrel.

La expresión agentes antiagregantes plaquetarios (o agentes inhibidores plaquetarios), tal como se usa en el presente documento, representa agentes que inhiben la función de las plaquetas, por ejemplo, inhibiendo la agregación, la adhesión o la secreción granular de plaquetas. Los agentes incluyen, pero sin limitación, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos, tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. De los AINE, son preferentes la aspirina (ácido acetilsalicílico o AAS) y los inhibidores de la COX-2, tales como CELEBREX o piroxicam. Otros agentes inhibidores de las plaquetas adecuados incluyen antagonistas de IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida y abciximab), antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de la tromboxano-A2-sintetasa, inhibidores de PDE-III (por ejemplo, Pletal, dipiridamol), y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

La expresión agentes antiagregantes plaquetarios (o agentes inhibidores plaquetarios), tal como se usa en el presente documento, también se pretende que incluyan antagonistas del receptor de ADP (adenosina difosfato), preferentemente antagonistas de los receptores purinérgicos P_2Y_1 y P_2Y_{12} , siendo P_2Y_{12} aún más preferente. Entre los antagonistas del receptor P_2Y_{12} preferentes se incluyen ticagrelor, prasugrel, ticlopidina y clopidogrel, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. Clopidogrel es un agente todavía más preferente. Ticlopidina y clopidogrel son también compuestos preferentes, ya que se sabe que son más suaves que la aspirina en lo que respecta al tracto gastrointestinal durante su uso.

La expresión inhibidores de trombina (o agentes anti-trombina), tal como se usa en el presente documento, representa inhibidores de la serina proteasa trombina. Mediante la inhibición de la trombina, se altera varios procedimientos mediados por la trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por la trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la secreción granular del inhibidor 1 del activador de plasminógeno y/o serotonina) y/o la formación de fibrina. Un experto en la técnica conoce numerosos inhibidores de la trombina y se contempla el uso de estos inhibidores en combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, dabigatrán, heparinas, hirudina, argatrobán y melagatrán, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos. Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados de N-acetilo y péptidos de ácido borónico, tales como derivados de ácido alfa-aminoborónico C-terminal de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los correspondientes análogos de isotiouronio de los mismos. El término hirudina, tal como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de hirudina, a los que se hace referencia en el presente documento como hirólogos, tales como disulfatohirudina. La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), tal como se usa en el presente documento, indica agentes que lisan los coágulos sanguíneos (trombos). Dichos agentes incluyen activador de plasminógeno tisular (natural o recombinante) y formas modificadas del mismo, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de PAI-1 (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador del plasminógeno tisular), inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables

o profármacos de los mismos. El término anistreplasa, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado, como se describe, por ejemplo, en el documento EP 028.489, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia. El término uroquinasa, tal como se usa en el presente documento, pretende indicar tanto la uroquinasa de cadena doble como de cadena sencilla, denominándose también esta última en el presente documento prouroquinasa.

Los ejemplos de agentes antiarrítmicos adecuados incluyen: agentes de Clase I (tales como propafenona); agentes de clase II (tales como metoprolol, atenolol, carvediol y propranolol); agentes de clase III (tales como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de clase IV (tal como diltiazem y verapamilo); agentes para abrir los canales de K⁺, tales como inhibidores de I_{ACh} e inhibidores de I_{Kur} (por ejemplo, compuestos tales como los divulgados en el documento WO01/40231).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes antihipertensores y tal actividad antihipertensora la determinan fácilmente los expertos en la materia de acuerdo con ensayos estándar (por ejemplo, mediciones de la presión arterial). Los ejemplos de agentes antihipertensores adecuados incluyen: bloqueantes alfa-adrenérgicos; bloqueantes beta-adrenérgicos; bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina y amlodipino); vasodilatadores (por ejemplo, hidralazina), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, triacrinafeno, clortalidona, torsemida, furosemida, bumetanida, triamtereno, amilorida, espironolactona); inhibidores de la renina; inhibidores de la ECA (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas del receptor de AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán); antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán y compuestos divulgados en las patentes de Estados Unidos N.º 5.612.359 y 6.043.265); antagonista doble de ET/AlI (por ejemplo, compuestos divulgados en el documento WO 00/01389); inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) (por ejemplo, gemopatrilato y nitratos). Un agente antianginoso de ejemplo es ivabradina.

Los ejemplos de bloqueantes de los canales de calcio adecuados (tipo L o tipo T) incluyen diltiazem, verapamilo, nifedipina y amlodipino y mibefradilo.

Entre los ejemplos de glucósidos cardíacos se incluyen digitálicos y ouabaína.

En una realización, se puede coadministrar un compuesto de fórmula I con uno o más diuréticos. Los ejemplos de diuréticos adecuados incluyen (a) diuréticos del asa, tales como furosemida (tal como, LASIX™), torsemida (tal como DEMADDEX™), bumetanida (tal como BUMEX™) y ácido etacrínico (tal como EDECRIN™); (b) diuréticos de tipo tiazídicos, tal como clorotiazida (tal como DIURIL™, ESIDRIX™ o HYDRODIURIL™), hidroclorotiazida (tal como MICROZIDE™ u ORETIC™), benzotiazida, hidroflumetiazida (tal como SALURON™), bendroflumetiazida, metilclorotiazida, politiazida, triclormetiazida e indapamida (tal como LOZOL™); (c) diuréticos de tipo ftalimidina tales como clortalidona (tal como HYGROTON™) y metolazona (tal como ZAROXOLYN™); (d) diuréticos tipo quinazolina tales como quinetazona; y (e) diuréticos ahorradores de potasio, tales como triamtereno (tal como DYRENIUM™) y amilorida (tal como MIDAMOR™ o MODURETIC™).

En otra realización, un compuesto de Fórmula I se puede coadministrar con un diurético del asa. En todavía otra realización, el diurético de asa se selecciona entre furosemida y torsemida. En todavía otra realización, uno o más compuestos de fórmula I pueden coadministrarse con furosemida. En todavía otra realización, uno o más compuestos de Fórmula I pueden coadministrarse con torsemida que puede ser, opcionalmente, una forma de liberación controlada o modificada de torsemida.

En otra realización, un compuesto de Fórmula I se puede coadministrar con un diurético de tipo tiazídico. En todavía otra realización, el diurético de tipo tiazídico se selecciona de entre el grupo que consiste en clorotiazida e hidroclorotiazida. En todavía otra realización, uno o más compuestos de fórmula I pueden coadministrarse con clorotiazida. En todavía otra realización, uno o más compuestos de fórmula I pueden coadministrarse con hidroclorotiazida.

En otra realización, uno o más compuestos de Fórmula I pueden coadministrarse con un diurético de tipo ftalimidina. En todavía otra realización, el diurético de tipo ftalimidina es clortalidona.

Los ejemplos de antagonistas de receptores de mineralocorticoides adecuados incluyen espironolactona y eplerenona.

Los ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa adecuados incluyen: inhibidores de la PDE III (tal como cilostazol); e inhibidores de PDE V (tal como sildenafil).

Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con otros tratamientos cardiovasculares o cerebrovasculares, incluyendo PCI, colocación de endoprótesis vasculares, endoprótesis vasculares de elución de fármacos, terapia con células madre y dispositivos médicos, tales como marcapasos implantados, desfibriladores o resincronización cardíaca.

En otra realización, la enfermedad o afección tratada se selecciona del grupo que consiste en hiperlipidemia,

diabetes de tipo I, diabetes mellitus de tipo II, diabetes de tipo I idiopática (tipo Ib), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), diabetes de tipo II de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio en la juventud (YOAD), diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes relacionada con la malnutrición, diabetes gestacional, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular isquémico, reestenosis tras angioplastia, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, infarto de miocardio (por ejemplo, necrosis y apoptosis), dislipidemia, lipidemia posprandial, afección de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), afecciones de alteración de la glucemia en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad, osteoporosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad de las arterias periféricas, retinopatía diabética, degeneración macular, cataratas, nefropatía diabética, glomerulosclerosis, insuficiencia renal crónica, neuropatía diabética, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, cardiopatía coronaria, angina de pecho, trombosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, reestenosis vascular, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, metabolismo de glucosa alterado, afecciones de tolerancia alterada a la glucosa, afecciones de alteración de la glucemia en ayunas, obesidad, disfunción eréctil, trastornos de la piel y del tejido conjuntivo, ulceraciones del pie y colitis ulcerosa, disfunción endotelial y alteración de la distensibilidad vascular, hiper lipoproteinemia de apo B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y síndrome del intestino irritable, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD).

En múltiples estudios se ha demostrado que la prostaglandina E2 (PGE2) inhibe la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS) en seres humanos. Robertson RP y Chen M (1977) J Clin Invest 60 747-53; Konturek SJ, y col., (1978) Prostaglandins 15 591-602; Giugliano D y col., (1983) Am J Physiol Endocrinol Metab 245 E591-7. También se ha demostrado que la inhibición de la producción de PGE2 restaura parcialmente el GSIS agudo, lo que refuerza la hipótesis de que el aumento de la producción local de PGE2 contribuye a la secreción defectuosa de insulina observada en pacientes diabéticos. Véase más adelante Robertson, y col.; Chen M y Robertson RP (1978) Diabetes 27 750-6; McRae JR, y col., (1981) Metabolism 30 1065-1075; Giugliano D, y col., (1985) J Clin Endocrinol Metab 61 160-6. Usando teofilina para mantener el AMPc intracelular aumentado, un estudio posterior confirmó que esta molécula de señalización era un componente crítico de la acción inhibidora de la PGE2 en el GSIS. Giugliano D, y col., (1988) Acta Endocrinologica (Copenh) 118, 187-192. Por tanto, de los cuatro receptores distintos para el ligando de PGE2 (EP1-EP4), es EP3 que tiene el fundamento más fuerte como receptor prostanoide que participa en el efecto inhibitor de PGE2 sobre la GSIS. Legler DF, y col., (2010) Int J Biochem Cell Biol 42 198-201. El enlace funcional de la supresión de PGE2 de LA GSIS a través de EP3 se ha confirmado recientemente utilizando modelos animales y líneas celulares. Kimple ME, y col., (2013) Diabetes 62 1904-12. Cuando se toman juntas, estas observaciones indican que los antagonistas del receptor EP3 pueden ser útiles para aliviar la acción inhibidora de la PGE2 en pacientes diabéticos y restaurar, al menos parcialmente, la GSIS defectuosa.

La invención también proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de EP3 para su uso en un procedimiento para afectar a la secreción de insulina, en la que el antagonista de EP3 es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención proporciona un antagonista del receptor EP3 para su uso en un procedimiento para tratar la diabetes y, específicamente, la diabetes de tipo II, en la que el antagonista es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para tratar afecciones o enfermedades en las que está implicado un antagonista de EP3. En otra realización, la invención proporciona cualquier realización de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para tratar afecciones o enfermedades en las que está implicado un antagonista de EP3. Los ejemplos no limitados de tales afecciones o enfermedades incluyen una cualquiera o combinación de los siguientes: vejiga hiperactiva, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía coronaria, hipertensión, trastornos neurodegenerativos, dolor, parto prematuro, reestenosis, trombosis, diabetes de tipo I y/o diabetes de tipo II.

En otra realización, la invención proporciona terapias de combinación en las que los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades, dolencias y/o trastornos descritos en el presente documento. Por lo tanto, también se proporcionan procedimientos de tratamiento que incluyen administrar compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos.

AGENTES DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar, solos o junto con otros agentes terapéuticos, en el tratamiento de varias afecciones o enfermedades. El(los) compuesto(s) de la presente invención y otro(s) agente(s) terapéutico(s) se pueden administrar simultáneamente (ya sea en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran lo

suficientemente cerca en el tiempo que la presencia de uno altera los efectos biológicos del otro. Los dos o más compuestos se pueden administrar de forma simultánea, de forma paralela o secuencial. Adicionalmente, la administración simultánea puede realizarse mezclando los compuestos antes de su administración o administrando los compuestos en el mismo punto temporal pero como formas farmacéuticas distintas en el mismo lugar de administración o en otro diferente.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se coadministran con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento. Los agentes de combinación se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar las enfermedades y/o afecciones descritas en el presente documento, por ejemplo, obesidad, diabetes y afecciones cardiovasculares tales como agentes antihipertensores y cardiopatía coronaria.

Las expresiones "administración paralela", "coadministración", "administración simultánea y "administrado de forma simultánea" significan que los compuestos se administran en combinación.

Kits

La presente invención comprende además kits que son adecuadas para su uso para llevar a cabo los procedimientos de tratamiento descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma de dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención y un envase para la dosificación, en cantidad suficiente para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención.

En otra realización, la invención se refiere a intermedios nuevos útiles para preparar los compuestos de la invención.

Administración y dosificación

Normalmente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar una afección que se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Una persona normalmente experta en la materia puede dilucidar fácilmente las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos necesarias para tratar el progreso de la afección médica usando estrategias clínicas y preclínicas habituales en las técnicas médicas.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede incluir deglución, de manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual mediante la cual, el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, dentro del músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación. En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído.

El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una variedad de factores, incluidos el tipo, la edad, el peso, el género y el estado clínico del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Así, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en dosis unitarias o divididas) es normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg, y en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es de 0,1 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones en dosis unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (típicamente no mayor que 4 veces). Se pueden usar normalmente múltiples dosis por día para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del principio

activo para el ajuste sintomático de la dosificación en el paciente. Un medicamento típicamente contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo o, en otra realización, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

5 Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates, y similares, y abarcan los mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género y en cualquier etapa del desarrollo.

