

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 423**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2015 PCT/EP2015/060343**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15173181**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2015 E 15721701 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3143025**

54 Título: **Compuestos para tratar la atrofia muscular espinal**

30 Prioridad:

15.05.2014 US 201461993839 P

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

19.05.2020

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH y
PTC THERAPEUTICS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**RATNI, HASANE;
GREEN, LUKE;
NARYSHKIN, NIKOLAI A. y
WEETALL, MARLA L.**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 761 423 T3

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

DESCRIPCIÓN

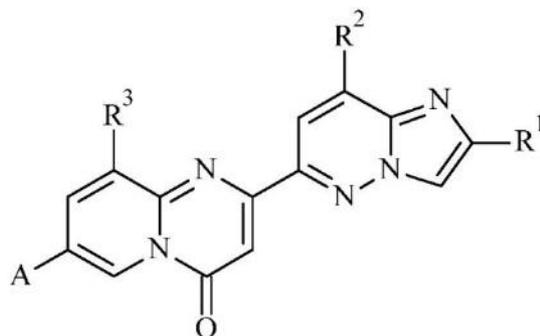
Compuestos para tratar la atrofia muscular espinal

5 **Introducción**

La presente invención proporciona compuestos que son moduladores de empalme de genes SMN2, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso como medicamentos para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME).

10

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

15 en la que A, R¹, R² y R³ son como se describe en el presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Antecedentes

20 La atrofia muscular espinal (AME), en su sentido más amplio, describe una colección de enfermedades del sistema nervioso central (SNC) hereditarias y adquiridas caracterizadas por la pérdida de motoneuronas progresiva en la médula espinal y tronco encefálico provocando debilidad muscular y atrofia muscular. La forma más común de AME está provocada por mutaciones en el gen de supervivencia de motoneuronas (SMN) y se manifiesta en un amplio intervalo de gravedad que afecta de lactantes a adultos (*Crawford y Pardo, Neurobiol. Dis., 1996, 3:97*).

25 La AME infantil es la forma más grave de este trastorno neurodegenerativo. Los síntomas incluyen debilidad muscular, tono muscular insuficiente, llanto débil, cojera o tendencia a flacidez, dificultad para chupar o tragar, acumulación de secreciones en los pulmones o la garganta, dificultades para alimentarse y un incremento en la susceptibilidad a infecciones del tubo respiratorio. Las piernas tienden a ser más débiles que los brazos y no se pueden alcanzar hitos del desarrollo, tales como levantar la cabeza o sentarse. En general, cuanto antes aparezcan los síntomas, más corta será la esperanza de vida. A medida que las células motoneuronas se deterioran, aparecen síntomas poco después. Las formas graves de la enfermedad son mortales y ninguna de las formas tiene cura conocida. El curso de la AME se relaciona directamente con la tasa de deterioro de las motoneuronas y la gravedad resultante de la debilidad. Los lactantes con una forma grave de AME sucumben con frecuencia a enfermedades respiratorias debido a la debilidad en los músculos que soportan la respiración. Los niños con formas más leves de AME viven mucho más tiempo, aunque pueden necesitar un amplio apoyo médico, en especial los que están en el extremo más grave del espectro. El espectro clínico de los trastornos de la AME se ha dividido en los siguientes cinco grupos.

40 (a) La AME de tipo 0 (AME intrauterina) es la forma más grave de la enfermedad y comienza antes del nacimiento. Normalmente, el primer síntoma de la AME de tipo 0 es un movimiento reducido del feto que se puede observar primero entre las 30 y 36 semanas de embarazo. Después del nacimiento, estos recién nacidos tienen poco movimiento y tienen dificultades para tragar y respirar.

45 (b) La AME de tipo 1 (AME infantil o enfermedad de Werdnig-Hoffmann) presenta síntomas entre los 0 y 6 meses, la forma de AME también es muy grave. Los pacientes nunca logran la capacidad de sentarse, y normalmente se produce la muerte dentro de los primeros 2 años sin ventilación asistida.

50 (c) La AME de tipo 2 (AME intermedia) tiene una edad de inicio a los 7-18 meses. Los pacientes logran la capacidad de sentarse sin apoyo, pero nunca se tienen en pie o caminan sin ayuda. El pronóstico en este grupo depende en gran medida del grado de afectación respiratoria.

(d) La AME de tipo 3 (AME juvenil o enfermedad de Kugelberg-Welander) se diagnostica en general después de 18 meses. Los individuos con AME de tipo 3 pueden caminar de independientemente en algún momento durante el curso

de la enfermedad, pero a menudo quedan limitados a una silla de ruedas durante la juventud o la edad adulta.

(e) AME de tipo 4 (AME de inicio en adultos). Normalmente la debilidad comienza en la adolescencia tardía en la lengua, manos o pies, a continuación progresa a otras áreas del cuerpo. El curso de la AME en adultos es mucho más lento y tiene poco o ningún impacto en la esperanza de vida.

Se ha cartografiado el gen SMN por análisis de ligamiento a una región compleja en el cromosoma 5q. En seres humanos, esta región contiene una duplicación invertida de aproximadamente 500 mil pares de bases (kb) dando como resultado dos copias casi idénticas del gen SMN. La AME está provocada por una mutación o delección inactivadora de la copia telomérica del gen (SMN1) en ambos cromosomas, dando como resultado la pérdida de la función génica de SMN1. Sin embargo, todos los pacientes conservan la copia centromérica del gen (SMN2), y en general el número de copias del gen SMN2 en pacientes con AME se correlaciona inversamente con la gravedad de la enfermedad; es decir, los pacientes con AME menos grave tienen más copias de SMN2. No obstante, SMN2 no puede compensar completamente la pérdida de la función de SMN1 debido al empalme alternativo del exón 7 provocado por una mutación C a T traduccionalmente sinónima en el exón 7. Como resultado, la mayoría de los transcritos producidos a partir de SMN2 carecen del exón 7 ($\Delta 7$ SMN2) y codifican una proteína SMN truncada que tiene una función deteriorada y se degrada rápidamente.

Se cree que la proteína SMN desempeña un papel en el procesamiento y metabolismo del ARN, teniendo una función bien caracterizada de mediación en el ensamblaje de una clase específica de complejos de ARN-proteína denominados snRNP. SMN puede tener otras funciones en las motoneuronas, sin embargo, su papel en la prevención de la degeneración selectiva de las motoneuronas no está bien establecido.

En la mayoría de los casos, la AME se diagnostica en base a síntomas clínicos y por la presencia de al menos una copia de la prueba del gen SMN1. Sin embargo, en aproximadamente un 5 % de los casos, la AME está provocada por mutación en genes distintos de la inactivación de SMN1, algunos conocidos y otros aún no definidos. En algunos casos, cuando la prueba del gen SMN1 no es factible o no muestra ninguna anomalía, pueden estar indicadas otras pruebas tales como una electromiografía (EMG) o una biopsia muscular.

La atención médica para pacientes con AME en la actualidad se limita a tratamiento complementario, incluyendo atención respiratoria, nutricional y de rehabilitación; no se conoce ningún fármaco que aborde la causa subyacente de la enfermedad. El tratamiento actual para la AME consiste en la prevención y el control de los efectos secundarios de la pérdida crónica de la unidad motora. El principal problema de control en la AME de tipo 1 es la prevención y el tratamiento temprano de problemas pulmonares, que son la causa de la muerte en la mayoría de los casos. Mientras que algunos lactantes afectados con AME llegan a ser adultos, aquellos con AME de tipo 1 tienen una esperanza de vida de menos de dos años.

Se han desarrollado varios modelos de ratón de AME. En particular, el modelo delta exón 7 de SMN ($\Delta 7$ SMN) (*Le et al., Hum. Mol. Genet., 2005, 14:845*) lleva tanto el gen SMN2 como varias copias del ADNc $\Delta 7$ SMN2 y recapitula muchos de los rasgos fenotípicos de la AME de tipo 1. El modelo $\Delta 7$ SMN se puede usar tanto para estudios de expresión de SMN2 como para la evaluación de la función motora y la supervivencia. El modelo de ratón con alelo C/C (*Jackson Laboratory, cepa n.º 008714, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME*) proporciona un modelo de enfermedad AME menos grave, teniendo los ratones niveles reducidos tanto de ARNm de SMN2 de longitud completa (FL SMN2) como de proteína SMN. El fenotipo de ratón con alelo C/C tiene el gen SMN2 y un gen mSMN1-SMN2 híbrido que sufre empalme alternativo, pero no tiene debilidad muscular manifiesta. El modelo de ratón con alelo C/C se usa para estudios de expresión de SMN2.

Como resultado de una mejor comprensión de la base genética y la fisiopatología de la AME, se han explorado varias estrategias para el tratamiento, pero ninguna ha demostrado aún éxito en la clínica.

El reemplazo génico de SMN1, usando vectores de administración víricos, y el reemplazo celular, usando células madre SMN1^{+/+} diferenciadas, han demostrado eficacia en modelos animales de AME. Se necesita más investigación para determinar la seguridad y la respuesta inmunitaria y para abordar el requisito para el inicio del tratamiento en fase neonatal antes de que estos enfoques se puedan aplicar a seres humanos.

La corrección del empalme alternativo de SMN2 en células cultivadas también se ha logrado usando ácidos nucleicos sintéticos como agentes terapéuticos: (i) oligonucleótidos antisentido que se dirigen a elementos de secuencia en el pre-ARNm de SMN2 y desplazan el resultado de la reacción de empalme hacia la generación de ARNm de SMN2 de longitud completa (*Passini et al., Sci. Transl. Med., 2011, 3:72ral8*; y *Hua et al., Nature, 2011, 478:123*) y (ii) moléculas de ARN de transempalme que proporcionan una secuencia de ARN completamente funcional que reemplaza el fragmento mutante durante el empalme y genera un ARNm de SMN1 de longitud completa (*Coady y Lorson, J Neurosci., 2010, 30:126*).