10 En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones citadas en el presente documento.

Composiciones farmacéuticas

15 Para el tratamiento de las enfermedades o afecciones a las que se ha hecho referencia en el presente documento, los compuestos de la invención se pueden administrar como compuestos *per se*. Como alternativa, las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas en aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad en medio acuoso con respecto al compuesto precursor.

20 En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido, o ambos, y se puede formular con el compuesto como una composición en dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05 % a 95 % en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención se puede acoplar con polímeros adecuados como vehículos farmacológicos dirigibles. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferentemente, en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Los compuestos activos y las composiciones, por ejemplo, se pueden administrar por vía oral, rectal, parenteral o tópica.

25 La administración oral de una forma farmacéutica sólida puede, por ejemplo, presentarse en unidades concretas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, sellos, pastillas para chupar o comprimidos, conteniendo cada uno de ellos una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de polvos o gránulos. En otra realización, la forma farmacéutica oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una pastilla para chupar. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de Fórmula I se suelen combinar con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes, o se pueden preparar con revestimientos entéricos.

35 En otra realización, la administración oral puede ser en una forma farmacéutica líquida. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes) y/o agentes perfumantes.

40 En otra realización, la presente invención comprende una forma farmacéutica parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intraperitoneal, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión, agentes humectantes y/o agentes de suspensión adecuados.

45 En otra realización, la presente invención comprende una forma farmacéutica tópica. "Administración tópicas" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como mediante parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular, o administración intranasal o por inhalación. Las composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles tópicos, pulverizaciones, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Cuando los compuestos de la presente invención se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se llevará a cabo usando un parche, bien del tipo de depósito y membrana porosa o de la variedad de matriz sólida. Las formulaciones tópicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, B. C. Finin and T. M. Morgan, J. Pharm. Sci., vol. 88, págs. 955-958, 1999.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo incluyen, por ejemplo, colirios en los que el compuesto de la presente invención se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación tópica

adecuada para administración ocular o aural puede ser en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, de pH ajustado, estéril. Otras formulaciones para administración ocular o aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como un ácido poliacrílico reticulado, alcohol de polivinilo, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se administran de manera conveniente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente pulverizador con bomba que el paciente sacude o bombea o en forma de una presentación en forma de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal se administran típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

En otra realización, la presente invención comprende una forma farmacéutica rectal. Dichas formas farmacéuticas rectales pueden estar en la forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base tradicional para supositorios, pero se pueden usar diversas alternativas, según sea necesario.

También se pueden usar otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante cualquiera de las técnicas bien conocidas de farmacia, tal como una formulación eficaz y procedimientos de administración. Las consideraciones anteriores con respecto a las formulaciones eficaces y los procedimientos de administración son bien conocidas en la materia y se describen en los libros de texto habituales. Las formulaciones de fármacos se describen en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman y col., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe y col., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Ejemplos

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar según los procedimientos descritos a continuación, junto con rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, o modificaciones y transformaciones que son familiares para los expertos en la materia, particularmente a la luz de las descripciones contenidas en el presente documento. Los materiales de partida están disponibles generalmente de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, preparados mediante procedimientos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluidos los suplementos (también disponible a través de la base de datos en línea Beilstein)). Muchos de los compuestos utilizados en el presente documento están relacionados con, o se derivan de, compuestos en los que existe un gran interés científico y una necesidad comercial, y por consiguiente, muchos de tales compuestos están disponibles comercialmente o se han notificado en la bibliografía o se preparan fácilmente a partir de otras sustancias disponibles habitualmente mediante procedimientos que se indican en la literatura.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas siguientes puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; y en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan al presente documento por referencia.

Los compuestos de Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse de acuerdo con los ejemplos de reacción tratados en el presente documento. El aislamiento y la purificación de los productos se lleva a cabo según procedimientos convencionales, que son conocidos de un químico normalmente experto. Será evidente para un experto en la técnica que todas las transformaciones sintéticas se pueden realizar de un modo exactamente similar sean los materiales enantioenriquecidos o racémicos. Además, la resolución del material ópticamente activo deseado puede tener lugar en cualquier punto deseado en la secuencia usando procedimientos bien conocidos tales como los descritos en la presente memoria descriptiva y en la literatura de química.

Las siguientes representan abreviaturas para sustancias químicas, disolventes y reactivos usados en el presente

documentos:

"DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "DCE" se refiere a dicloroetano, "DMF" se refiere a dimetilformamida, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "EtOH" se refiere a etanol, "MeOH" se refiere a metanol, "MeCN" se refiere a acetonitrilo, "CH₂Cl₂" se refiere a cloruro de metileno, "DCM" se refiere a cloruro de metileno (diclorometano), "NMP" se refiere a *N*-metil-2-pirrolidona, "PE" se refiere a éter de petróleo, "MTBE" se refiere a éter de metil *terc*-butilo, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "KOAc" se refiere a acetato potásico, "KHMDS" se refiere a bis(trimetilsilil)amida de potasio, "LiHMDS" se refiere a bis(trimetilsilil)amida de litio, "Mel" se refiere a yoduro de metilo, "NaOtBu" se refiere a *terc*-butóxido de sodio, "PtO₂" se refiere a óxido de platino, "Pd(dppf)Cl₂" se refiere a [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocina]dicloropaldio (II) (1:1), "*terc*-BuLi" se refiere a *terc*-butillitio, "TsOH·H₂O" se refiere a ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato, "TMSCI" se refiere a cloruro de trimetilsililo, "BSA" se refiere a seroalbúmina bovina, "ac." se refiere a acuoso.

Las siguientes abreviaturas incluyen las unidades. El término "temperatura ambiente" y/o "t.a." se refiere a una temperatura entre 18 y 25 °C y "°C" se refiere a grados Celsius, "nm" se refiere a nanómetros, "mm" se refiere a milímetros, "µm" se refiere a micrómetros, "pM" se refiere a picomolar, "µM" se refiere a micromolar, "mM" se refiere a milimolar, "M" se refiere a molar, "mmol" se refiere a milimol, "µg" se refiere a microgramos, "mg" se refiere a miligramos, "g" se refiere a gramos, "µl" se refiere a microlitros, "ml" se refiere a mililitros, "Psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada, "h" se refiere a horas, "min" se refiere a minutos, "p/v" se refiere a la concentración en masa (masa/volumen).

Las siguientes abreviaturas abordan la espectroscopia. RMN se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear, "CDCl₃" se refiere a cloroformo deuterado, "MHz" se refiere a megahertzios, "s" se refiere a singlete, "d" se refiere a doblete, "t" se refiere a triplete, "c" se refiere a cuadruplete, "dd" se refiere a doblete de dobletes, "ddd" se refiere a doblete de doblete de dobletes, "td" se refiere a triplete de dobletes, "dt" se refiere a doblete de tripletes, "s a" se refiere a singlete ancho, "m" se refiere a multiplete, "H" se refiere a protón, "MS" se refiere a espectrometría de masas, "ES" se refiere a dispersión de electrones, "AP" se refiere a presión atmosférica, "SFC" se refiere a cromatografía supercrítica, "CO₂" se refiere a dióxido de carbono, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta presión, "MPLC" se refiere a cromatografía líquida de presión media, "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina, "ORTEP" se refiere a Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot.

Otras abreviaturas incluyen las siguientes. "K_d" se refiere a la constante de disociación, "K_i" se refiere a la constante del inhibidor enzimático, "CI₅₀" se refiere a la concentración inhibidora máxima. "SPA" se refiere a un ensayo de proximidad de centelleo. "WGA" se refiere a aglutinina de germen de trigo. "PVT" se refiere a poliviniltolueno.

Los experimentos se llevaron a cabo generalmente en aire o, en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), especialmente en los casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles al oxígeno o a la humedad. Concentración al vacío significa que se utilizó un evaporador rotatorio. A menos que se indique otra cosa, las reacciones químicas se realizaron a temperatura ambiente (18-25 °C).

Generalmente se usaron disolventes y reactivos comerciales sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros en donde sea apropiado (generalmente productos Sure-Seal™ de la Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). El progreso de la reacción se controló usando cromatografía en capa fina (TLC), cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y/o análisis de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GCMS). De forma general, los productos se secaron al vacío antes de iniciar reacciones posteriores o enviarse para ensayos biológicos. La espectroscopia magnética nuclear de protones (RMN de ¹H) se registró con espectrómetros de 400, 500 o 600 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) referidos a los picos residuales de los disolventes deuterados empleados. Las formas de los picos se indican del siguiente modo: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; s a, singlete ancho; m a, multiplete ancho. Los datos de espectrometría de masas (MS) se informan mediante instrumentación de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS) o por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GCMS) mediante ionización química a presión atmosférica (APCI) o fuentes de ionización de dispersión de electrones (ES). La cromatografía en gel de sílice se realizó principalmente usando un sistema de presión media utilizando columnas previamente empaquetadas por diversos proveedores comerciales. Quantitative Technologies Inc. realizó los microanálisis y estaban dentro del 0,4 % de los valores calculados.

Los términos "concentrado" y "evaporado" se refieren a la eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotatorio con una temperatura del baño inferior a 60 °C. A menos que se indique lo contrario, el porcentaje es el porcentaje en peso dado el componente y el peso total de la composición, la temperatura está en °C o está a temperatura ambiente, y la presión está en o cerca de la atmosférica. La temperatura ambiente se refiere a 18-25 °C.

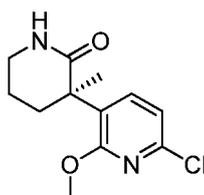
Los compuestos e intermedios descritos a continuación se nombraron utilizando la convención de denominación proporcionada con ChemBioDraw Ultra, Versión 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, Massachusetts). La convención de nomenclatura proporcionada con ChemBioDraw Ultra, Versión 12.0 es bien conocida por los expertos en la materia y se cree que la convención de nomenclatura proporcionada con ChemBioDraw Ultra, Versión 12.0 en general concuerda con las recomendaciones de IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) sobre

Nomenclatura de la Química Orgánica y las reglas del Índice CAS.

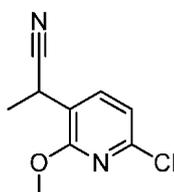
5 Para las síntesis que hagan referencia a los procedimientos de otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (duración de la reacción y la temperatura) pueden variar. Las purificaciones puede variar entre experimentos: por lo general, los disolventes y las relaciones de disolventes que se usan para los eluyentes/gradientes se eligen para obtener Rf o tiempos de retención adecuados.

Intermedios

(R)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



Etapa 1: 2-(6-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)propanonitrilo



10 A una suspensión de 3-bromo-6-cloro-2-metoxipiridina (99,9 g, 449 mmol), el complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (2,76 g, 3,38 mmol), y NaOtBu (105 g, 1090 mmol) en dioxano (805 ml) se añadió cianoacetato de *tert*-butilo (64,8 ml, 454 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó durante 235 min mientras se mantenía la temperatura de reacción interna a 75 °C en nitrógeno. Después de enfriarse a 20 °C, a la mezcla de reacción se añadió MeI (55,9 ml, 898 mmol) en una porción, y la mezcla resultante se agitó durante una noche a t.a. De añadió Celite® (24 g) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se filtró a través de a 370 g de tapón de sílice. El tapón se eluyó con EtOAc/heptanos (1/3, 2,0 l) y se concentró el filtrado combinado. Una solución del residuo en bruto (133,9 g) en DMSO (330 ml) y agua (67 ml) se calentó a 130 °C durante 15,8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite® y la torta de filtro se aclaró con MTBE y agua. El filtrado se filtró de nuevo a través de un tapón de Celite® y la torta del filtro se lavó con MTBE y agua. El filtrado se repartió entre MTBE (volumen total = 2,0 l), agua (volumen total = 1,0 l) y salmuera (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (1,0 l) y salmuera (750 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)propanonitrilo en bruto (87,6 g, 99 %)

15 como un aceite marrón oscuro, que se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,58 (d, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,11 (c, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,66 (d, 1H). MS (ES+)(M+H) 197.

20

25

Etapa 2: (R)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona

Una solución de 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)propanonitrilo en bruto (25,9 g, 132 mmol) y 2,2-dioxooxiazinano-3-carboxilato de *tert*-butilo (45,8 g, 193 mmol) en THF (440 ml), en atmósfera de nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo/agua durante 10 minutos. A esta solución se le añadió una solución de KHMDS en THF (1,0 M, 255 ml, 260 mmol) durante 25 minutos, mientras se mantenía la temperatura de reacción interna a o por debajo de 20 °C. Después de continuar la agitación durante 15 minutos y con el baño frío todavía presente, se añadió cuidadosamente HCl ac. con. (91 ml) en una porción y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,3 horas. Se inició el enfriamiento con un baño de hielo/agua, y, cuando la temperatura interna alcanzó 24 °C, la reacción se interrumpió mediante la adición en porciones de una solución acuosa saturada de cloruro de amoniaco (70 ml). Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (1,0 l) y 5 % (p/v) de carbonato sódico acuoso (600 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida, para proporcionar un residuo bruto en forma de un aceite rojo pardo oscuro (33,84 g). A una solución del residuo (33,3 g) en MeOH (310 ml) se añadió una solución acuosa de KOH 4,5M. Después, la reacción se calentó a reflujo durante 8,5 horas. Se continuó el calentamiento, en este punto, con un cabezal de destilación durante 2,2 horas, recogiendo un total de aproximadamente 175 ml de destilado. A continuación, se reanudó el reflujo durante 1,5 horas adicionales, después de lo cual se enfrió a t.a. y se concentró a presión reducida para eliminar sus componentes de bajo punto de ebullición. Se añadió ácido fosfórico (85 %, 24 ml) a la suspensión resultante y los sólidos se recogieron por filtración al vacío después de mezclar a fondo. Este material se lavó con varias porciones pequeñas de agua y se secó azeotrópicamente por evaporación a partir de MeCN para proporcionar 3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona como un sólido de color pardo-marrón (15,3 g, 46

30

35

40

45

%), con una pureza de aproximadamente el 90 %. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,58-1,64 (m, 1 H), 1,66 (s, 3 H), 1,76-1,82 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1 H), 2,26 (d, 1 H), 3,35-3,42 (m, 1 H), 3,47 (d, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 5,91 (s a, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H).