Otros enfoques bajo exploración incluyen la búsqueda de fármacos que incrementen los niveles de SMN, potencien la función de SMN residual o compensen su pérdida. Se ha demostrado que los aminoglucósidos potencian la expresión de una proteína SMN estabilizada producida a partir del ARNm de $\Delta 7$ SMN2 promoviendo la ultralectura de

traducción del codón de parada anómalo, pero tienen una mala penetración en el sistema nervioso central y son tóxicos después de una dosificación repetida. Se ha demostrado que los agentes quimioterápicos, tales como aclarrubicina, incrementan la proteína SMN en el cultivo celular; sin embargo, el perfil de toxicidad de estos fármacos prohíbe su uso a largo plazo en pacientes con AME. Algunos fármacos bajo investigación clínica para el tratamiento de AME incluyen activadores de la transcripción tales como inhibidores de histona desacetilasa ("HDAC") (por ejemplo, butiratos, ácido valproico e hidroxiurea) y estabilizantes de ARNm (inhibidor de la retirada de caperuza de ARNm RG3039 de Repligen), siendo el objetivo incrementar la cantidad de ARN total transcrito a partir del gen SMN2. Sin embargo, el uso de inhibidores de HDAC o estabilizantes de ARNm no aborda la causa subyacente de la AME y puede dar como resultado un incremento global en la transcripción y expresión génica con problemas de seguridad potenciales en seres humanos.

En un enfoque alternativo, se han elegido agentes neuroprotectores tales como olesoxima para la investigación. Dichas estrategias no están dirigidas a SMN para el tratamiento de la AME, sino que se están explorando para proteger a las motoneuronas carentes de SMN de la neurodegeneración.

Un sistema diseñado para identificar compuestos que incrementan la inclusión del exón 7 de SMN en el ARN transcrito del gen SMN2 y determinados compuestos de benzooxazol y benzoisoxazol identificados de este modo se han descrito en *la solicitud de patente internacional WO2009/151546A1*. Un sistema diseñado para identificar compuestos que provocan el desplazamiento del marco ribosómico para producir una proteína SMN estabilizada a partir de ARNm de $\Delta 7$ SMN2 y determinados compuestos de isoindolinona identificados de este modo se han descrito en *las solicitudes de patente internacionales WO2010/019236A1 y WO2013/119916A2*.

A pesar del progreso realizado en la comprensión de la base genética y la fisiopatología de la AME, sigue existiendo la necesidad de identificar compuestos que alteren el curso de la atrofia muscular espinal, una de las enfermedades neurológicas infantiles más devastadoras.

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o pruebas de la invención, se describen a continuación procedimientos y materiales adecuados.

La nomenclatura usada en la presente solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique de otro modo.

Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras en el presente documento indica la presencia de un hidrógeno, a menos que se indique de otro modo.

Las definiciones descritas en el presente documento se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Se contempla que las definiciones descritas en el presente documento se pueden agregar para formar combinaciones químicamente pertinentes, tales como, por ejemplo, "heterocicloalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterocicloalquilo" o "alcoxialquilo". El último miembro de la combinación es el radical que se une al resto de la molécula. Los otros miembros de la combinación se unen al radical de unión en orden inverso con respecto a la secuencia literal, por ejemplo, la combinación amino-alquilo C_{1-7} se refiere a un alquilo C_{1-7} que está sustituido por amino, o por ejemplo, la combinación arilalquilheterocicloalquilo se refiere a un radical heterocicloalquilo que está sustituido por un alquilo que está sustituido con un arilo.

El término "resto" se refiere a un átomo o grupo de átomos unidos químicamente que se une a otro átomo o molécula por uno o más enlaces químicos formando de este modo parte de una molécula. Por ejemplo, las variables A, R^1 , R^2 y R^3 de fórmula (I) se refieren a restos que se unen a la estructura central de fórmula (I) por un enlace covalente.

Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" se refiere al intervalo de un sustituyente al número más alto posible de sustitución, es decir, el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes.

El término "opcional" u "opcionalmente" indica que se puede producir, pero no necesariamente, un acontecimiento o circunstancia descrito posteriormente, y que la descripción incluye casos donde se produce el acontecimiento o circunstancia y casos en los que no.

El término "sustituyente" indica un átomo o un grupo de átomos que reemplazan un átomo de hidrógeno en una molécula original.

El término "sustituido" indica que un grupo específico lleva uno o más sustituyentes. Cuando cualquier grupo puede llevar múltiples sustituyentes y se proporciona una variedad de posibles sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan

independientemente y no necesitan ser los mismos. El término "no sustituido" quiere decir que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" quiere decir que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos independientemente del grupo de posibles sustituyentes. Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" quiere decir de un sustituyente al número más alto posible de sustitución, es decir, el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes.

El término "compuesto(s) de la presente invención" se refiere a compuestos como se divulga en el presente documento y estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

Cuando los compuestos de la invención son sólidos, se entiende por los expertos en la técnica que estos compuestos, y sus solvatos y sales, pueden existir en diferentes formas sólidas, en particular diferentes formas cristalinas, de las que todas están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica sales que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición tanto de ácido como de base.

El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" indica las sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos seleccionados de las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico.

El término "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" indica las sales farmacéuticamente aceptables formadas con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de bases inorgánicas aceptables incluyen sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, pipericina, piperidina, N-etilpiperidina y resinas de poliamina.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen en general S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los sustituyentes unidos al centro quiral en consideración se ordenan de acuerdo con la regla de secuencia de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn *et al.* Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511). Los prefijos D y L o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en un plano por el compuesto, designando (-) o L que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o D es dextrógiro.

El término "centro quiral" indica un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos. El término "quiral" indica la capacidad de no superposición con la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a modos de realización que son superponibles con su imagen especular. Las moléculas quirales son ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar en el plano de la luz polarizada en el un plano.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros. Siempre que un centro quiral está presente en una estructura química, se pretende que todos los estereoisómeros asociados con ese centro quiral estén englobados por la presente invención.

Los términos "halo", "halógeno" y "haluro" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo, o yodo. Un ejemplo particular de halógeno es flúor.

El término "alquilo" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono. En modos de realización particulares, el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y en modos de realización más particulares de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo o terc-butilo. Los ejemplos particulares para alquilo son metilo y etilo.

El término "haloalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en particular, átomos de flúor.

Los ejemplos de haloalquilo incluyen monofluoro-, difluoro- o trifluoro-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluorometilo, o trifluorometilo y similares. El término "perhaloalquilo" indica un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes.

El término "sistema de anillo bicíclico" indica dos anillos que se fusionan entre sí por medio de un enlace sencillo o doble común (sistema de anillo bicíclico anillado), por medio de una secuencia de tres o más átomos comunes (sistema de anillo bicíclico con puente) o por medio de un único átomo común (sistema de anillo espirobicíclico). Los sistemas de anillo bicíclico pueden ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados o aromáticos. Los sistemas de anillo bicíclico pueden comprender heteroátomos seleccionados de N, O y S.

El término "cicloalquilo" indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado de 3 a 10 átomos de carbono de anillo. En modos particulares de realización, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. Bicíclico quiere decir que consiste en dos carbociclos saturados que tienen uno o más átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutano, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptano, o biciclo[2.2.2]octano. Un ejemplo particular de cicloalquilo es ciclopropilo.

El término "heterocicloalquilo" indica un sistema de anillo mono, bi o tricíclico saturado parcialmente insaturado de 3 a 9 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo los restantes átomos de anillo carbono. En modos de realización particulares, heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 7 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes carbono. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son aciridinilo, oxirano, acetidinilo, oxetano, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidropirano, piperacino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, acepanilo, diacepanilo, homopiperacino u oxazepano. Los ejemplos para heterocicloalquilo saturado bicíclico son 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano. Los ejemplos de un heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurano, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidro-piridinilo o dihidropirano. Los ejemplos particulares de heterocicloalquilo son 1,4-diacepanilo, hexahidropirrol[1,2-a]piracino, piperidinilo, piperacino y pirrolidinilo. Los ejemplos más particulares de heterocicloalquilo son hexahidropirrol[1,2-a]piracino y piperacino.

El término "N-heterocicloalquilo" indica un radical heterocicloalquilo que contiene al menos un átomo de anillo de nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterocicloalquilo al resto de la molécula es a través de un átomo de anillo de nitrógeno. Los ejemplos particulares de N-heterocicloalquilo son 1,4-diacepanilo, hexahidropirrol[1,2-a]piracino, piperidinilo, piperacino y pirrolidinilo. Los ejemplos más particulares de N-heterocicloalquilo son hexahidropirrol[1,2-a]piracino y piperacino.

El término "basicidad" en referencia a un compuesto se expresa en el presente documento por el logaritmo decimal negativo de la constante de acidez del ácido conjugado ($pK_a = -\log K_a$). Cuanto mayor es el pK_a del ácido conjugado, más fuerte es la base ($pK_a + pK_b = 14$). En esta solicitud, un átomo o grupo funcional se indica "básico" si es adecuado para aceptar un protón y si el pK_a calculado de su ácido conjugado es al menos 7, más en particular si el pK_a calculado de su ácido conjugado es al menos 7,8, lo más en particular si el pK_a calculado de su ácido conjugado es al menos 8, Los valores de pK_a se calcularon *in silico* como se describe en F. Milletti *et al.*, *J. Chem. Inf. Model* (2007) 47:2172-2181.

El término "alquileo" indica un grupo hidrocarburo divalente saturado lineal de 1 a 7 átomos de carbono o un grupo hidrocarburo saturado ramificado divalente de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, 2-etilbutileno, pentileno, hexileno. Los ejemplos particulares de alquileo son etileno, propileno y butileno.

El término "amino" indica un grupo de la fórmula $-NR'R''$ en el que R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o como se describe en el presente documento. De forma alternativa, R' y R'' , conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterocicloalquilo. El término "amino primario" indica un grupo en el que tanto R' como R'' son hidrógeno. El término "amino secundario" indica un grupo en el que R' es hidrógeno y R'' es un grupo distinto de hidrógeno. El término "amino terciario" indica un grupo en el que tanto R' como R'' son distintos de hidrógeno. Las aminas secundarias y terciarias particulares son metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina.

El término "ingrediente farmacéutico activo" (o "IFA") indica el compuesto o molécula en una composición farmacéutica que tiene una actividad biológica particular.

Los términos "composición farmacéutica" y "formulación farmacéutica" (o "formulación") se usan de manera

intercambiable e indican una mezcla o solución que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente farmacéutico activo conjuntamente con excipientes farmacéuticamente aceptables para administrarse a un mamífero, por ejemplo, un ser humano que necesita el mismo.

5 El término "farmacéuticamente aceptable" indica un atributo de un material que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable y es aceptable para uso veterinario así como farmacéutico humano.

10 Los términos "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "excipiente terapéuticamente inerte" se pueden usar de manera intercambiable e indican cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéutica que no tenga actividad terapéutica y que no sea tóxico para el sujeto administrado, tal como disgregantes, aglutinantes, rellenos, disolventes, tampones, agentes de tonicidad, estabilizantes, antioxidantes, tensioactivos, vehículos, diluyentes o lubricantes usados en la formulación de productos farmacéuticos.

15 Los términos "individuo" o "sujeto" se refieren a un mamífero. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, animales domesticados (por ejemplo, vacas, ovejas, gatos, perros y caballos), primates (por ejemplo, seres humanos y primates no humanos, tales como monos), conejos y roedores (por ejemplo, ratones y ratas). En determinados modos de realización, el individuo o sujeto es un ser humano.

20 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad de un compuesto o molécula de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, (i) trata o evita la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) evita o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento.

25 La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, el estado de enfermedad que se está tratando, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el juicio del médico especialista o veterinario, y otros factores.

30 Los términos "tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluyen inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o aliviar el estado de enfermedad, es decir, provocar una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

35 El término "atrofia muscular espinal" (o AME) se refiere a una enfermedad provocada por una mutación o delección inactivadora en el gen SMN1 en ambos cromosomas, dando como resultado una pérdida de la función del gen SMN1.

40 Los síntomas de AME incluyen debilidad muscular, tono muscular insuficiente, llanto débil, tos débil, cojera o tendencia a flacidez, dificultad para chupar o tragar, dificultad para respirar, acumulación de secreciones en los pulmones o la garganta, puños cerrados con la mano sudorosa, oscilación/vibración de la lengua, cabeza inclinada a menudo hacia un lado, incluso acostado, piernas que tienden a ser más débiles que los brazos, piernas que con frecuencia asumen una posición de "ancas de rana", dificultades en la alimentación, incremento en la susceptibilidad a infecciones del tubo respiratorio, debilidad intestinal/vesical, peso menor de lo normal, incapacidad para sentarse sin apoyo, incapacidad para caminar, incapacidad para gatear e hipotonía, arreflexia y contracturas congénitas múltiples (artrogriposis) asociadas con la pérdida de células del asta anterior.

45 El término "tratar la atrofia muscular espinal (AME)" o "tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME)" incluye uno o más de los siguientes efectos: (i) reducción o mejora de la gravedad de AME; (ii) retraso del inicio de AME; (iii) inhibición de la progresión de AME; (iv) reducción de la hospitalización de un sujeto; (v) reducción de la duración de hospitalización de un sujeto; (vi) incremento de la supervivencia de un sujeto; (vii) mejora de la calidad de vida de un sujeto; (viii) reducción del número de síntomas asociados con AME; (ix) reducción o mejora de la gravedad de uno o más síntomas asociados con AME; (x) reducción de la duración de un síntoma asociado con AME; (xi) prevención de la recidiva de un síntoma asociado con AME; (xii) inhibición del desarrollo o inicio de un síntoma de AME; y/o (xiii) inhibición de la progresión de un síntoma asociado con AME.

50 Más en particular, el término "tratar la AME" indica uno o más de los siguientes efectos beneficiosos: (i) una reducción en la pérdida de fuerza muscular; (ii) un incremento en la fuerza muscular; (iii) una reducción en la atrofia muscular; (iv) una reducción en la pérdida de la función motora; (v) un incremento en las motoneuronas; (vii) una reducción en la pérdida de motoneuronas; (viii) protección de las motoneuronas carentes de SMN contra la degeneración; (ix) un incremento en la función motora; (x) un incremento en la función pulmonar; y/o (xi) una reducción en la pérdida de la función pulmonar.

60 Con más detalle, el término "tratar la AME" se refiere a la capacidad funcional o retención de la capacidad funcional para que un lactante humano o un niño pequeño humano se siente sin ayuda o para un lactante humano, un niño pequeño humano, un niño humano o un adulto humano esté de pie sin ayuda, camine sin ayuda, corra sin ayuda, respire sin ayuda, se gire mientras duerme sin ayuda o trague sin ayuda.

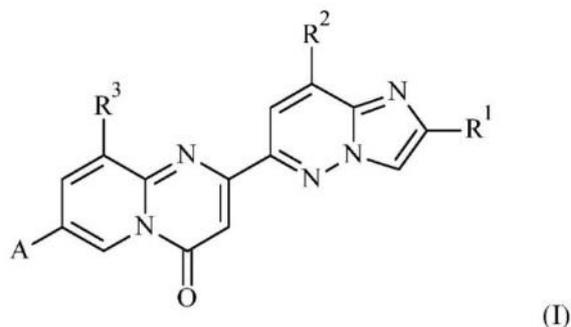
65 El término "concentración CE_{1,5x} para la producción de ARNm del minigén SMN2 de longitud completa" (o "CE_{1,5x} de

minigén") se define como la concentración del compuesto de prueba que es eficaz para incrementar la cantidad de ARNm del minigén SMN2 de longitud completa a un nivel 1,5 veces mayor en relación con las células tratadas con vehículo.

5 El término "concentración CE_{1,5x} para la expresión de proteína SMN" (o "CE_{1,5x} de proteína SMN") se define como la concentración del compuesto de prueba que es eficaz para producir 1,5 veces la cantidad de proteína SMN en una célula fibroblasto del paciente con AME en comparación con la cantidad producida a partir del control de vehículo.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

10



en la que

15 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R² es hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

20 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

A es N-heterocicloalquilo o NR¹²R¹³, en el que N-heterocicloalquilo comprende 1 o 2 átomos de anillo de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R¹⁴;

25 R¹² es heterocicloalquilo que comprende 1 átomo de anillo de nitrógeno, en el que heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R¹⁴;

R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

30 R¹⁴ está independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, amino, amino-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo o dos R¹⁴ conjuntamente forman alquileno C₁₋₇;

con la condición de que si A es N-heterocicloalquilo que comprende solo 1 átomo de anillo de nitrógeno, entonces al menos un sustituyente R¹⁴ es amino o amino-alquilo C₁₋₇;

35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los modos de realización particulares de la presente invención son compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Además, se debe entender que cada modo de realización relativo a un A, R¹, R² o R³ específico como se divulga en el presente documento se puede combinar con cualquier otro modo de realización relativo a otro A, R¹, R² o R³ como se divulga en el presente documento.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que

45

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R² es hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

50 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

A es N-heterocicloalquilo que comprende 1 o 2 átomos de anillo de nitrógeno, en la que N-heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R¹⁴;

R¹⁴ está independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, amino, amino-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo o dos R¹⁴ conjuntamente forman alquileno C₁₋₇;

5 con la condición de que si A es N-heterocicloalquilo que comprende solo 1 átomo de anillo de nitrógeno, entonces al menos un sustituyente R¹⁴ es amino o amino-alquilo C₁₋₇;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ es alquilo C₁₋₇, en particular metilo.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇, en particular hidrógeno o metilo.

15 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇, en particular hidrógeno o metilo.

20 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹² es piperidinilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R¹⁴.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇, en particular hidrógeno o metilo.

25 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁴ está independientemente seleccionado de alquilo C₁₋₇ y heterocicloalquilo o dos R¹⁴ conjuntamente forman alquileno C₁₋₇.

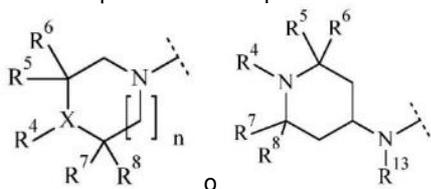
Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁴ está independientemente seleccionado de metilo, etilo y pirrolidinilo o dos R¹⁴ conjuntamente forman etileno.

30 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que A es un N-heterocicloalquilo mono o bicíclico saturado que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R¹⁴.

35 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el N-heterocicloalquilo en A o el heterocicloalquilo en R¹² como se define en el presente documento están sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de R¹⁴.

40 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que el N-heterocicloalquilo en A como se define en el presente documento está caracterizado además por que un átomo de nitrógeno de anillo es básico.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I),



en la que A es

45 X es N o CH;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o -(CH₂)_m-NR⁹R¹⁰;

50 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

55 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁹ y R¹⁰ están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₈;

60 R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1, 2 o 3;

5 o R⁴ y R⁵ conjuntamente forman un alquileo C₁₋₇;

o R⁴ y R⁷ conjuntamente forman un alquileo C₁₋₇;

o R⁵ y R⁶ conjuntamente forman un alquileo C₂₋₇;

10 o R⁵ y R⁷ conjuntamente forman un alquileo C₁₋₇;

o R⁵ y R⁹ conjuntamente forman un alquileo C₁₋₇;

15 o R⁷ y R⁸ conjuntamente forman un alquileo C₂₋₇;

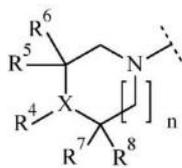
o R⁷ y R⁹ conjuntamente forman un alquileo C₁₋₇;

o R⁹ y R¹⁰ conjuntamente forman un alquileo C₂₋₇;

20 con la condición de que si X es CH entonces R⁴ es -(CH₂)_m-NR⁹R¹⁰; y

con la condición de que si X es N y R⁴ es -(CH₂)_m-NR⁹R¹⁰ entonces m es 2 o 3.