5 Dos enantiómeros de 3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona se separaron mediante SFC preparativa quiral.

Pico 1

10 Tiempo de retención en SFC quiral analítica de 5,679 min (procedimiento: Columna: Phenomenex Lux Amilosa-2, 4,6 mm x 250 mm, 5 μm; Fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: Metanol + 0,2 % de amoníaco; Gradiente: Retención 95 % de A durante 1,5 minutos, después un gradiente lineal de 95 % de A a 40 % de A durante 9 minutos, retención 40 % de A durante 1,0 minutos, después equilibrar la columna a 95 % de A durante 1,0 minutos. Flujo: 3 ml/min; Contrapresión 120 Bares; Temperatura de la columna: 40 °C; detección UV 210 nm).

Las condiciones preparativas son las siguientes: Columna: Phenomenex Lux Amilosa-2 21,2 mm x 500 mm, 5 μm; Fase móvil isocrática: 80 % de CO₂; 20 % de Metanol+ 0,2 % de amoniaco; Contrapresión: 120 Bares; Flujo: 80 ml/min, Temperatura del sistema 40 °C; detección UV 210 nm.

15 La configuración absoluta de este enantiómero se asignó mediante cristalografía de rayos X. El cristal utilizado para la cristalografía de rayos X se obtuvo a partir de DCE/heptanos, utilizando el siguiente procedimiento de difusión de vapor: Se cargó un vial de un dracma con 20 mg de 6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (Pico 1) y este material se disolvió en dicloroetano mínimo (aproximadamente 400 μl) para obtener una solución homogénea. Este vial abierto de un dracma se colocó dentro de un vial de centelleo de 20 ml que contenía una carga de heptano (aproximadamente 3 ml). El vial externo se selló y se permitió que la difusión de vapor se produjera durante 5 días. 20 Los cristales individuales se eliminaron del vial interno con una espátula, se aclararon con heptano y se analizaron mediante cristalografía de rayos X. La figura 1 es dibujo de ORTEP de (S)-3- (6-cloro-2-metoxipiridin-3-il) -3-metilpiperidin-2-ona. Análisis de rayos X de cristal único para (S)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona: La recolección de datos se realizó en un difractorómetro Bruker APEX a temperatura ambiente.

25 La estructura se resolvió por procedimientos directos usando el paquete de software SHELX en el grupo espacial P2₁. La estructura se refinó posteriormente por el procedimiento de mínimos cuadrados de matriz completa. Se encontraron todos los átomos diferentes de hidrógeno y se refinaron usando parámetros de desplazamiento anisotrópico. La estructura se resolvió con cinco moléculas en la unidad asimétrica, con un solvato desordenado medio ocupado. Todos los átomos de hidrógeno se pusieron en posiciones calculadas y se permitió la unión en sus 30 átomos portadores. El refinamiento final incluía parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno. El análisis de la estructura absoluta utilizando procedimientos de probabilidad (R.W.W. Hoof y col., J. Appl. Cryst. (2008), 41, 96-103) se realizó usando PLATON (A.L. Spek, J. Appl. Cryst. (2003), 36, 7-13). El índice R final era del 5,5 %. Una Fourier de diferencia final no reveló densidad de electrones ausente o mal ubicada, aparte de unos pocos residuos superiores a la normal cerca del solvato medio ocupado. El cristal pertinente, la recopilación y el refinamiento de los datos de (S)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona se resumen en la Tabla 1 y se presentan gráficamente en la Figura 1. 35

Tabla 1. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para la fórmula empírica C₁₂₄ H₁₄₀ Cl₁₀ N₂₀ O₂₁

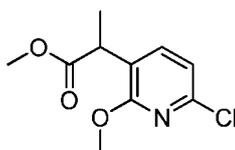
Peso de la fórmula	2601,06	
Temperatura	273(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Monoclínico	
Grupo espacial	P2(1)	
Dimensiones de celda unitaria	a = 12,4551(9) Å	α = 90°.
	b = 11,7120(9) Å	β = 92,151(3)°.
	c = 24,2745(18) Å	γ = 90°.
Volumen	3538,5(5) Å ³	
Z	1	
Densidad (calculada)	1,221 mg/m ³	

Pico 2

40 Basándose en el análisis de rayos X del pico 1, que se asignó como enantiómero (S), se asignó el pico 2 como enantiómero (R). Tiempo de retención de SFC analítica 6,478 min (procedimientos preparativos y analíticos iguales que para el pico 1 anterior). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,61-1,63 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,77-1,83 (m, 1H), 1,95-2,01 (m, 1H), 2,26 (td, 1H), 3,39-3,41 (m, 1H), 3,48 (td, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,06 (s a, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,54 (d, 1H). MS (AP+)(M+H) 255.

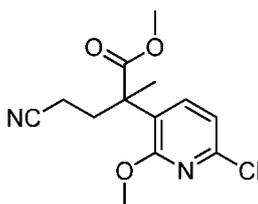
Síntesis alternativa de 3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il) -3-metilpiperidin-2-ona

45 Etapa 1: 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)propanoato de metilo



A una solución agitada de 2-(6-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)propanonitrilo (1850 g, 9439 mmol) en MeOH (20 l) se añadió MeOH/HCl (aproximadamente 2 M) a t.a. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se evaporó para mover la mayor parte de MeOH, y el residuo se diluyó con H₂O (6 l) y se basificó hasta un pH=9~10 con NaHCO₃ sólido. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (15 l). La capa orgánica se lavó con agua (10 l) salmuera (10 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 100:0~80:20) para proporcionar 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)propanoato de metilo (1450 g, 67 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 1,44 (d, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,91 (c, 1H), 3,95 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

10 Etapa 2: 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-4-ciano-2-metilbutanoato de metilo



Esta reacción se llevó a cabo en 22 lotes.

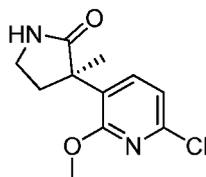
A una solución de 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)propanoato de metilo (100 g, 435 mmol) en THF (1,5 l) se añadió LiHMDS (609 ml, 609 mmol) gota a gota durante un periodo de 60 minutos a -60 °C, mientras se mantenía la temperatura de la reacción por debajo de -50 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó por debajo de -50 °C. durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 3-bromopropanonitrilo (92 g, 697 mmol) en THF (0.4 l) a la solución anterior por debajo de -50 °C durante un periodo de 90 minutos. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (500 ml) por debajo de 25 °C. Los 22 lotes se combinaron para procesar juntos. La mezcla se diluyó con H₂O (15 l) y se extrajo con EtOAc (15 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 l) y salmuera (15 l), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 100:0~ 80:20) para dar 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-4-ciano-2-metilbutanoato de metilo (1100 g, 41 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,56 (s, 3H), 2,16-2,33 (m, 3H), 2,35-2,47 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,44 (d, 1H).

25 Etapa 3: 3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona

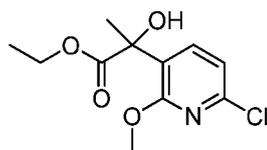
Esta reacción se llevó a cabo en 12 lotes.

A una solución agitada de 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-4-ciano-2-metilbutanoato de metilo (110 g, 390 mmol) y HCl conc. (60 ml) en MeOH (1 l) se añadió PtO₂ (11 g) en atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó y se volvió a llenar con H₂ varias veces. Después, la mezcla resultante se agitó a 50 Psi de H₂ a t.a. durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y los filtrados combinados se evaporaron a sequedad. Al residuo anterior en MeOH (12 l) se añadió K₂CO₃ (2158 g, 15,6 moles) a t.a. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (5 l). Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad, y el residuo en bruto se repartió entre CH₂Cl₂ (10 l) y agua (5 l). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 l), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo en bruto se trituró con MTBE para dar 3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (770 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. La RMN ¹H fue consistente con los datos descritos en la otra ruta sintética.

(R)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



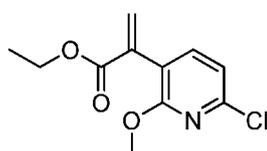
Etapa 1: 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-hidroxipropanoato de etilo



La reacción se realizó en 4 lotes en paralelo y se procesaron juntos.

5 A una solución de 2-cloro-6-metoxipiridina (100 g, 696 mmol) en THF anhidro (1,0 l) se añadió una solución de *tert*-BuLi en pentano (1,3 M, 640 ml, 836 mmol) a -68 °C gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. A la mezcla de reacción se añadió una solución de glicoxalato de etilo (109 g, 940 mmol) en THF (400 ml) se añadió gota a gota por debajo de -60 °C durante 1,5 horas y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (10 l), se extrajo con EtOAc (10 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo → éter de petróleo: EtOAc=5:1) para proporcionar 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-hidroxi-propanoato de etilo (360 g, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (t, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,67 (d, 1H).

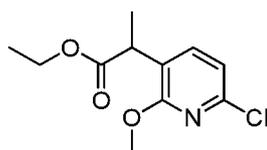
Etapa 2: 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)acrilato de etilo



La reacción se realizó en 2 lotes en paralelo y se procesaron juntos.

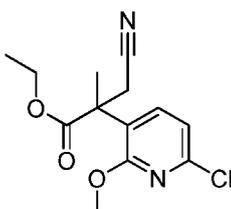
15 Una mezcla de 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-hidroxi-propanoato de etilo (220 g, 847 mmol) y TsOH·H₂O (80,5 g, 423 mmol) en tolueno seco (1,5 l) se calentó a reflujo azeotrópicamente con un purgador Dean-Stark durante 5 horas. Todas las soluciones de reacción se combinaron juntas para el procesamiento. Después de enfriar, las mezclas de reacción combinadas se lavaron con Na₂CO₃ al 10 % y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)acrilato de etilo (368 g 90 %) como un aceite de color negro, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 3: 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)propanoato de etilo



25 A una solución de 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il) acrilato de etilo en bruto (203 g, 0,84 mol) en MeOH (2 l) se añadió NaBH₄ (63,8 g, 1,68 mol) en porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. durante 2 horas. Se retiró el disolvente de la reacción a presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo → éter de petróleo: EtOAc=10:1) para proporcionar 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)propanoato de etilo (126,5 g 62 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (t, 3H), 1,44 (d, 3H), 3,88 (c, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,13 (c, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,46 (d, 1H).

Etapa 4: 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-ciano-2-metilpropanoatode etilo



35 La siguiente reacción se repitió dos veces y se combinó para proporcionar el rendimiento siguiente. A una solución a -78 °C de 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il) propanoato de etilo en bruto (69 g, 0,28 mol) en THF seco (1,0 l) se añadió bis (trimetilsilil) amida de litio/THF (1,0 M, 400 ml, 0,40 mol) gota a gota y se agitó durante 40 min. A continuación se

añadió una solución de 2-bromoacetronitrilo (54,5 g, 0,45 mol) en THF (70 ml) gota a gota durante 1 hora a -70 °C. A continuación, la reacción se calentó a t.a. y se agitó durante una noche. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2-8 % de EtOAc/PE) proporcionó 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-ciano-2-metilpropanoato de etilo (100 g, 62 %) como un aceite, que se solidificó durante varios días. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (t, 3H), 1,76 (s, 3H), 3,13 (c, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,14-4,24 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,60 (d, 1H).

Etapa 5: (R)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona

La siguiente reacción se repitió dos veces y el rendimiento combinado se muestra a continuación. Una mezcla de 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-ciano-2-metilpropanoato de etilo (47 g, 0,17 mol) y óxido de platino (6 g) en MeOH (900 ml) y ácido clorhídrico concentrado (25 ml) se hidrogenó en hidrógeno (50 psi) a temperatura ambiente durante 48 horas. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo bruto de los dos lotes se combinó y se usó para la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

Una mezcla del residuo en bruto anterior (100 g, 0,33 mmol) y carbonato de potasio (70 g, 0,51 mol) en MeOH (1,6 l) se calentó a reflujo durante 20 horas. El sólido se separó por filtración y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-50 % de EtOAc/PE) proporcionó 3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona (45 g, 56 %) como un sólido. El racemato se separó mediante SFC preparativa.

Pico 1: (S)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona

Tiempo de retención en SFC quiral analítica de 5,392 min (procedimiento: Columna: Phenomenex Lux Amilosa-2, 4,6 mm x 250 mm, 5 μm; Fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: Metanol; Gradiente: Retención 95 % de A durante 1,5 minutos, después un gradiente lineal de 95 % de A a 40 % de A durante 9 minutos, retención 40 % de A durante 1,0 minutos, después equilibrar la columna a 95 % de A durante 1,0 minuto. Flujo: 3 ml/min; Contrapresión 120 Bares; Temperatura de la columna: 40 °C; detección UV 210 nm).