25 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I),



en la que A es , en la que

30 X es N o CH;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o -(CH₂)_m-NR⁹R¹⁰;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

35 R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

40 R⁹ y R¹⁰ están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₈;

n es 0, 1 o 2;

45 m es 0, 1, 2 o 3;

o R⁴ y R⁵ conjuntamente forman alquileo C₁₋₇;

o R⁴ y R⁷ conjuntamente forman alquileo C₁₋₇;

50 o R⁵ y R⁶ conjuntamente forman alquileo C₂₋₇;

o R⁵ y R⁷ conjuntamente forman alquileo C₁₋₇;

55 o R⁵ y R⁹ conjuntamente forman alquileo C₁₋₇;

o R⁷ y R⁸ conjuntamente forman alquileo C₂₋₇;

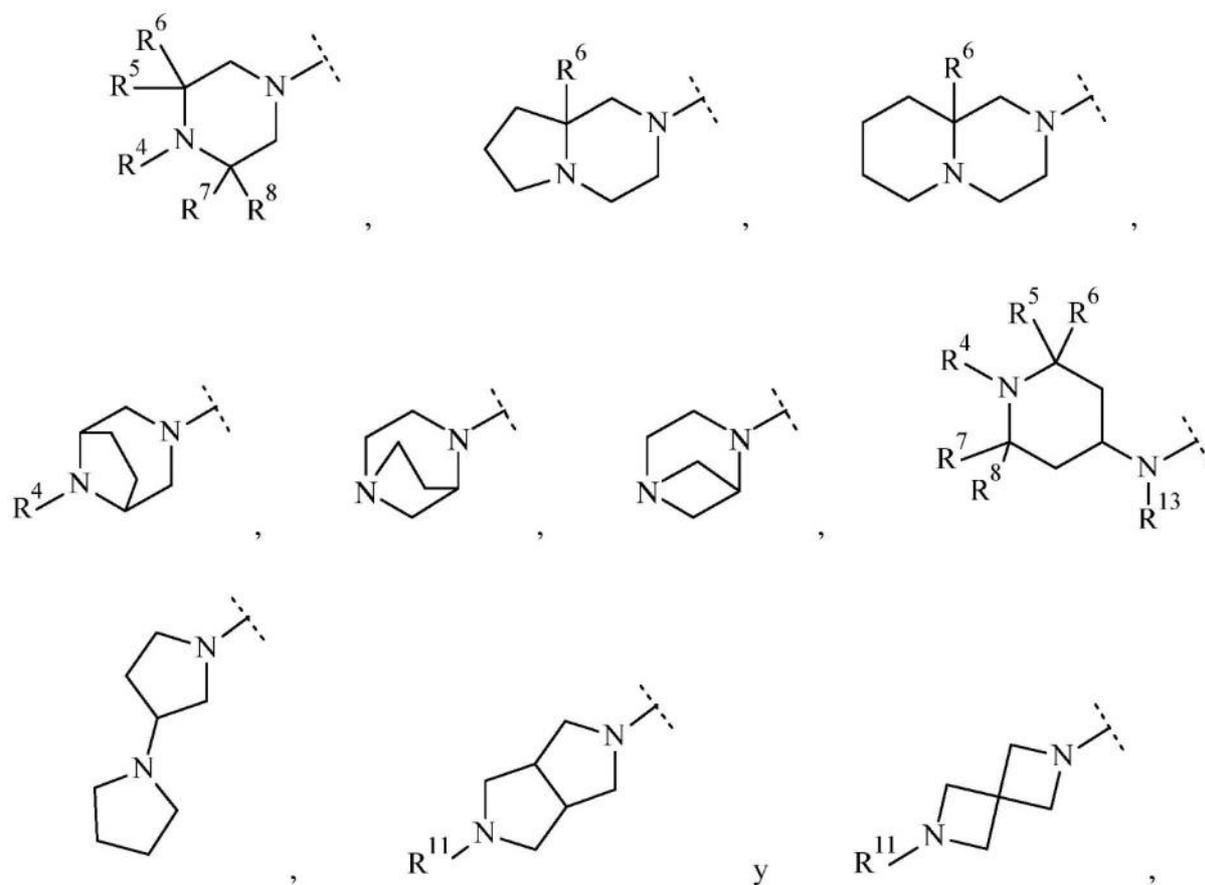
o R⁷ y R⁹ conjuntamente forman alquileo C₁₋₇;

60 o R⁹ y R¹⁰ conjuntamente forman alquileo C₂₋₇;

con la condición de que si X es CH entonces R⁴ es $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; y

con la condición de que si X es N y R⁴ es $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ entonces m es 2 o 3.

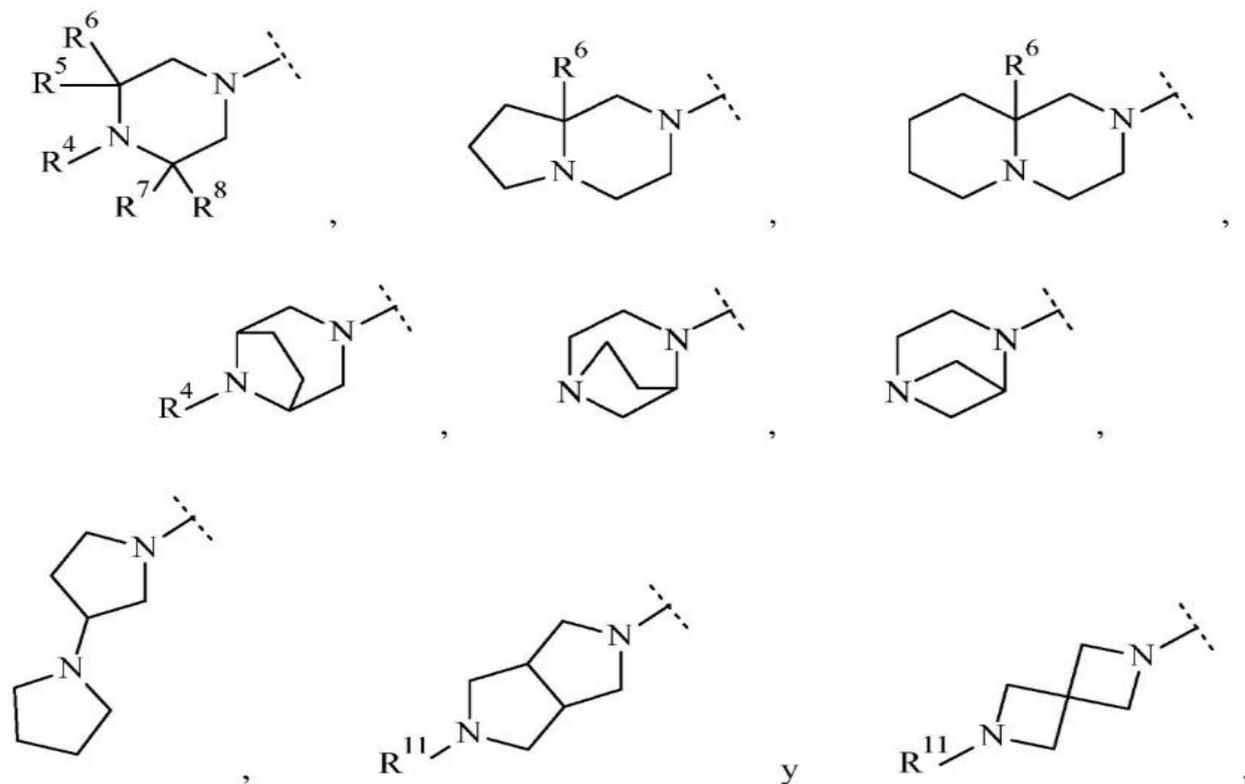
- 5 Se ha descubierto que se mejora la penetración cerebral cuando al menos uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ no es hidrógeno.
- En un modo de realización particular de la invención al menos uno de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ es distinto de hidrógeno.
- 10 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que X es N.
- Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que n es 1.
- 15 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ es hidrógeno, metilo o $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$, más en particular hidrógeno.
- Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ es hidrógeno, metilo o etilo, más en particular metilo.
- 20 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ es hidrógeno o metilo, más en particular hidrógeno.
- Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ es hidrógeno o metilo.
- 25 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ es hidrógeno.
- Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que m es 0.
- 30 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ y R⁵ conjuntamente forman propileno.
- 35 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ y R⁶ conjuntamente forman etileno;
- Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ y R¹⁰ conjuntamente forman butileno.
- 40 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que A se selecciona del grupo de:



en la que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R¹³ son como se define en el presente documento y en la que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇.

5

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que A se selecciona del grupo de:



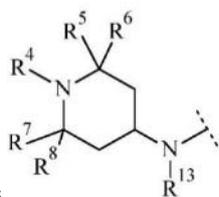
en la que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se define en el presente documento y en la que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇.

5 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que A se selecciona del grupo de piperacínilo, diacepanilo, pirrolidinilo y hexahidropirrolo[1,2-a]piracínilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R¹⁴ como se define en el presente documento.

10 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que A se selecciona del grupo de piperacín-1-ilo, 1,4-diacepan-1-ilo, pirrolidin-1-il y hexahidropirrolo[1,2-a]piracín-2(1H)-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de R¹⁴ como se define en el presente documento.

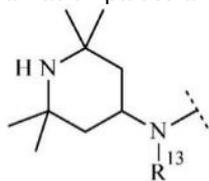
15 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que A es NR¹²R¹³, en la que R¹² y R¹³ son como se describe en el presente documento.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I),



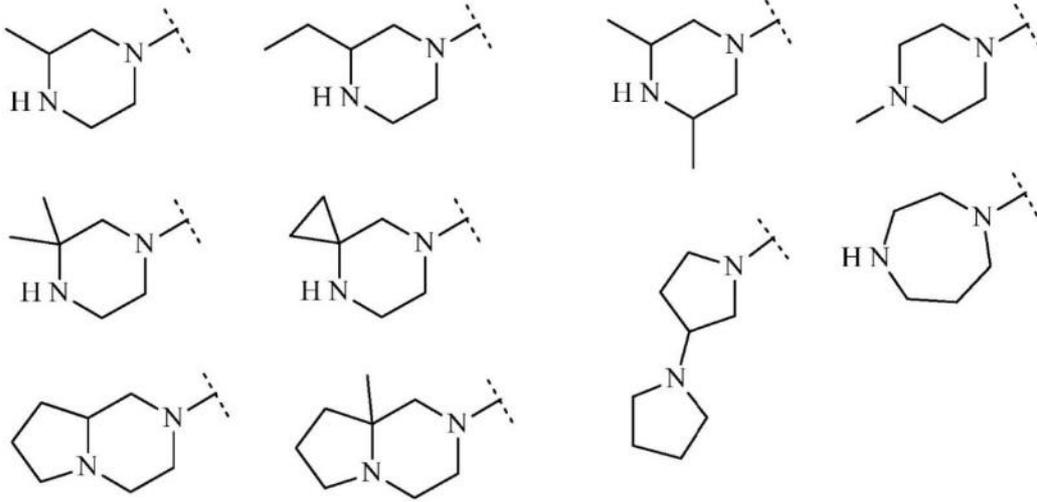
20 en la que A es $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, en la que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R¹³ son como se describe en el presente documento.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I),



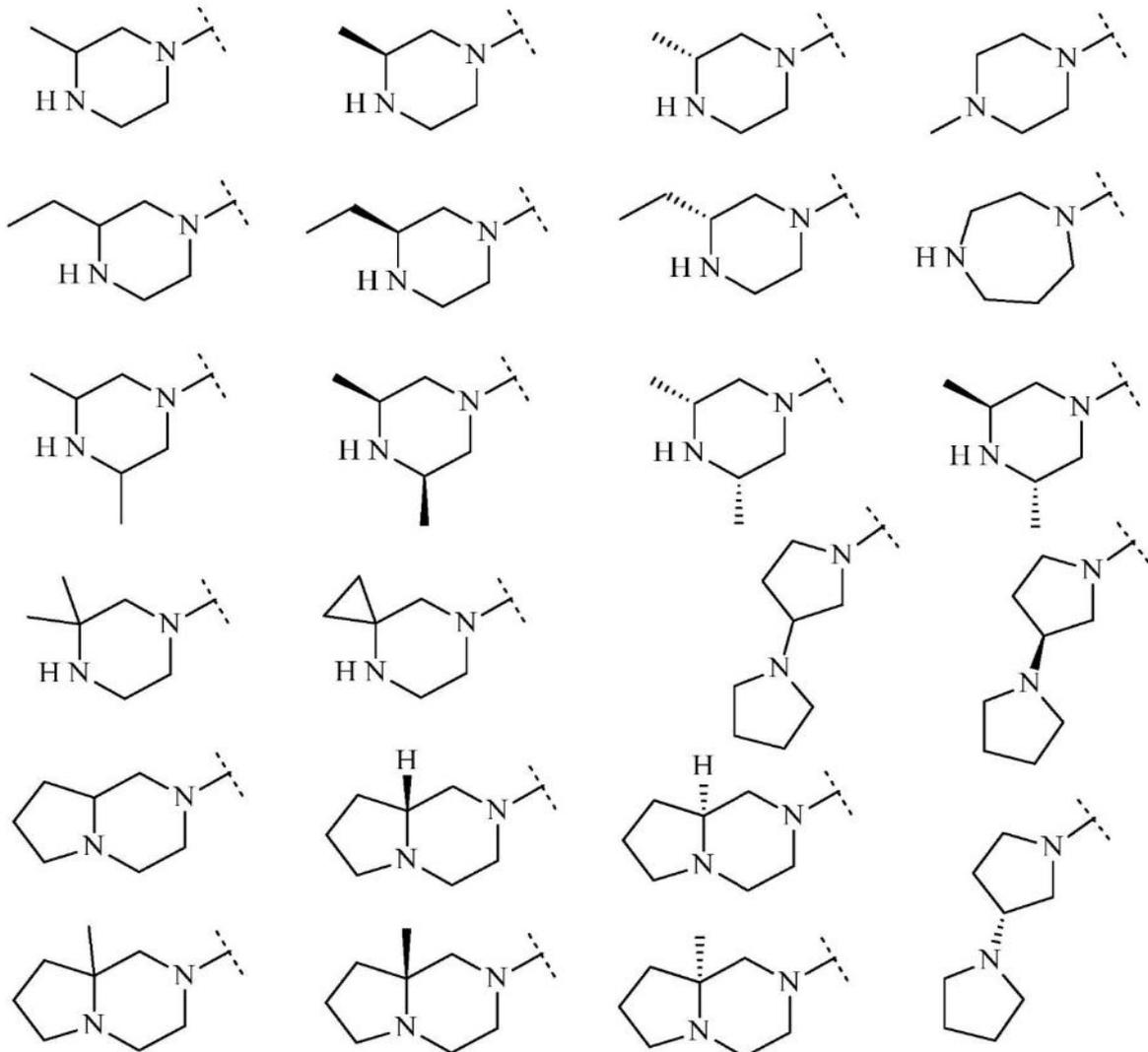
en la que A es $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, en la que R¹³ es hidrógeno o metilo.

25 Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que A se selecciona del grupo de:

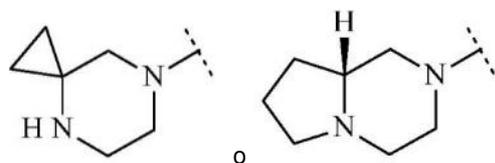


Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que A se selecciona del grupo de:

5



Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ es metilo, R² es hidrógeno o metilo, R³ es hidrógeno, y A es



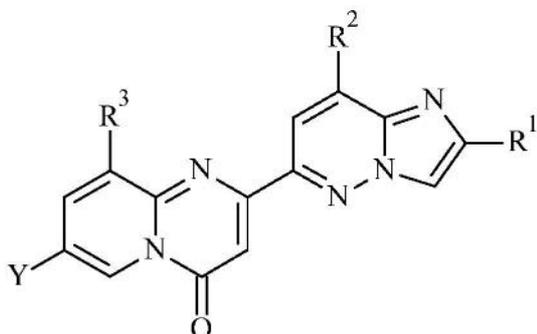
5 Los compuestos particulares de fórmula (I) de la presente invención son los seleccionados del grupo que consiste en:

- 2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-(4-metilpiperacin-1-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 10 7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 15 7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-[(8aS)-8a-metil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 20 7-[(8aR)-8a-metil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 30 7-(1,4-diacepán-1-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 35 2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-(1,4-diacepán-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 40 7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-[(8aS)-8a-metil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 45 7-[(8aR)-8a-metil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-pirrolidin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 55 2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-pirrolidin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-(3,3-dimetilpiperacin-1-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 60 7-(3,3-dimetilpiperacin-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

- 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 5 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-(3,3-dimetilpiperacin-1-il)-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 10 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-pirrolidin-1-ilpirrolidin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 15 2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-pirrolidin-1-ilpirrolidin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 7-[(3S,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 20 9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 25 7-(3,3-dimetilpiperacin-1-il)-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 7-[(3S,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 30 7-[(3R)-3-etilpiperacin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 Los compuestos particulares de fórmula (I) de la presente invención son los seleccionados del grupo que consiste en:
- 7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 40 7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 45 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 50 7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 55 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 60 7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 65 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (VI) son adecuados como intermedios en la fabricación de compuestos de fórmula (I).

Otro modo de realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula (VI)



(VI)

5

en la que R¹, R² y R³ son como se describe en el presente documento;

Y es halógeno o trifluorometanosulfonato;

10

y sales de los mismos.

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (VI), en la que Y es flúor, cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonato, en particular flúor.

15

Los compuestos particulares de fórmula (VI) de la presente invención son los seleccionados del grupo que consiste en:

7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

20

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

7-fluoro-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

25

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

y sales de los mismos.

Procedimientos de fabricación

30

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se define anteriormente se pueden preparar siguiendo procedimientos estándar conocidos en la técnica.

Como se ilustra en el esquema 1, la amino-piridina disponible comercialmente de fórmula (II) se puede hacer reaccionar con un éster malónico para proporcionar el intermedio de fórmula (III), en la que Y y R³ son como se describe en el presente documento y R es alquilo C₁₋₂, en particular metilo. El compuesto de fórmula (III) se trata a continuación con un reactivo de cloración (tal como POCl₃ y similares) para proporcionar un compuesto de fórmula (IV). El compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar a continuación en una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un compuesto de fórmula (V), en la que R¹ y R² son como se describe en el presente documento y Z es B(OH)₂ o un éster de ácido alquil C₁₋₇-borónico tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo, en presencia de un catalizador (tal como dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno)paladio(II) (Pd(dppf)Cl₂) y similares) y una base (tal como K₂CO₃ y similares) en un disolvente adecuado (tal como DMF y similares), para proporcionar el compuesto de fórmula (VI). Finalmente, el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto M-A en:

40

45

a) una reacción de sustitución nucleófila aromática (en particular si Y es flúor) calentando a una temperatura de 80 °C a 200 °C; o bien

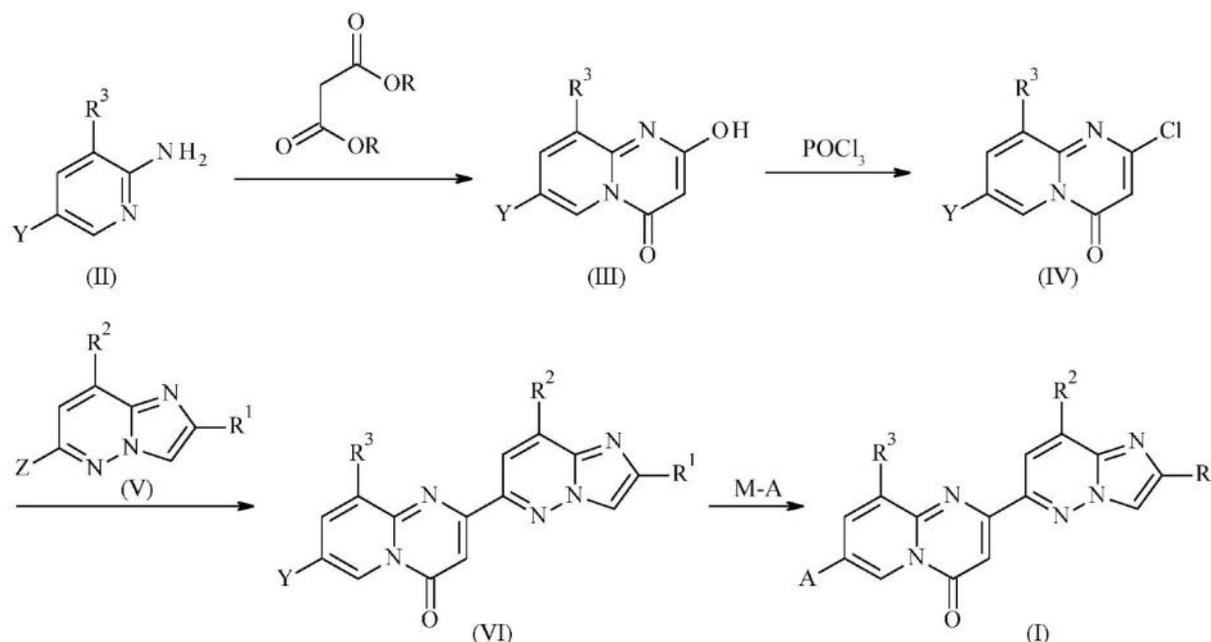
b) una reacción de aminación Buchwald-Hartwig en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄) o

50

bis(dibencilidenacetona)paladio (Pd(dba)₂) calentando a una temperatura de 20 °C a 100 °C;

en un disolvente (por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF)) para dar

un compuesto de fórmula (I), en la que A es como se define en el presente documento, M es hidrógeno, sodio o potasio, en particular hidrógeno, y en la que M está enlazado a A por medio de un átomo de nitrógeno de A.