Las condiciones preparativas son las siguientes: Columna: Phenomenex Lux Amilosa-2 21,2 mm x 500 mm, 5 μm; Fase móvil isocrática: 80 % de CO₂:20 % de metanol; Contrapresión: 120 Bares; Flujo: 80 ml/min, Temperatura del sistema 40 °C; detección UV 210 nm.

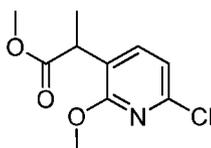
Basándose en el resultado del análisis de rayos X en el ejemplo 6, etapa 1 usando el pico 2 que se asignó como (R)-enantiómero, el pico 1 se asignó como (S)-enantiómero.

Pico 2: (R)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona

Tiempo de retención de SFC quiral 5,94 minutos (mismo procedimiento que el pico 1 anterior). La purificación adicional por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-2 % de MeOH/DCM) proporcionó 5,2 g de (R)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona que contenía una impureza. El material impuro (15,7 g) se purificó adicionalmente mediante tiempo de retención de HPLC preparativa: (Procedimiento: Columna: Luna (2) C18 150 mm x 21,2 mm, 5 μm, Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua, Fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en metanol, Flujo: 27,0 ml/min, Gradiente: Condiciones iniciales: A-95 %;B-5 %, retención 0-1,5 minutos; Pendiente a B-100 % de 1,5 a 10 minutos; retención de 10-11 minutos; retorno a las condiciones iniciales A-95 %:B-5 % de 11 a 12,5 minutos. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 1,56 (s, 3H), 2,07 (ddd, 1H), 2,58 (ddd, 1H), 3,37 (td, 1H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 5,88 (s a, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,61 (d, 1H); MS (ES+)(M+H) 241. Se usó el pico 2 para sintetizar el ejemplo 6 y se confirmó la configuración estereo absoluta mediante análisis de cristalografía de rayos X (Ejemplo 6, etapa 1).

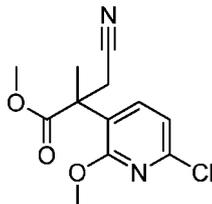
Ruta alternativa: 3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona

Etapa 1: 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)propanoato de metilo



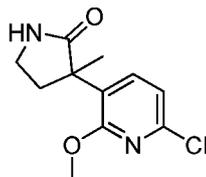
A un matraz seco se añadió 3-bromo-6-cloro-2-metoxipiridina (9,7 g, 43,7 mmol), bis(dibencilidenoacetona) de paladio (0) (1,3 g, 2,2 mmol) y fluoruro de cinc (3,4 g, 32,7 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno. A continuación se añadió una solución de tri-*tert*-butilfosfina/tolueno (1,0 M, 4,4 ml, 4,4 mmol) en DMF (146 ml) a la mezcla desgasificada. Después de la agitación, se añadió (E)-(1-metoxiprop-1-enilo)trimetilsilano (15,2 ml, 65 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla se repartió entre MTBE y salmuera. La capa acuosa se extrajo con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (330 g de columna RediSep Gold, 30-65 % DCM/heptanos) proporcionó 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)propanoato de metilo (6,4 g, 64 %); RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (d, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,91 (c, 1H), 3,95 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

Etapla 2: 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-ciano-2-metilpropanoato de metilo



5 En un matraz seco que contenía bis(trimetilsilil) amida/tolueno de litio (1,0 M, 13,1 ml, 13,1 mmol) y THF (18 ml) a -78 °C se añadió 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)propanoato de metilo (2,39 g, 10,4 mmol) gota a gota mediante una jeringa durante 12 minutos, que dio como resultado una solución de color amarillo brillante. Después de 40 minutos, la solución resultante se añadió gota a gota a un matraz seco que contenía una solución de 2-bromoacetoneitrilo (1,38 ml, 20,8 mmol) en THF (18 ml) a 0 °C durante 15 minutos, lo que dio como resultado un cambio de color de incoloro a amarillo a rojo-marrón oscuro. Los aclarados posteriores con THF (2 x 1,5 ml) se canularon. Después de 50 minutos, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado (18 ml). La mezcla se diluyó con heptanos (4x el volumen de reacción). La capa acuosa se extrajo 2X con 1:1 de EtOAc/heptanos (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (220 g de columna RediSep Gold, 5-18 % de EtOAc/heptanos) proporcionó 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-ciano-2-metilpropanoato de metilo (2,35 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 1,74 (s, 3H), 3,07 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,57 (d, 1H); MS (AP⁺)(M+H) 269.

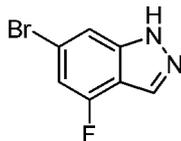
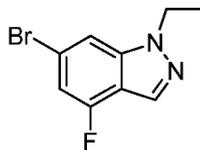
Etapla 3: 3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona



20 Se cargó una botella de Parr con una solución de 2-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-ciano-2-metilpropanoato de metilo (2,35 g, 8,73 mmol) en amoniaco 7 M en MeOH y una suspensión de níquel Raney (5,82 g, 67,9 mmol), lavado 2x con agua y 4x con MeOH) en amoniaco 7 M en MeOH (99 ml en total para cargar ambos reactivos, 690 mmol). La reacción se agitó con hidrógeno (30 psi) durante 6 horas. El catalizador se filtró a través de una lámina de Celite® en nitrógeno aclarando con EtOH. Después, el filtrado se concentró para dar un aceite/espuma de color verde claro. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (80 g de columna RediSep Gold, 30-100 % de acetato de etilo/heptanos) proporcionó 3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona (1,9 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 1,56 (s, 3H), 2,08 (ddd, 1H), 2,58 (dt, 1H), 3,37 (td, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 5,86 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,61 (d, 1H); MS (ES⁺)(M+H) 241.

6-Bromo-1-etil-4-fluoro-1H-indazol

Etapla 1: 6-Bromo-4-fluoro-1H-indazol



30 Una mezcla de 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (50 g, 226 mmol) y N₂H₄-H₂O (100 ml) en 1,4-dioxano (100 ml) se calentó a 95 °C y se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta la t.a., la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para dar 6-bromo-4-fluoro-1H-indazol (35 g, 163 mmol, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapla 2: 6-Bromo-1-etil-4-fluoro-1H-indazol

5 A una solución de 6-bromo-4-fluoro-1*H*-indazol (1000 g, 4,65 mol) en DMSO (5,0 l), se añadió K₂CO₃ (900 g, 6,51 mol), seguido de la adición de yoduro de etilo (900 g, 5,77 mol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-10 % de EtOAc en hexanos) para dar 6-bromo-1-etil-4-fluoro-1*H*-indazol (595 g, 2,45 mol, 52 %) en forma de un aceite de color amarillo y 6-bromo-2-etil-4-fluoro-2*H*-indazol (278 g, 1,14 mol, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (t, 3H), 4,39 (c, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,02 (s, 1H). MS (ES⁺)(M+H) 243.

Síntesis alternativa de 6-Bromo-1-etil-4-fluoro-1*H*-indazol

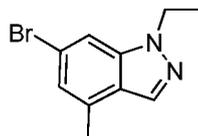
10 A una solución de 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (1000 mg, 4,5 mmol) en NMP (10 ml) se añadió hidrazina oxalato de etilo (747 mg, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 72 horas. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 horas. Después de enfriar hasta la t.a., la mezcla de reacción se repartió entre heptano y agua. La capa acuosa se extrajo con heptano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-20 % de EtOAc en heptanos) para proporcionar 6-bromo-1-etil-4-fluoro-1*H*-indazol en forma de un aceite de color amarillo claro (902 mg, 84 %).

6-Bromo-4-cloro-1-metil-1*H*-indazol



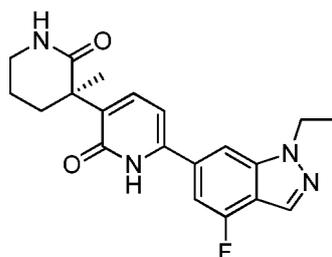
20 A una mezcla de 6-bromo-4-cloro-1*H*-indazol (4,0 g, 17,4 mmol), hidróxido de cesio monohidrato (23,3 g, 139 mmol), hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (1,36 g, 3,99 mmol) en THF anhidro (80 ml) se añadió una solución de yoduro de metilo (9,86 g, 69,4 mmol) en THF (10 ml) gota a gota a t.a. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a t.a. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y la resina en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/Heptano 0 a 100 % como eluyente) para proporcionar 6-Bromo-4-cloro-1-metil-1*H*-indazol (2,65 g, 62 %). RMN ¹H (600 MHz, metanol-*d*₄) δ 4,05 (s, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

25 6-Bromo-1-etil-4-metil-1*H*-indazol

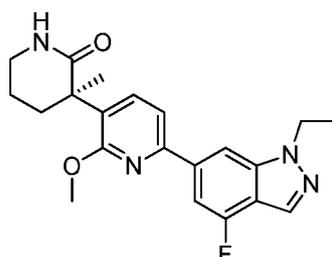


30 A una solución de 6-bromo-4-metil-1*H*-indazol (1000 mg, 4,7 mmol) en THF (15 ml) se añadió hidróxido de sodio (474 mg, 11,8 mmol) e hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (80,5 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hora y después se trató con yoduro de etilo (887 mg, 5,7 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 6-Bromo-1-etil-4-metil-1*H*-indazol (476 mg, 42 %). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,51 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,38 (c, 2H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,97 (d, 1H). MS (AP⁺)(M+H) 239.

35 Ejemplo 1: (R)-6-(1-etil-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1*H*-ona; tautómero (R)-3-(6-(1-etil-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



Etapa 1: (R)-3-(6-(1-etil-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



Un vial secado al horno se cargó con 6-bromo-1-etil-4-fluoro-1*H*-indazol (900 mg, 3.7 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1000 mg, 4.4 mmol), KOAc secado al horno (1450 mg, 14.8 mmol), dioxano anhidro (5 ml) y complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (75.9 mg, 0.093 mmol). La mezcla se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos. El vial de reacción se selló y se calentó a 110 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar a t.a., a la mezcla de reacción se añadió (R)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-yl)-3-metilpiperidin-2-ona (943 mg, 3.7 mmol), una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 4.6 ml, 9.3 mmol) y un complejo adicional de [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (75.9 mg, 0.093 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera y agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-20 % de EtOH/DCM) para proporcionar (R)-3-(6-(1-etil-4-fluoro-1*H*-indazol-6-yl)-2-metoxipiridin-3-yl)-3-metilpiperidin-2-ona (1140 mg, 81 %). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (t, 3H), 1,67-1,71 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,84 (d, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 3,44 (s a, 1H), 3,55 (s a, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,50 (c, 2H), 5,92 (s a, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H). MS (AP+)(M+H) 383.

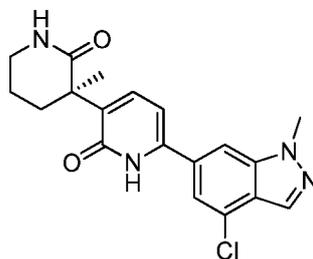
Etapa 2:

A una solución de (R)-3-(6-(1-etil-4-fluoro-1*H*-indazol-6-yl)-2-metoxipiridin-3-yl)-3-metilpiperidin-2-ona (1140 mg, 2.98 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió yoduro de sodio (894 mg, 5.96 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSCI (760 ul, 5.96 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 20 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa de tiosulfato sódico 0.5M (aproximadamente 30 ml) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-25 % de EtOH en DCM), para dar el ejemplo 1 (803 mg, 73 %) en forma de un polvo de color blanquecino. RMN ¹H (600 MHz, metanol-*d*₄) δ 1,52 (t, 3H), 1,57 (dd, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,82-1,85 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,41 (td, 1H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,53 (td, 1H), 4,54 (c, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,13 (s, 1H). MS (ES+)(M+H) 369.

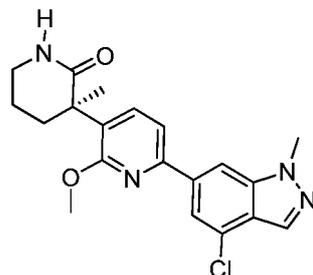
Como alternativa, El ejemplo 1 se prepara del siguiente modo. Un matraz de fondo redondo se cargó con (R)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-yl)-3-metilpiperidin-2-ona (48 g, 189 mmol), XPhos de paladio (precatalizador de generación II) (2.97 g, 3.8 mmol, 2 % molar) y 6-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano-2-yl)-1-etil-4-fluoro-1*H*-indazol (66.6 g, 210 mmol, 1.1 eq.). El matraz se desgasificó y se volvió a cargar con nitrógeno tres veces. A continuación se añadió tetrahidrofurano al que se ha rociado gas nitrógeno (500 ml), seguido de la adición de carbonato de sodio 2M acuoso (236 ml, 472 mmol, 2.50 eq.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 90 minutos, se enfrió a t.a., después se diluyó con agua (250 ml) y acetato de etilo (250 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. La concentración del filtrado proporcionó un sólido de color marrón, que se disolvió en diclorometano (250 ml). Se añadió gel de sílice protegido con tiol (Silacyle) (55 g, carga = 4.28 mmol/g) y la suspensión se agitó durante 30 minutos antes de filtrar a través de una lámina corta de Celite® sobre una lámina corta de gel de sílice. La torta de filtro se aclaró con 5 % de etanol:diclorometano (3 x 50 ml) y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar un sólido de color marrón claro. Este material se suspendió en acetato de etilo (200 ml) a 50 °C durante 1 hora, después se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración y secado al vacío para proporcionar un polvo de color blanquecino (62.5 g, 86 %). Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una suspensión de (R)-3-(6-(1-etil-4-fluoro-1*H*-indazol-6-yl)-2-metoxipiridin-3-yl)-3-metilpiperidin-2-ona (62.0 g, 160 mmol) en acetonitrilo (3.2 l) a t.a. se añadió yoduro de sodio (72.9 g, 486 mmol, 3 eq.), seguido de la adición gota a gota de clorotrimetilsilano (171 ml, 486 mmol, 3.0 eq.) durante 15 minutos. La suspensión de color púrpura claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se calentó a 40 °C durante otras 16 horas para finalizar. Se dejó que la mezcla alcanzara la t.a., después se filtró sobre una lámina de Celite® y se concentró, para proporcionar un sólido de color marrón rojizo. Este residuo se disolvió en diclorometano (200 ml) y se lavó con agua (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta obtener un sólido de color marrón, que se suspendió en *tert*-butiléter metílico (275 ml) y se agitó a 40 °C durante otras 16 horas. A continuación se filtró la suspensión, se aclaró con *tert*-butiléter metílico y se secó al vacío para proporcionar el Ejemplo 1 como un sólido de color marrón claro (57.2 g, 96 %).