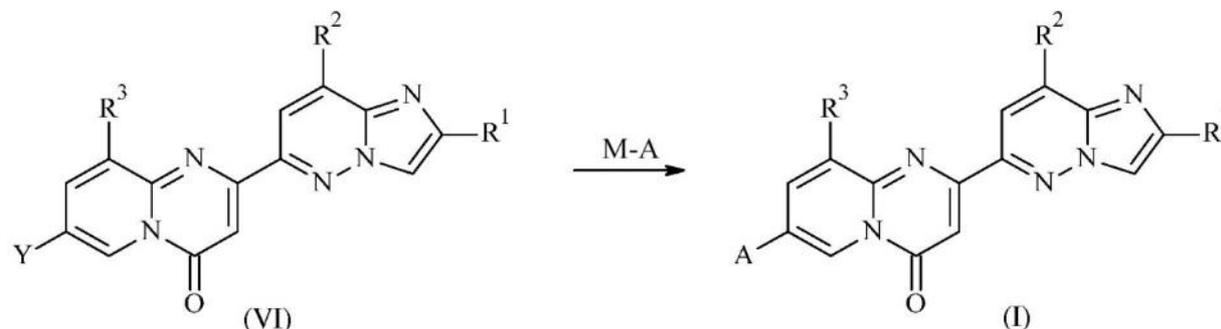
5

Esquema 1.

En uno modo de realización, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se define anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto M-A en:

- a) una reacción de sustitución nucleófila aromática (en particular si Y es flúor) calentando a una temperatura de 80 °C a 200 °C; o bien
 - b) una reacción de aminación Buchwald-Hartwig en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfino)paladio (Pd(PPh₃)₄) o bis(dibencilidenacetona)paladio (Pd(dba)₂) calentando a una temperatura de 20 °C a 100 °C;
- en un disolvente (por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF)), en la que A, Y, R¹, R² y R³ son como se define en el presente documento, M es hidrógeno, sodio o potasio, en particular hidrógeno, y en la que M está enlazado a A por medio de un átomo de nitrógeno de A.

25



30

Un modo de realización particular de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se define anteriormente, que comprende una reacción de sustitución nucleófila aromática entre un compuesto de fórmula (VI) como se describe anteriormente con un compuesto de fórmula M-A calentando en un disolvente, en la que A, R¹, R², R³ e Y son como se define anteriormente, M es hidrógeno, sodio o potasio, y en la que M está enlazado a A por medio de un átomo de nitrógeno de A.

Un modo de realización particular de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de

fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se define anteriormente, en el que la reacción de sustitución nucleófila aromática se realiza a una temperatura de 80 °C a 200 °C.

5 Un modo de realización particular de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se define anteriormente, en el que el disolvente de la reacción de sustitución nucleófila aromática se selecciona de dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP) y dimetilformamida (DMF).

10 Un modo de realización particular de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se define anteriormente, en la que M es hidrógeno.

15 En particular, los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en los ejemplos en el presente documento.

Composiciones farmacéuticas

20 Otro modo de realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que comprenden los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable terapéuticamente inertes, así como procedimientos de uso de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos.

25 Las composiciones se formulan, dosifican y administran de manera consecuente con la buena práctica médica. Los factores que se deben tener en consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la pauta de administración y otros factores conocidos por los médicos.

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desean para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intrarterial, intraperitoneal o subcutánea.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden comprender componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento, antioxidantes y otros agentes activos. También pueden comprender todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

40 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica y se describen en detalle, por ejemplo, en *Ansel H.C. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia;* *Gennaro A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia;* y *Rowe R.C., Handbook of Pharmaceutical Excipients (2005) Pharmaceutical Press, Chicago*. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes tecnológicos, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

45 La dosificación a la que se pueden administrar los compuestos de la invención puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 a 1000 mg por persona de un compuesto de fórmula general (I), aunque el límite superior anterior también se puede exceder cuando sea necesario.

50 Un ejemplo de una forma farmacéutica oral adecuada es un comprimido que comprende de aproximadamente 100 mg a 500 mg del compuesto de la invención compuesto con de aproximadamente 30 a 90 mg de lactosa anhidra, de aproximadamente 5 a 40 mg de croscarmelosa de sodio, de aproximadamente 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y de aproximadamente 1 a 10 mg de estearato de magnesio. En primer lugar, se mezclan conjuntamente los ingredientes en polvo y, a continuación, se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y comprimir en una forma de comprimido usando un equipo convencional.

65

Un ejemplo de una formulación en aerosol se puede preparar disolviendo el compuesto, por ejemplo de 10 a 100 mg, de la invención en una solución tampón adecuada, por ejemplo, un tampón fosfato, añadiendo un tonificador, por ejemplo, una sal tal como cloruro de sodio, si se desea. La solución se puede filtrar, por ejemplo, usando un filtro de 0,2 µm, para retirar impurezas y contaminantes.

5

Usos

Como se describió anteriormente, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas y se ha descubierto que potencian la inclusión del exón 7 de SMN1 y/o SMN2 en el ARNm transcrito del gen SMN1 y/o SMN2, incrementando de este modo la expresión de proteína SMN en un sujeto humano que necesita los mismos.

10

Los compuestos de la presente invención se pueden usar, solos o bien en combinación con otros fármacos, para el tratamiento o prevención de enfermedades provocadas por una mutación o delección inactivadora en el gen SMN1 y/o asociadas con la pérdida o defecto de la función del gen SMN1. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, atrofia muscular espinal (AME).

15

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o prevención de enfermedades provocadas por una mutación o delección inactivadora en el gen SMN1 y/o asociadas con la pérdida o defecto de la función del gen SMN1, en particular para el tratamiento o prevención de AME.

25

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente para su uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial para su uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento o prevención de enfermedades provocadas por una mutación o delección inactivadora en el gen SMN1 y/o asociadas con la pérdida o defecto de la función del gen SMN1, en particular para el tratamiento o prevención de atrofia muscular espinal (AME).

30

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades provocadas por una mutación o delección inactivadora en el gen SMN1 y/o asociadas con la pérdida o defecto de la función del gen SMN1, en particular para su uso en el tratamiento o prevención de atrofia muscular espinal (AME).

35

En un modo de realización particular, la solicitud divulga un procedimiento para el tratamiento o prevención de enfermedades provocadas por una mutación o delección inactivadora en el gen SMN1 y/o asociadas con la pérdida o defecto de la función del gen SMN1, en particular para el tratamiento o prevención de atrofia muscular espinal (AME), procedimiento que comprende administrar compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente a un sujeto.

40

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente para el tratamiento o prevención de enfermedades provocadas por una mutación o delección inactivadora en el gen SMN1 y/o asociadas con la pérdida o defecto de la función del gen SMN1, en particular para el tratamiento o prevención de atrofia muscular espinal (AME).

45

Un modo de realización particular de la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de enfermedades provocadas por una mutación o delección inactivadora en el gen SMN1 y/o asociadas con la pérdida o defecto de la función del gen SMN1, en particular para el tratamiento o prevención de atrofia muscular espinal (AME). Dichos medicamentos comprenden compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables como se define anteriormente.

50

Ejemplos

La invención se entenderá más completamente por referencia a los siguientes ejemplos.

60

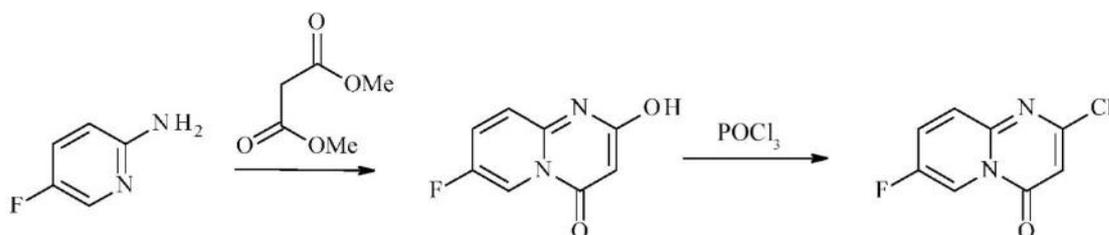
Abreviaturas usadas

ACN: acetonitrilo; CH₂Cl₂: diclorometano (DCM); DIPEA: diisopropiletilamina; DMA: dimetilacetamida; TEA: trietilamina; t.a.: temperatura ambiente; B₂(pin)₂: bis(pinacolato)diboro; Pd(dppf)Cl₂: (dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II); PPTS: p-toluensulfonato de piridinio.

65

Intermedio 1**7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

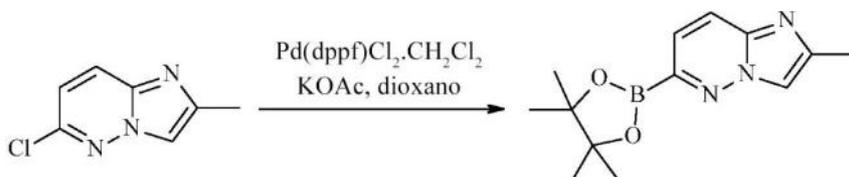
5

a) 2-cloro-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

10 Se calentó una mezcla de 2-amino-5-fluoropiridina (11,20 g, 0,10 mol) y malonato de dimetilo (57,0 ml, 0,50 mol) a 230 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró el precipitado y se lavó con ACN (3x) para dar 7-fluoro-2-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido oscuro (14 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z 181,3 $[M+H]^+$.

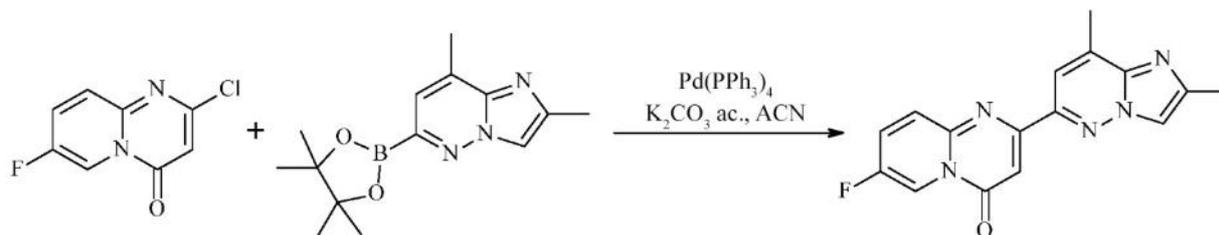
15 Se calentó una mezcla oscura de 7-fluoro-2-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona bruta (14 g, ~77 mmol) en POCl₃ (50 ml) y DIPEA (13,3 ml, 77 mmol) a 110 °C durante 15 horas. Se retiró el disolvente y el residuo oscuro se trató con agua helada, se lavó con agua (3x) y se secó para dar un sólido marrón. Se cromatógrafió el sólido marrón bruto (MeOH al 5 % en CH₂Cl₂) para dar 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido amarillo (9,84 g, 50 %, 2 etapas), EM m/z 199,2 $[M+H]^+$.

20

b) 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-b]piridacina

25 Se desgasificó una mezcla de 6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridacina (900 mg, 5,37 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,36 g, 5,37 mmol, 1,0 eq), KOAc (1,05 g, 10,7 mmol) y Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (393 mg, 0,54 mmol) en dioxano (50 ml) y se calentó en N₂ a 95 °C. Después de 15 horas, se diluyó la mezcla con EtOAc, se filtró a través de celite y se concentró a vacío para dar 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-b]piridacina que se usó directamente en la siguiente etapa.

30

c) 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

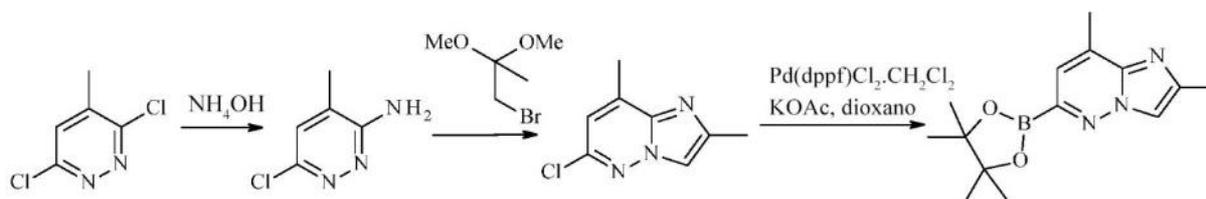
35 A una solución de 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (750 mg, 3,78 mmol) en ACN (36 ml) se le añadió 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-b]piridacina (1,17 g, 4,53 mmol, eq: 1,2), Pd(PPh₃)₄ (218 mg, 0,189 mmol, 0,05 eq) y una solución acuosa de K₂CO₃ (3,78 ml, 7,55 mmol, 2,0 eq). Se desgasificó la mezcla y se calentó en argón a 105 °C durante la noche. Se enfrió la reacción hasta t.a., y se filtró. Se lavó el precipitado con Et₂O y a continuación agua, se secó a vacío para dar 250 mg (22 %) de 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido marrón claro. EM m/z 296,1 $[M+H]^+$.

40

Intermedio 2**2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

45

a) 2,8-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-b]piridacina

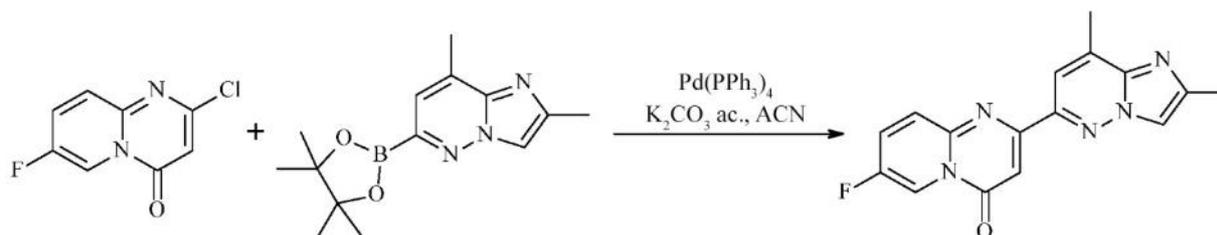


5 En un matraz sellado, se suspendió 3,6-dicloro-4-metilpiridacina (27 g, 161 mmol) en amoníaco acuoso (25 %, 300 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 48 horas (se transfirió a solución después de 1 hora). Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió la reacción en CH₂Cl₂, y se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío, para dar 22,4 g de 6-cloro-4-metil-piridacin-3-amina y 6-cloro-5-metil-piridacin-3-amina como una mezcla de regioisómeros que se usaron directamente en la siguiente etapa.

10 Se suspendió la mezcla de regioisómeros 6-cloro-4-metil-piridacin-3-amina y 6-cloro-5-metil-piridacin-3-amina (22,4 g) en 2-propanol (300 ml). Se añadieron 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (36,0 g, 26,6 ml, 193 mmol, 1,2 eq) y PPTS (2,96 g, 11,6 mmol, 0,0725 eq), y se calentó la solución resultante a 105 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a vacío y se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃. Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se concentró a vacío y se cromatografió el sólido marrón claro bruto (EtOAc / heptano 1/2 -1/1) para dar por separado 6,1 g de 6-cloro-2,8-dimetil-imidazo[1,2-b]piridacina EM *m/z* 182,1 [M+H]⁺ (21 %) como un sólido blanco y 5,9 g de 6-cloro-2,7-dimetil-imidazo[1,2-b]piridacina EM *m/z* 182,1 [M+H]⁺ (20 %) como un sólido blanco.

20 Se desgasificó una mezcla de 6-cloro-2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacina (0,9 g, 4,96 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,26 g, 4,96 mmol, 1,0 eq), KOAc (0,97 g, 9,91 mmol) y Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (363 mg, 0,49 mmol) en dioxano (50 ml) y se calentó en N₂ a 110 °C. Después de 15 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de celite y se concentró a vacío para dar 2,8-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-b]piridacina que se usó directamente en la siguiente etapa.

25 b) 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

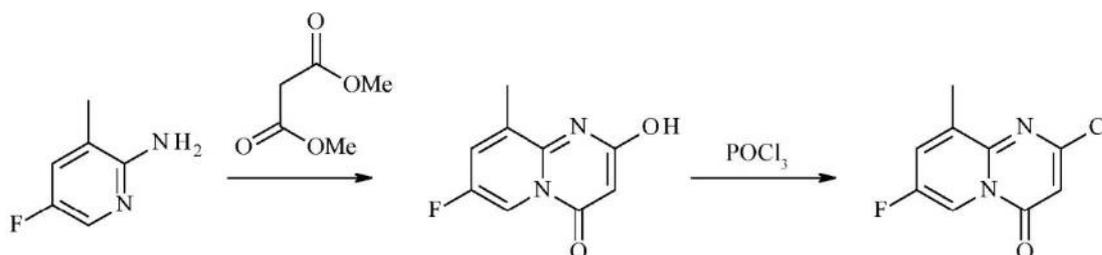


30 A una solución de 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (750 mg, 3,78 mmol, descrita en el presente documento anteriormente) en ACN (36 ml) se le añadió 2,8-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-b]piridacina (1,24 g, 4,53 mmol, 1,2 eq), Pd(PPh₃)₄ (218 mg, 0,189 mmol, 0,05 eq) y una solución acuosa de K₂CO₃ (3,78 ml, 7,55 mmol, 2,0 eq). Se desgasificó la mezcla y se calentó en argón a 100 °C durante 6 horas. Se enfrió la reacción hasta t.a., y se filtró. Se lavó el precipitado con Et₂O y a continuación agua, se secó a vacío para dar 700 mg (60 %) de 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido marrón claro. EM *m/z* 310,1 [M+H]⁺.

35 **Intermedio 3**

7-fluoro-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

40 a) 2-cloro-7-fluoro-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



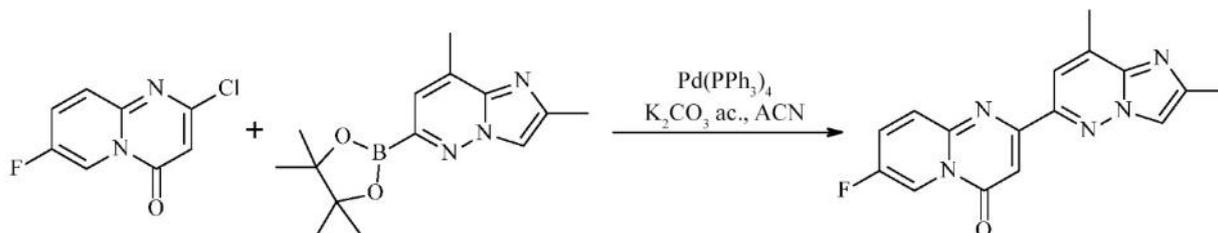
Se calentó una mezcla de 5-fluoro-3-metilpiridin-2-amina (3,3 g, 26,2 mmol) y malonato de dimetilo (15,0 ml, 0,13 mol,

5,0 eq) a 210 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró el precipitado y se lavó con ACN (3x) para dar 7-fluoro-2-hidroxi-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido oscuro (2,3 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z 195,1 [M+H]⁺.