Ejemplo 2: (R)-6-(4-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1H)-ona; tautómero (R)-3-(6-(4-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



Etapa 1: (R)-3-(6-(4-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



5

Un vial secado al horno se cargó con 6-bromo-4-cloro-1-metil-1H-indazol (507 mg, 2,1 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborinano) (649 mg, 1,9 mmol), KOAc secado al horno (604 mg, 6,2 mmol), complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio (II) con diclorometano (54 mg, 0,066 mmol) y dioxano (10 ml), y se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. La reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una lámina de Celite® y la torta de filtro se aclaró con dioxano. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo en bruto (530 mg). A una solución de este residuo en bruto (370 mg) en dioxano desgasificado (2 ml) se añadió (R)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (300 mg, 1,2 mmol), una solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 1,5 ml, 2,9 mmol) y complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (54 mg, 0,066 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno, y se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se añadió Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró a través de una lámina de Celite®, y la torta de filtro se aclaró con dioxano. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-100 % de EtOAc en Heptano a 0-30 % de EtOH/DCM) para proporcionar (R)-3-(6-(4-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (358 mg, 79 %). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,68 (d, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,88 (d, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,39 (td, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 5,81 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,06 (s, 1H). MS (AP+)(M+H) 385.

15

20

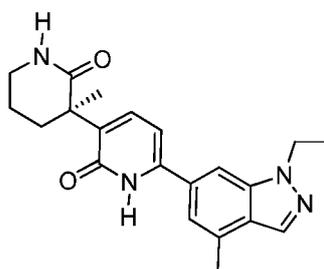
Etapa 2:

A una solución de (R)-3-(6-(4-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (51 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se añadió una solución acuosa de HBr al 46 % (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se repartió en DCM y agua, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se trituró en acetonitrilo (1 ml), seguido de filtración del sólido resultante para proporcionar el ejemplo 2 (41 mg, 84 %). RMN ¹H (600 MHz, metanol-*d*₄) δ 1,62-1,70 (m, 1H), 1,66 (s, 3H) 1,84-1,92 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,41 (td, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 3,53 (td, 1H), 4,15 (s, 3H), 6,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,11 (s, 1H). MS (ES+)(M+H) 371.

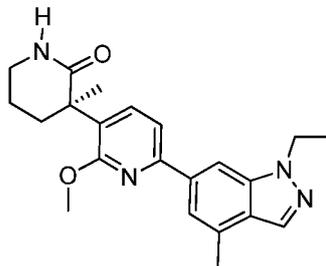
25

30

Ejemplo 3: (R)-6-(1-etil-4-metil-1H-indazol-6-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1H)-ona; tautómero (R)-3-(6-(1-etil-4-metil-1H-indazol-6-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



Etapa 1: (*R*)-3-(6-(1-etil-4-metil-1*H*-indazol-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona

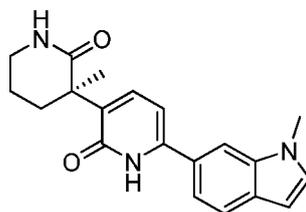


Un vial secado al horno de 20 ml se cargó con 6-bromo-1-cloro-4-metil-1*H*-indazol (345 mg, 1,4 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (591 mg, 1,7 mmol), KOAc secado al horno (566 mg, 5,8 mmol), dioxano anhidro (5 ml) y complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (56,8 mg, 0,072 mmol). Se introdujeron en la mezcla burbujas de gas nitrógeno durante 5 minutos y el vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta la t.a., a la mezcla de reacción se añadió (*R*)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (294 mg, 1,2 mmol), una solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 1,8 ml, 3,6 mmol) y un complejo adicional de [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (56,8 mg, 0,072 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno, y se calentó a 100 °C durante 75 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con EtOAc, se filtró sobre Celite® y se concentró el filtrado. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 0-10 % de EtOH/DCM, 40 g) para proporcionar (*R*)-3-(6-(1-etil-4-metil-1*H*-indazol-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (429 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 1,56 (t, 3H), 1,64-1,91 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,97-2,08 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,51 (c, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,01 (s, 1H). MS (AP⁺)(M+H) 379.

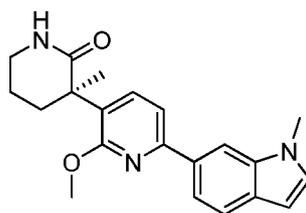
Etapa 2:

A una solución de (*R*)-3-(6-(1-etil-4-metil-1*H*-indazol-6-il)-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (420 mg, 1,1 mmol) en DMF (5 ml) se añadió *n*-propanotiolato de sodio (1090 mg, 11,1 mmol). El vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 110 °C durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre 15 % de EtOH/DCM y tampón fosfato a pH 7. La capa acuosa se extrajo con 15 % de EtOH/DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por medio de MPLC (0-20 % de EtOH/DCM, columna ISCO de 40 gramos) para obtener el ejemplo 3 (230 mg, 57 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (600 MHz, metanol-*d*₄) δ 1,50 (t, 3H), 1,56-1,59 (m, 1H), 1,63 (s, 3H) 1,82-1,85 (m, 1H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,42 (td, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,54 (td, 1H), 4,52 (c, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,11 (s, 1H). MS (ES⁺)(M+H) 365.

Ejemplo 4: (*R*)-6-(1-metil-1*H*-indol-6-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona; tautómero (*R*)-3-(2-hidroxi-6-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)-piridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



Etapa 1: (*R*)-3-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-indol-6-il)piridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



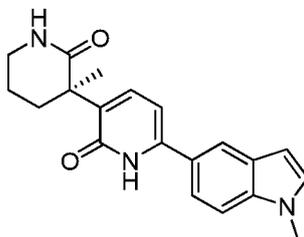
A un recipiente que contenía (*R*)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (80 mg, 0,31 mmol), Se añadió 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (105 mg, 0,41 mmol), dioxano (3 ml) y Na₂CO₃ 2 M (0,31 ml, 0,63 mmol) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (23 mg, 0,031 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas a 110 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre

Na₂SO₄, se filtró y se concentró, para dar el producto en bruto. La purificación mediante TLC preparativa (100 % de acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (80 mg, 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,65-1,70 (m, 1H); 1,72 (s, 3H), 1,78-1,84 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,40 (td, 1H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,52 (td, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 5,83 (s a, 1H), 6,49 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,64-7,67 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H).

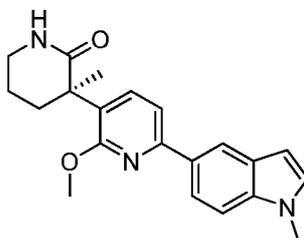
5 Etapa 2:

A un recipiente que contenía (*R*)-3-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-indol-6-il)piridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (70 mg, 0,21 mmol) en DMF (4 ml) se añadió 1-propanotiolato de sodio (410 mg, 4,2 mmol) a t.a. La reacción se agitó durante 16 horas a 110 °C. La mezcla se filtró y se envió para purificación por HPLC (tiempo de retención en HPLC: 10,0 min (procedimiento: Columna: Agela Durashell C18 250 x 21,2 mm, 8 μm, Fase móvil A: 0,225% de ácido fórmico en agua, Fase móvil B: acetonitrilo, Flujo: 30,0 ml/min, Gradiente: Condiciones iniciales: Rampa A-79 %:B-21 % en 11 minutos; A-0%:B-100 % retención de 11-13 minutos; Detección 220 nm). La solución se liofilizó para proporcionar el ejemplo 4 (30 mg, 43 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ: 1,53-1,61 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,43 (td, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,53 (td, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,49 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,73 (s, 1H); MS (ES⁺)(M+H) 336.

15 Ejemplo 5: (*R*)-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona; tautómero (*R*)-3-(2-hidroxi-6-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)piridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



Etapa 1: (*R*)-3-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)piridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



20 A un vial grande para microondas se añadió (*R*)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (1,20 g, 4,7 mmol), ácido 1-metil-1*H*-indol-5-ilborónico (0,82 g, 4,7 mmol), dioxano (10 ml), Na₂CO₃ 2 M (5,9 ml, 11,8 mmol) y PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (193 mg, 0,236 mmol). Se introdujeron burbujas de gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos antes de sellar el recipiente. La reacción se agitó durante 18 horas a 105 °C. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre Celite®. El filtrado se concentró hasta obtener una pasta de color marrón. La purificación por cromatografía en columna (columna de 80 g RediSep Gold) con un gradiente de 0-10 % de EtOH/DCM proporcionó (*R*)-3-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)piridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (1,54 g, 94 %) como un sólido de color naranja claro. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 1,62-1,69 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,39 (td, 1H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,52 (td, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 6,16 (s a, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H); MS (ES⁺)(M+H) 350.

Etapa 2:

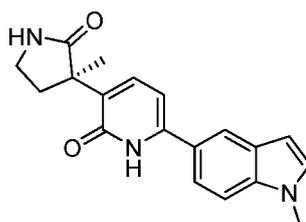
A un matraz se añadió (*R*)-3-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)piridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (1,37 g, 3,9 mmol), DMF (30 ml) y *n*-propanotiolato de sodio (4,41 g, 39,3 mmol). La mezcla se agitó durante 15 horas a 115 °C. La mezcla se enfrió a t.a. y se concentró para proporcionar una pasta de color marrón que después se dividió entre 15 % de EtOH/DCM y un tampón acuoso de pH 7. La fase acuosa se extrajo dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ para proporcionar un producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna (columna de 80 g RediSep Gold) con un gradiente de 0-25 % de EtOH/DCM proporcionó el ejemplo 5 (632 mg, 48 %) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ: 1,53-1,60 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,94-2,08 (m, 1H), 2,42 (td, 1H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,53 (td, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,55 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H); MS (ES⁺)(M+H) 336.

Como alternativa, El ejemplo 5 se prepara del siguiente modo. Un matraz de fondo redondo se cargó con (*R*)-3-(6-

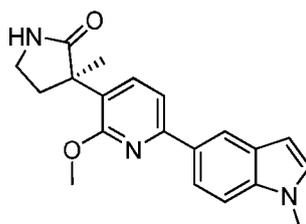
5 cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (60,0 g, 240 mmol) y ácido 1-metil-1*H*-indol-5-ilborónico (47,7 g, 259 mmol, 1,1 eq.). El matraz se evacuó y se volvió a cargar con nitrógeno. A continuación, al recipiente de reacción se añadieron dioxano (700 ml) y carbonato de sodio 2M acuoso (295 ml, 590 mmol, 2,50 eq.). La mezcla se roció con gas nitrógeno durante 60 minutos antes de añadir el catalizador, aducto de dicloruro de paladio
 10 dipfenilfosfinoferroceno diclorometano (PdCl₂dppf-CH₂Cl₂) (5,77 g, 7,07 mmol, 3 % molar). La mezcla se calentó a una temperatura interna de 90 °C durante 60 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). La mezcla se filtró a través de una lámina corta de Celite® y sílice, y la torta del filtro se aclaró con acetato de etilo (1 l) hasta que el filtrado era incoloro. Se retiró el disolvente y se reemplazó con diclorometano, que se lavó con hidróxido sódico acuoso 1N (2 x 800 ml), después con salmuera (1 x 500 ml). Las
 15 capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. La concentración del filtrado proporcionó el producto e bruto en forma de una espuma de color pardo. Se añadió acetato de etilo (400 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora, después se enfrió a t.a. para dar una suspensión. Después de agitar otras 3 horas, la mezcla se filtró y los sólidos recogidos se secaron al vacío para proporcionar un sólido de color blanquecino, que después se suspendió en acetonitrilo y se calentó a 90 °C durante 1 hora, después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración, después se suspendieron en *tert*-butiléter metílico (400 ml). Se añadió diclorometano (900 ml) para obtener una solución homogénea transparente. El volumen del disolvente combinado se redujo en aproximadamente un 50 %, para proporcionar una suspensión espesa que se dejó agitar como una suspensión espesa durante 60 minutos. La filtración y el secado de los sólidos al vacío proporcionaron un polvo de color blanquecino (59,3 g, 72 %). Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de (*R*)-3-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)piridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (59,7 g, 171 mmol) en dimetilformamida (520 ml) se añadió etiltiolato de etilo (116,6 g, 1386 mmol, 8,11 eq.). El matraz se equipó con un condensador de reflujo cubierto con una manguera de salida que conducía a un burbujeador en línea, que contenía una solución de depuración de tiol que consistía en blanqueador:bicarbonato de sodio en una relación de 1:1 (para
 25 capturar el tiol volátil). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 14 horas, después se enfrió hasta t.a. Se retiró el condensador y se aplicó un alto vacío al matraz usando un evaporador rotatorio. Se retiró la dimetilformamida al vacío y se añadió agua (250 ml) para dar una suspensión espesa. Se añadió ácido fosfórico (2,25 M, 76 ml) para ajustar el pH a aproximadamente 6. Los sólidos suspendidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar un sólido de color tostado. Este residuo se trituyó con acetonitrilo (200 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, después se dejó enfriar a t.a. y se agitó durante 15 horas. Los sólidos se recogieron por filtración. El residuo se suspendió en 10:1 de diclorometano:etanol (3,4 l) a t.a. y la mezcla se filtró a través de una lámina de Celite®. La torta de filtro se aclaró con 440 ml de disolvente adicional y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar un sólido de color pardo claro. Finalmente, el material se suspendió en 2-propanol (250 ml) y se calentó a 50 °C durante 15 horas. La suspensión se filtró y los sólidos se recogieron y se secaron al vacío para proporcionar el producto del ejemplo 5 como un polvo de color blanquecino (56,17 g, 98 %).

Ejemplo 6: (*R*)-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona; tautómero (*R*)-3-(2-hidroxi-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)piridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona



Etapa 1: (*R*)-3-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)piridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona



40 A un vial se añadió (*R*)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona (56,6 mg, 0,24 mmol), que se evaporó con dioxano (2,0 ml). A continuación se añadió ácido 1-metil-1*H*-indol-5-ilborónico (63,4 mg, 0,36 mmol), seguido de Pd(dppf)Cl₂ (7,5 mg, 0,01 mmol). La mezcla se selló y se desgasificó con nitrógeno. El dioxano desgasificado (1,9 ml) y Na₂CO₃ 2M desgasificado (0,27 ml, 2,3 eq.) se añadieron luego a la mezcla sólida. La reacción se agitó
 45 durante 16 horas a 110 °C. La reacción se concentró y se repartió entre EtOAc/10 % (p/v) de Na₂CO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar un cristal en bruto de color marrón. La purificación por cromatografía en columna (columna de 4 g RediSep Gold) con un gradiente de 40-

100 % de EtOAc/heptano proporcionó el compuesto del título (78 mg, 99 %) como un cristal de color amarillo claro. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ: 1,62 (s, 3H), 2,10 (ddd, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,10-4,12 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H), 8,30 (s, 1H); MS (AP+)(M+H) 336. Se obtuvo la estereoquímica absoluta mediante análisis por cristalografía de rayos X de monocristales obtenidos por cristalización a partir de una mezcla de DCM y EtOH. La figura 2 es un dibujo de ORTEP de (*R*)-3-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)piridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona.

Análisis de rayos X de monocristales de (*R*)-3-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)piridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona:

La recolección de datos se realizó en un difractómetro Bruker APEX a temperatura ambiente.

La estructura se resolvió por procedimientos directos usando el paquete de software SHELX en el grupo espacial P2₁2₁2₁. La estructura se refinó posteriormente por el procedimiento de mínimos cuadrados de matriz completa. Los átomos de hidrógeno localizados en el nitrógeno se descubrieron a partir del mapa de diferencia de Fourier y se refinaron libremente. Los átomos de hidrógeno restantes se colocaron en posiciones calculadas y se dejaron en sus átomos portadores. El refinamiento final incluía parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno.

El análisis de la estructura absoluta utilizando procedimientos de probabilidad (R.W.W. Hooft y col., J. Appl. Cryst. (2008), 41, 96-103) se realizó usando PLATON (A.L. Spek, J. Appl. Cryst. (2003), 36, 7-13). El índice R final era del 3,1%. Una Fourier de diferencia final A no reveló densidad de electrones ausente o mal ubicada. El cristal pertinente, la recopilación y el refinamiento de (*R*)-3-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)piridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona se resumen en la Tabla 2 y se presentan gráficamente en la Figura 2.

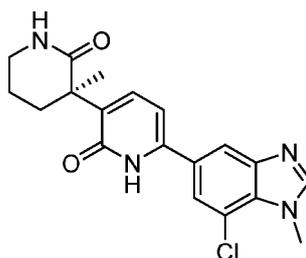
Tabla 2. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para la fórmula empírica C₂₀ H₂₁ N₃ O₂

Peso de la fórmula	335,40	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Ortorómbico	
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)	
Dimensiones de celda unitaria	a = 7,5866(7) Å b = 13,5045(11) Å c = 16,7586(14) Å	α = 90° β = 90° γ = 90°
Volumen	1717,0(3) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,297 mg/m ³	

Etapa 2: (*R*)-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

A un matraz se añadió (*R*)-3-(2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)piridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona (534 mg, 1,59 mmol), n-propano-tiolato de sodio (1287 mg, 13,11 mmol) y DMF (9,5 ml). La mezcla se agitó durante 17 horas a 110 °C. Debido a una reacción incompleta, se añadió n-propanotiolato de sodio (667 mg) adicional. La reacción se agitó durante 30 horas a 110 °C. La mezcla se diluyó con EtOH, se concentró y se repartió entre 15 % de EtOH /DCM y tampón de fosfato a pH 7. La fase acuosa se extrajo 2X y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ para proporcionar un producto en bruto. La purificación mediante suspensión a t.a. durante la noche (3,3 ml de EtOAc/0,33 ml de EtOH), seguido de filtración, lavado con EtOAc varias veces y secado a presión reducida durante 3 días a 60-80 °C proporcionó (*R*)-6-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (495 mg, 97 %) como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (600 MHz, metanol-*d*₄) δ: 1,54 (s, 3H), 1,91-1,98 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 1H), 3,48 (dd, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,55 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H); MS (ES+)(M+H) 322.

Ejemplo 7: (*R*)-6-(7-cloro-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona; tautómero (*R*)-3-(6-(7-cloro-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona



Etapa 1: (*R*)-3-(6-(7-cloro-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona.

A una solución de 5-Bromo-7-cloro-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol (1100 mg, 4,48 mmol) en dioxano desgasificado (2 ml) se añadió 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1710 mg, 7,72 mmol), PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (183

5 mg, 0,224 mmol) y acetato potásico (1760 mg, 17,9 mmol). El recipiente se purgó con nitrógeno, después se selló y se calentó a 110 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió a t.a. y se añadió (*R*)-3-(6-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (1140 mg, 4,48 mmol), seguido de una carga nueva de PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (100 mg). La mezcla se calentó a 110 °C durante 6 horas, después se dejó enfriar a t.a. y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre MgSO₄. La filtración a través de un tapón de sílice y la concentración del filtrado proporcionó el producto del título bruto que se llevó a la etapa de desmetilación sin purificación.

Etapa 2:

10 A una solución de (*R*)-3-(6-(7-cloro-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-metoxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona (630 mg, 1,64 mmol) en 5 ml de acetonitrilo a t.a. se añadió yoduro de sodio (491 mg, 3,27 mmol) seguido de clorotrimetilsilano (0,41 ml, 3,27 mmol). La mezcla se agitó durante 15 horas, después se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo se repartió en porciones entre 15 % de EtOH: DCM (v/v) y cloruro de amonio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo tres veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ascorbato sódico acuoso 1M, seguido de salmuera. Después de filtrar y secar sobre sulfato de magnesio, se retiró el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-25 % DE EtOH:DCM) para proporcionar el ejemplo 7 en forma de un polvo de color blanco (211 mg, 35 %).

15 RMN ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 - 1,45 (m, 2H) 1,46 (s, 3 H) 2,22 - 2,45 (m, 2 H) 3,18 (d, 2 H) 4,11 (s, 3 H) 7,23 - 7,27 (m, 2 H) 7,38 (d, 1H) 8,02 (s a, 1H) 8,32 (s, 2 H) 11,70 (s a, 1H). MS (ES+)(M+H) 371.

20 Los compuestos citados en la Tabla 3 a continuación se prepararon usando condiciones análogas a las descritas con anterioridad para la preparación de los ejemplos 1 a 7 usando los materiales de partida adecuados.

Tabla 3

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura química	RMN ¹ H δ	MS
8	(<i>R</i>)-6-(4-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-3-il)piridin-2(1H)-ona		CD ₃ OD: 8,13 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,58 (s, 3H)	357
9	(<i>R</i>)-6-(7-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-3-il)piridin-2(1H)-ona		CD ₃ OD: 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,56 (s, 3H)	340
10	(<i>R</i>)-6-(1-etil-1H-indol-6-il)-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-3-il)piridin-2(1H)-ona		CD ₃ OD: 7,77 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,32 (c, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,50 (t, 3H)	336

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura química	RMN ¹ H δ	MS
11	(<i>R</i>)-6-(4-fluoro-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona		d6-DMSO: 11,66 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,76 (s a, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (m, 1H)	335
12	(<i>R</i>)-6-(1,4-dimetil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona		d6-DMSO: 11,62 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,65 (s a, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (m, 1H)	351
13	(<i>R</i>)-6-(1-etil-4-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-3-(3-metil-2-oxopirrolidin-3-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona		CD ₃ OD: 8,12 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,51 (c, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (t, 3H)	351
14	(<i>R</i>)-6-(3-ciclopropil-7-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona		CD ₃ OD: 7,94 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,51 (td, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,41 (td, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,08 (m, 4H)	381

Los tautómeros de los Ejemplos 8 a 13 son los siguientes, respectivamente:

Ejemplo 8: (*R*)-3-(6-(4-cloro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona.

Ejemplo 9: (*R*)-3-(6-(7-fluoro-1-metil-1*H*-indol-5-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona.

5

Ejemplo 10: (*R*)-3-(6-(1-etil-1*H*-indol-6-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona.

Ejemplo 11: (*R*)-3-(6-(4-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona.

Ejemplo 12: (*R*)-3-(6-(1,4-dimetil-1*H*-indazol-6-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona.

Ejemplo 13: (*R*)-3-(6-(1-etil-4-metil-1*H*-indazol-6-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-ona.

El ejemplo 14 tiene 3 tautómeros:

10

(*R*)-6-(3-ciclopropil-7-fluoro-2*H*-indazol-5-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

(*R*)-3-(6-(3-ciclopropil-7-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona.

(*R*)-3-(6-(3-ciclopropil-7-fluoro-2*H*-indazol-5-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona.

Ensayo de unión SPA a radioligando de EP3

15

Para medir la capacidad de los compuestos de ensayo en la presente invención para unirse al receptor EP3 humano y, por tanto, para tener el potencial de antagonizar la actividad de PGE₂, se realizaron ensayos de desplazamiento del radioligando. La afinidad del compuesto se expresó como un valor K_i, definido como la concentración de compuesto requerida para disminuir la unión de [³H] PGE₂ en un 50 % para un lote de membrana específico a una concentración de radioligando dada.

Los compuestos de ensayo se diluyeron semilogarítmicamente en serie en DMSO al 100 % (J.T. Baker #922401). Se añadió 1 µl de cada compuesto a los pocillos apropiados de una placa de 384 pocillos (Matrix n.º de cat. 4322). Se usó PGE2 sin marcar (Tocris, n.º de cat. 2296) a una concentración final de 1 µM para determinar la unión inespecífica. 1 µl de DMSO al 100 % (J.T. Baker #922401) para determinar la unión total. Se descongelaron membranas Millipore EP3 Chem1 (preparadas de forma interna a partir de pasta celular derivada de la línea celular estable optimizada con calcio del receptor prostanoide EP3 recombinante humana Millipore ChemiSCREEN™ (Millipore n.º de cat. HTS092C, <http://www.millipore.com/catalogue/item/hts092c>)) y se diluyeron en tampón de unión (Hepes 50 mM a pH 7,4 (Lonza, n.º de cat. 17-737), MgCl₂ 5 mM (Sigma-M1028) y 0,1 % de BSA (Sigma A-7409)) hasta una concentración final de 1 µg/25 µl. Se añadieron 25 µl de membranas diluidas a las placas de compuesto preparadas. Se diluyeron las perlas PVT SPA recubiertas con WGA (Perkin Elmer n.º de cat. RPNQ0060) en tampón de unión a una concentración de 4 µg/ul y luego se añadieron 25 µl de la mezcla de perlas SPA a cada pocillo para una concentración final de ensayo de 100 µg/pocillo. La [³H]-PGE2 (Perkin Elmer n.º de cat. NET428) se diluyó en tampón de unión a una concentración de 3,375 pM y se añadieron 25 µl a todos los pocillos para una concentración de ensayo final de 1,125 nM. Las placas se incubaron durante 30 minutos a t.a. (aproximadamente 25 ° C) con agitación. La radioactividad asociada con cada pocillo se midió después de una incubación de 10 horas usando un contador de centelleo en placas Wallac Trilux MicroBeta y un protocolo normalizado a 1 minuto de lectura/pocillo. Se determinó la K_d para [³H]-PGE2 llevando a cabo saturación de unión, con análisis de datos mediante regresión no lineal, ajuste a una hipérbola de un sitio (Graph Pad Prism). Las determinaciones de la CI₅₀ se realizaron a partir de las curvas de competencia, se analizaron con un programa de ajuste de curvas patentado (SIGHTS) y una ecuación de respuesta logística a la dosis de 4 parámetros. Los valores de K_i se calcularon a partir de los valores, de la CI₅₀, Usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

La **Tabla 4** a continuación proporciona los valores de K_i de los Ejemplos para la afinidad de unión contra EP3 humano de acuerdo con el ensayo descrito anteriormente. Los resultados se informan como los valores geométricos medios de K_i.

25

TABLA 4 DATOS BIOLÓGICOS

Ejemplo	Ki de EP3 humano [nM]	N
1	2,0	17
2	3,6	4
3	9,5	13
4	11,2	6
5	12,2	25
6	46,0	34
7	7,8	10
8	14,2	5
9	11,9	5
10	19,9	5
11	13,9	5
12	25,0	5
13	31,6	5
14	29,2	5

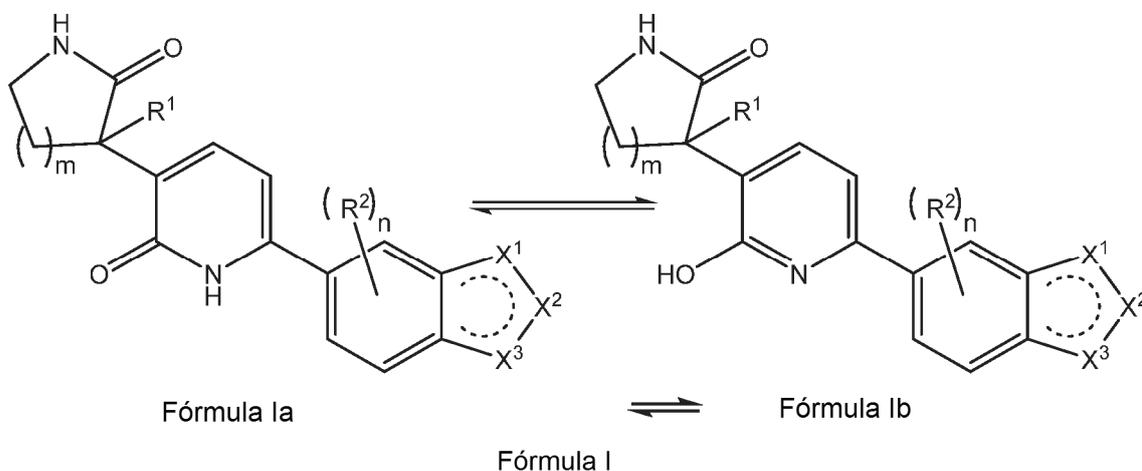
Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones que describen la invención. Debe apreciarse que la descripción detallada es meramente ilustrativa y no restrictiva de la invención tal como se ha reivindicado.

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en la que

- 5 R¹ es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
 m es 1 o 2;
 cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
 n es 0 o 1;
 X¹, X², y X³ son independientemente =N-, -NR^{Xn}- o =CR^{Xc}-, a condición de que al menos 1 pero no más de 2 de
 10 X¹, X², y X³ son independientemente =N- o -NR^{Xn}-;
 R^{Xn} es H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆; y
 cada R^{Xc} es independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

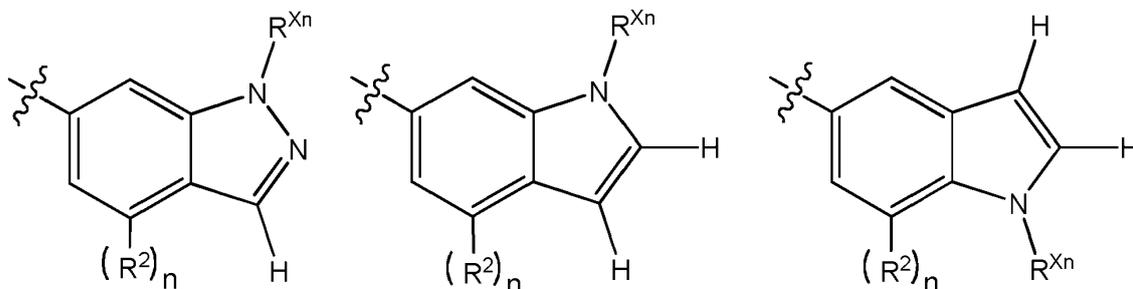
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

- 15 R¹ es H o alquilo C₁₋₃;
 n es 0 o 1;
 R² es F, Cl o alquilo C₁₋₃;
 R^{Xn} es H o alquilo C₁₋₃; y
 cada R^{Xc} es H;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

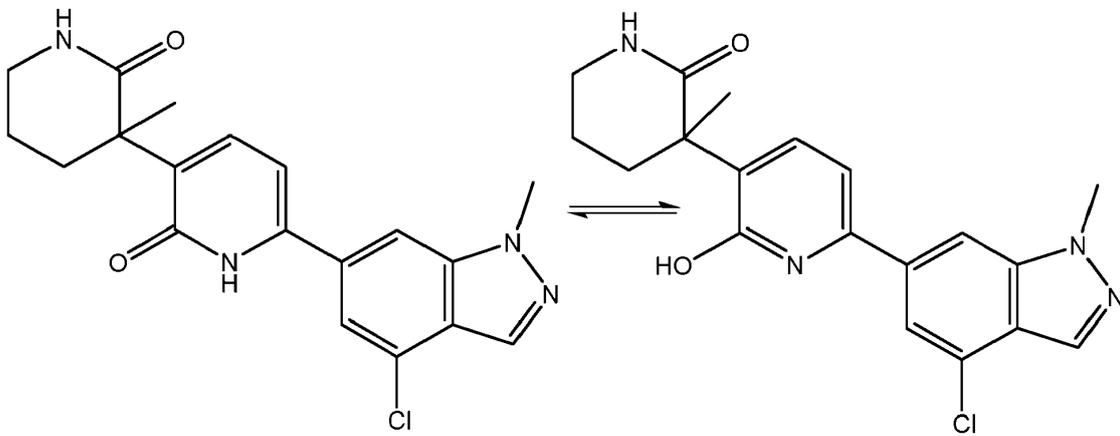
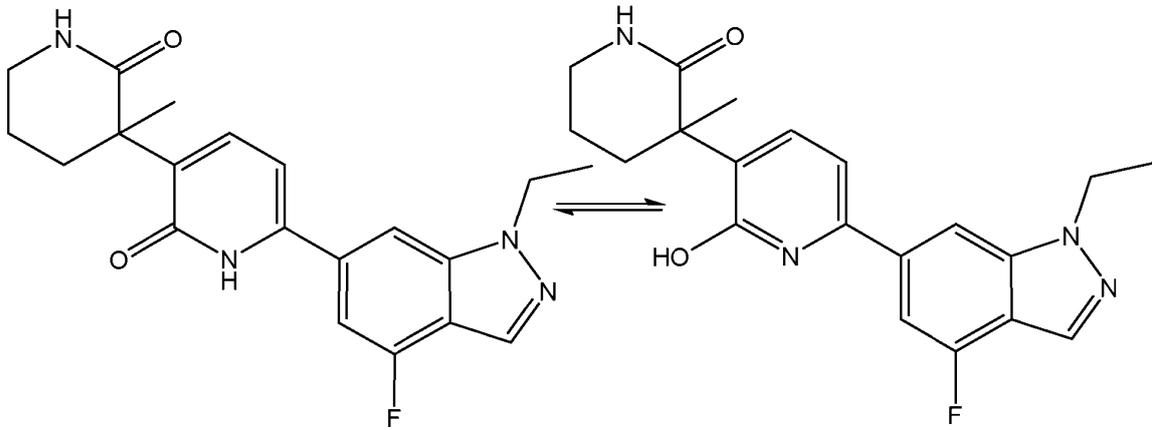
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que X¹, X², y X³ son independientemente =N-, -NR^{Xn}-, o =CR^{Xc}- para proporcionar



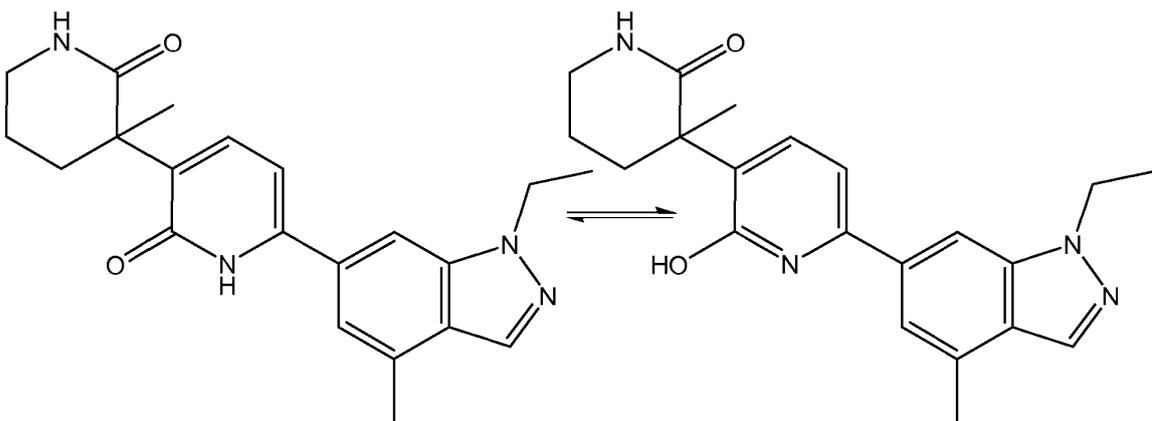
- 25 y en el que n es 0 o 1;
 R² es F, Cl o CH₃; y
 R^{Xn} es CH₃ o CH₂CH₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es



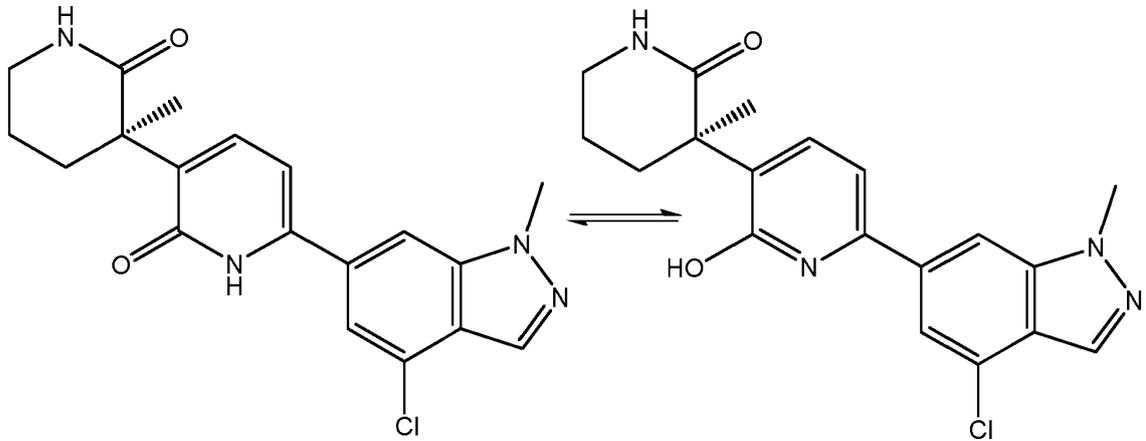
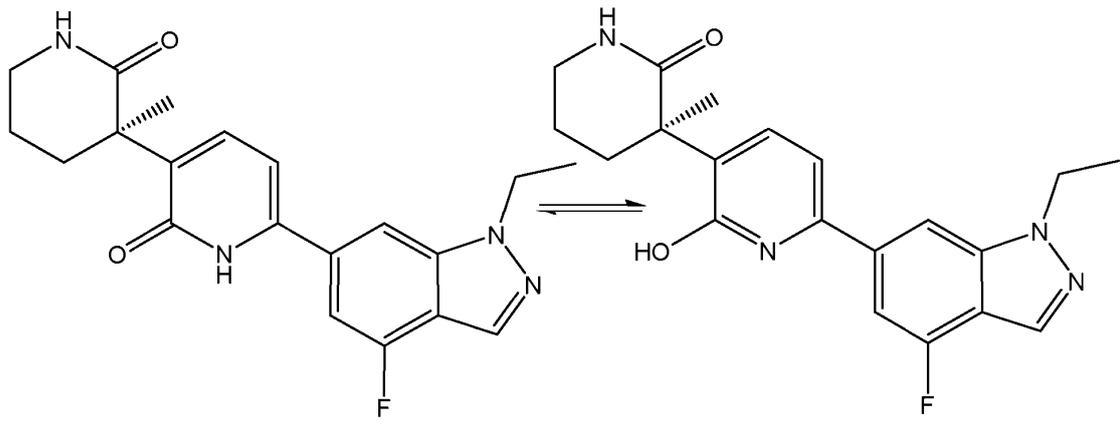
o



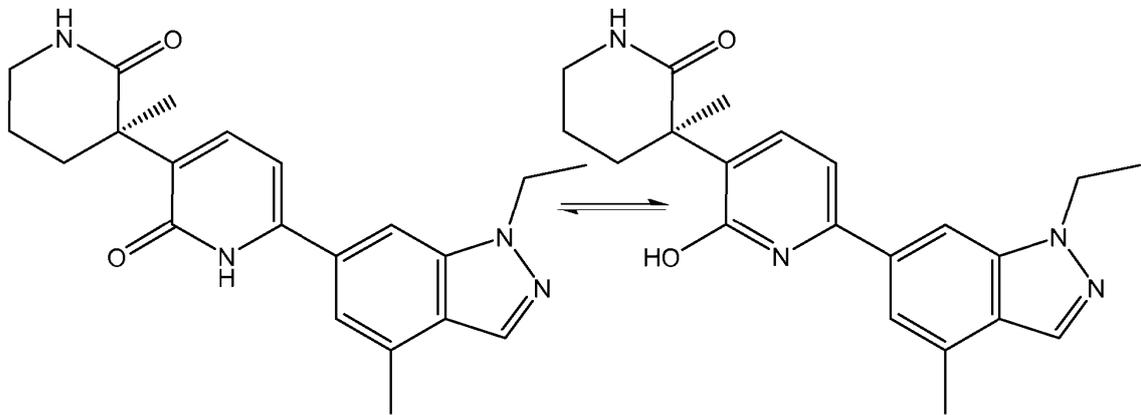
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en la que el compuesto es

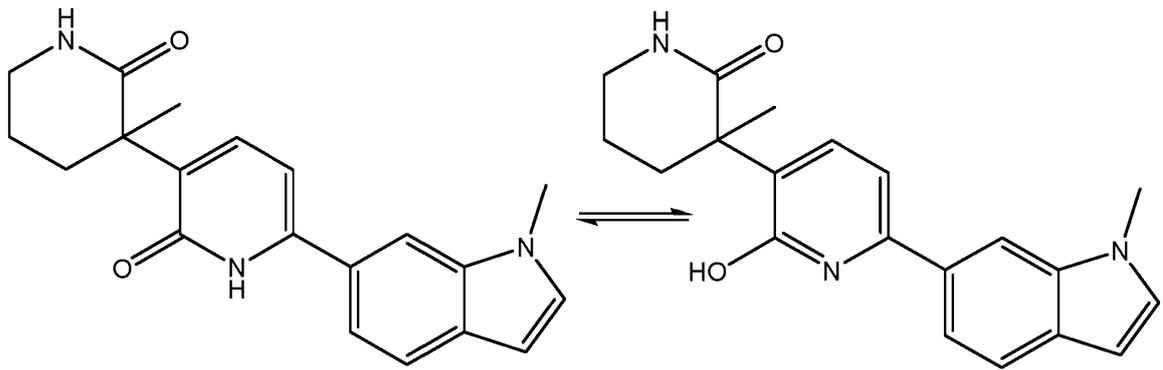


o

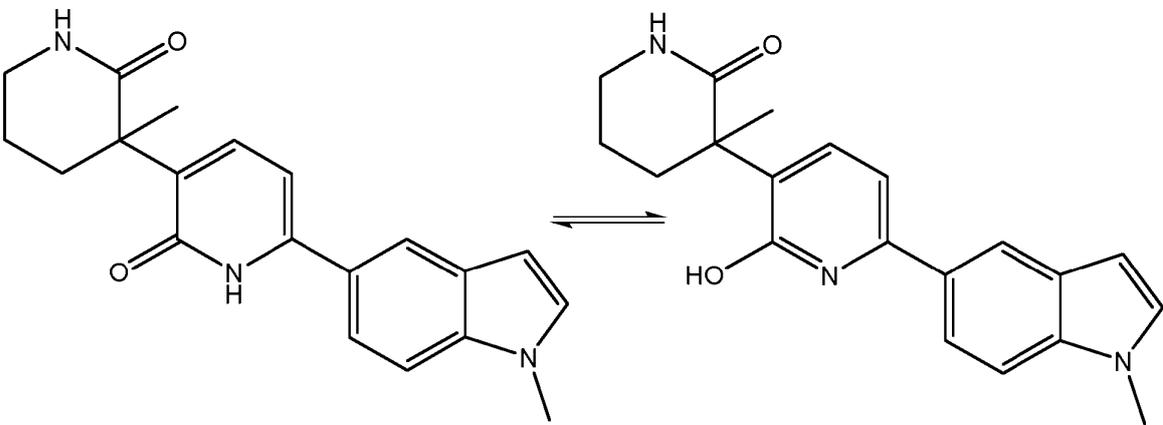


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es

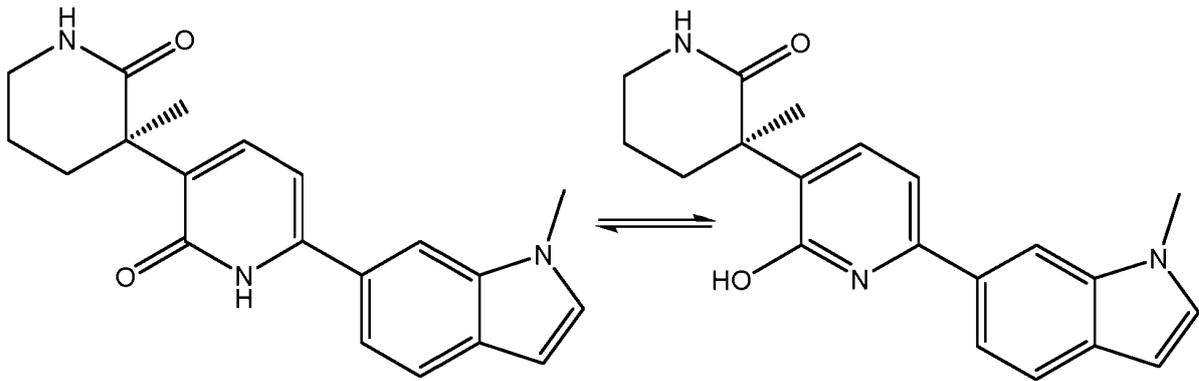


o

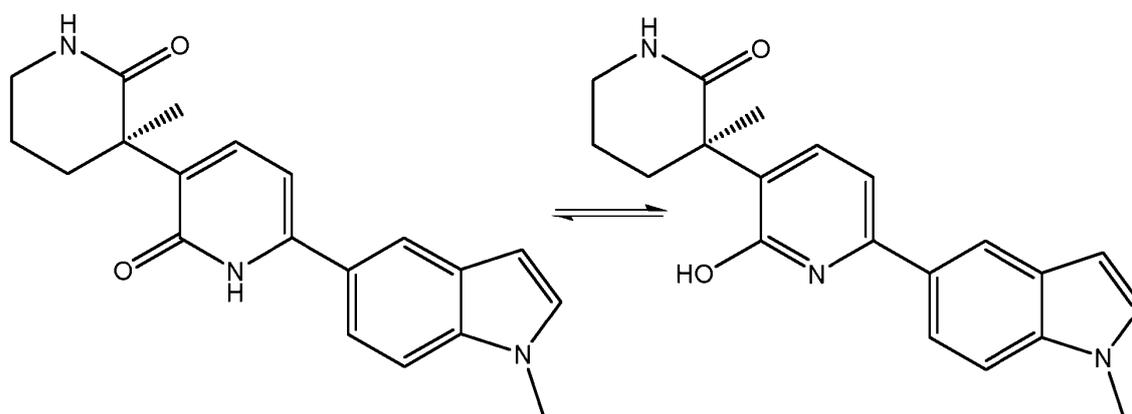


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 7. El compuesto de la reivindicación 6, en la que el compuesto es

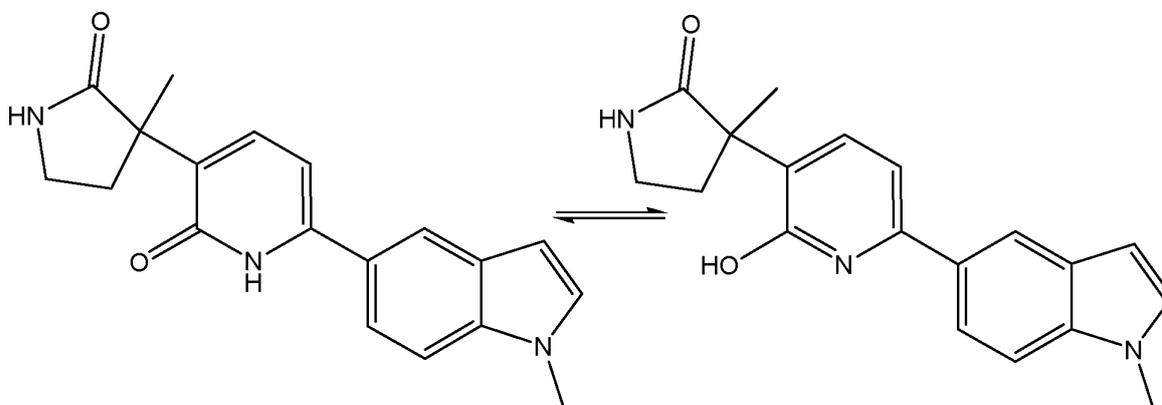


o



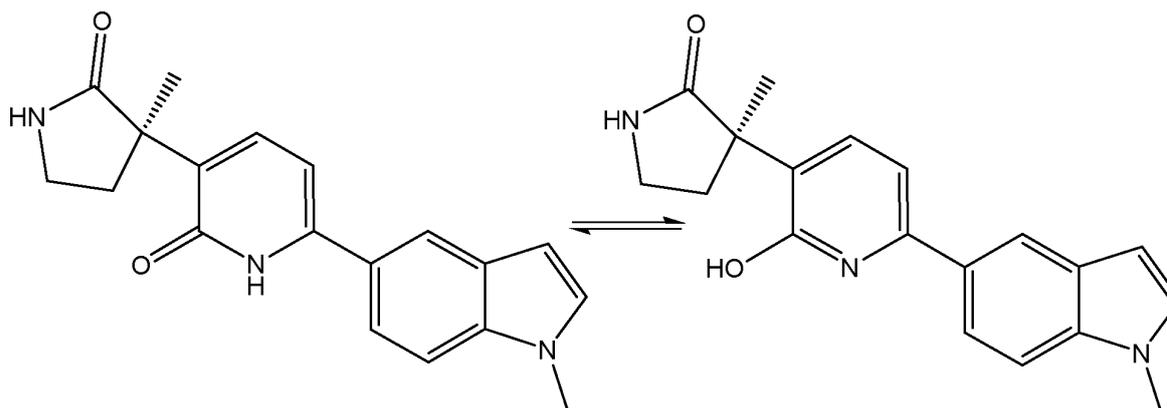
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en la que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es

- 10 (R)-6-(1-etil-4-fluoro-1H-indazol-6-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 (R)-3-(6-(1-etil-4-fluoro-1H-indazol-6-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona;
 (R)-6-(4-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 (R)-3-(6-(4-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona;
 (R)-3-(6-(4-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona;
 15 (R)-6-(1-etil-4-metil-1H-indazol-6-il)-3-(3-metil-2-oxopiperidin-3-il)piridin-2(1H)-ona; o
 (R)-3-(6-(1-etil-4-metil-1H-indazol-6-il)-2-hidroxipiridin-3-il)-3-metilpiperidin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de dichos compuestos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 12. Un compuesto de Fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

13. Un compuesto de Fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para afectar a la secreción de insulina en un mamífero.

10 14. Un compuesto de Fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la vejiga hiperactiva, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía coronaria, hipertensión, trastornos neurodegenerativos, dolor, parto prematuro, reestenosis, trombosis, diabetes de tipo I y/o diabetes de tipo II.

FIG. 1

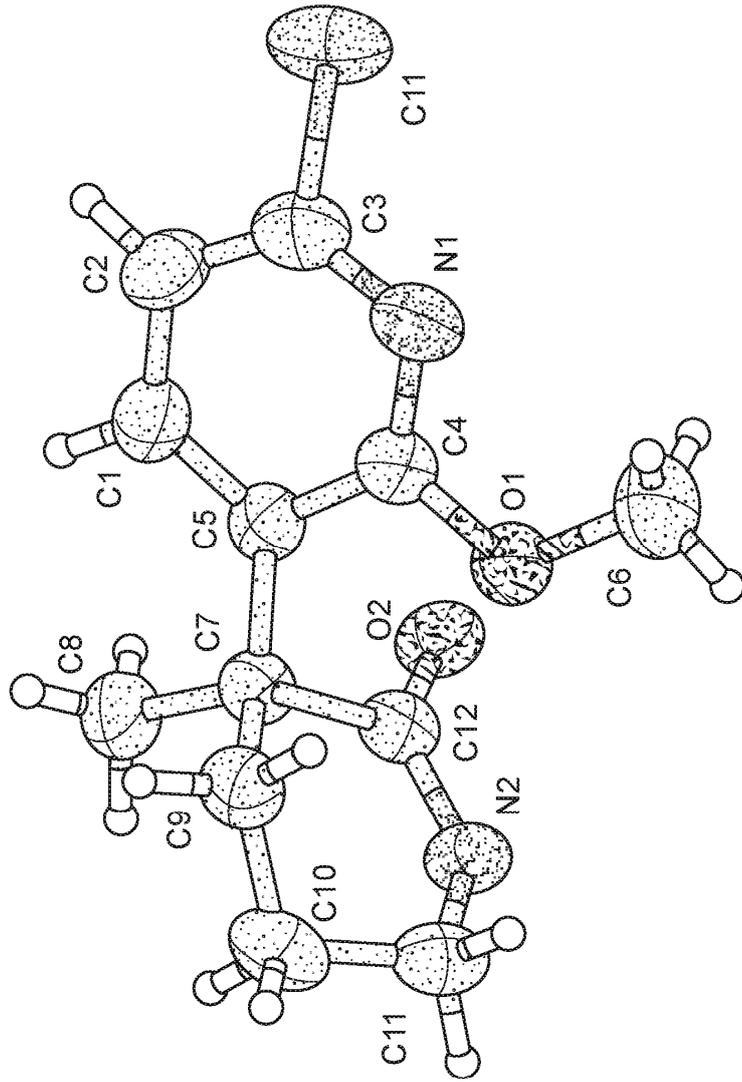


FIG. 2