5 Se calentó una mezcla de 7-fluoro-2-hidroxi-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona bruta (2,3 g, 11,8 mmol) en POCl₃ (7,7 ml, 82,9 mmol) y DIEA (2,07 ml, 11,8 mmol) a 110 °C durante 15 horas. Se retiró el disolvente y se trató el residuo con agua helada, se lavó con agua (3x) y se secó para dar un sólido marrón. Se cromatografió el sólido marrón bruto (MeOH al 5 % en CH₂Cl₂) para dar 2-cloro-7-fluoro-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido amarillo (1,77 g, 70 % en 2 etapas), EM m/z 213,1 [M+H]⁺.

10

b) 7-fluoro-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

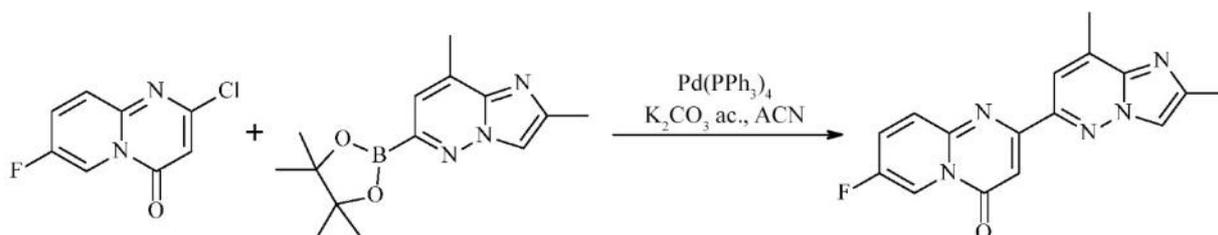


15 A una solución de 2-cloro-7-fluoro-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (2,2 g, 10,3 mmol) en ACN (80 ml) se le añadió 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-b]piridacina (3,22 g, 12,4 mmol, 1,2 eq, descrita en el presente documento anteriormente), Pd(PPh₃)₄ (1,20 g, 1,03 mmol, 0,1 eq) y una solución acuosa de K₂CO₃ (10,3 ml, 20,7 mmol, 2,0 eq). Se desgasificó la mezcla y se calentó en argón a 100 °C durante 6 horas. Se enfrió la reacción hasta t.a., y se filtró. Se lavó el precipitado con Et₂O y a continuación agua, se secó a vacío para dar 1,80 g (56 %) de 7-fluoro-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido marrón claro. EM m/z 310,1 [M+H]⁺.

20

Intermedio 4

25 **2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



30 A una solución de 2-cloro-7-fluoro-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,98 g, 4,61 mmol, descrita en el presente documento anteriormente) en ACN (50 ml) se le añadió 2,8-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-b]piridacina (1,51 g, 5,53 mmol, 1,2 eq, descrita en el presente documento anteriormente), Pd(PPh₃)₄ (0,32 g, 0,277 mmol, 0,06 eq) y una solución acuosa de K₂CO₃ (4,61 ml, 9,22 mmol, 2,0 eq). Se desgasificó la mezcla y se calentó en argón a 100 °C durante 6 horas. Se enfrió la reacción hasta t.a., y se filtró. Se lavó el precipitado con Et₂O y agua, a continuación se secó a vacío para dar 0,89 g (60 %) de 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como un sólido marrón claro. EM m/z 324,4 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 1

40 **2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-(4-metilpiperacina-1-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 35 mg, 0,119 mmol) y 1-metilpiperacina (47,5 mg, 0,474 mmol, 4 eq) en DMSO (1 ml) a 120 °C durante

la noche. CL-EM mostró conversión total. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95/5$ a $9/1$) para proporcionar el producto del título (25 mg, 56 %) como un sólido amarillo claro. EM m/z 376,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$,

5 Ejemplo 2

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



10

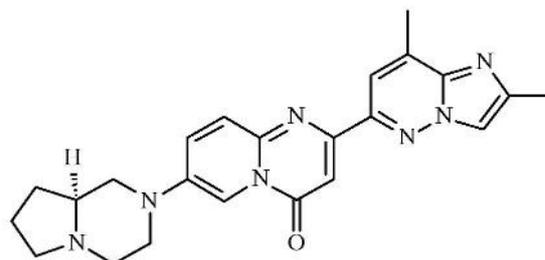
En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 125 mg, 0,426 mmol) y (R)-octahidropirrolo-[1,2-a]piracina (160 mg, 1,27 mmol, 3 eq) en DMSO (5 ml) a $125\text{ }^\circ\text{C}$ durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH_2Cl_2 y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 . Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=98/2$ a $95/5$) para proporcionar el producto del título (65 mg, 38 %) como un sólido amarillo claro. EM m/z 402,5 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

15

20 Ejemplo 3

20

7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



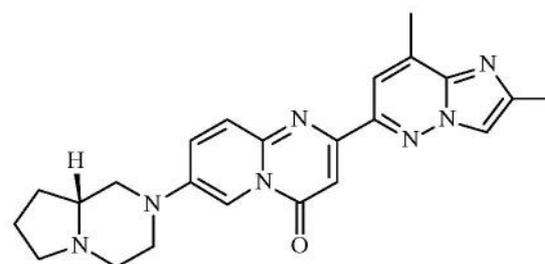
25

En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 2**; 200 mg, 0,647 mmol) y (S)-octahidropirrolo-[1,2-a]piracina (286 mg, 2,26 mmol, 3,5 eq) en DMSO (5 ml) a $125\text{ }^\circ\text{C}$ durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH_2Cl_2 y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 . Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=98/2$ a $95/5$) para proporcionar el producto del título (115 mg, 43 %) como un sólido amarillo claro. EM m/z 416,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

30

Ejemplo 4

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

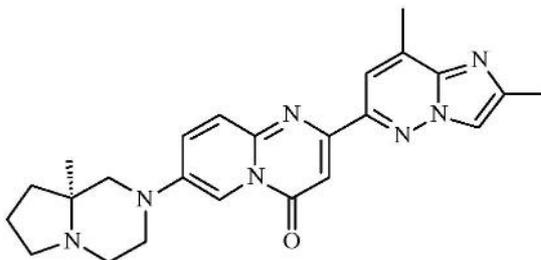


40 En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

(intermedio 2; 200 mg, 0,647 mmol), DIPEA (0,113 ml, 0,67 mmol, 1 eq) y (R)-octahidropirrolo-[1,2-a]piracina (245 mg, 1,95 mmol, 3,0 eq) en DMSO (2,5 ml) a 125 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=98/2 a 95/5) para proporcionar el producto del título (132 mg, 49 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 416,3 [M+H⁺].

Ejemplo 5

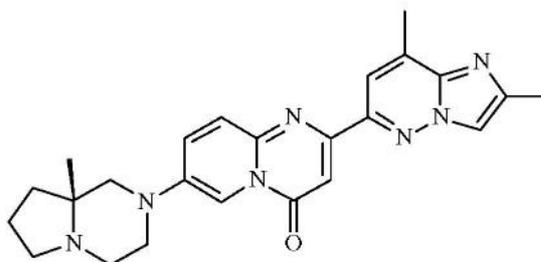
10 **7-[(8aS)-8a-metil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



15 En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (intermedio 2; 90 mg, 0,291 mmol), DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol, 1 eq) y (S)-8a-metiloctahidropirrolo[1,2-a]piracina (81 mg, 0,58 mmol, 2,0 eq) en DMSO (2,5 ml) a 125 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (55 mg, 44 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 430,3 [M+H⁺].

Ejemplo 6

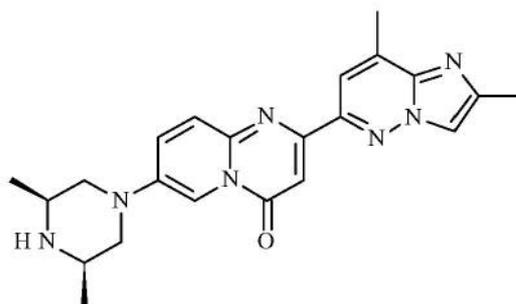
25 **7-[(8aR)-8a-metil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



30 En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (intermedio 2; 90 mg, 0,291 mmol), DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol, 1 eq) y (R)-8a-metiloctahidropirrolo[1,2-a]piracina (81 mg, 0,58 mmol, 2,0 eq) en DMSO (2,5 ml) a 125 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (50 mg, 40 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 430,4 [M+H⁺].

Ejemplo 7

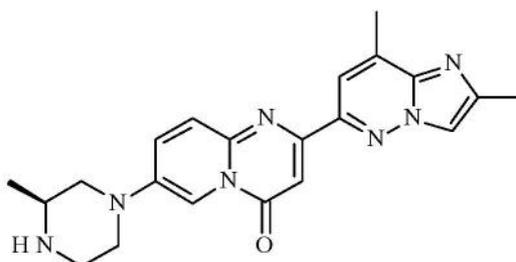
40 **2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacina-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



5 En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 2**; 50 mg, 0,162 mmol), y cis-2,6-dimetilpiperacina (74 mg, 0,647 mmol, 4,0 eq) en DMSO (1,5 ml) a 110 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (32 mg, 49 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 404,4 [M+H⁺].

10 Ejemplo 8

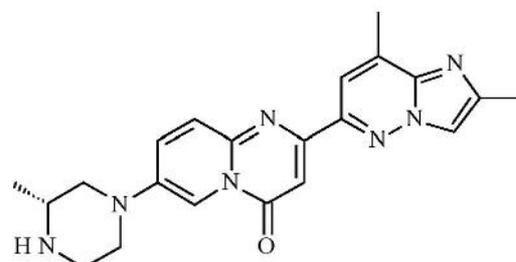
2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperacina-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



15 En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 2**; 33 mg, 0,107 mmol), y (S)-2-metilpiperacina (43 mg, 0,427 mmol, 4,0 eq) en DMSO (2 ml) a 120 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (18 mg, 43 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 390,3 [M+H⁺].

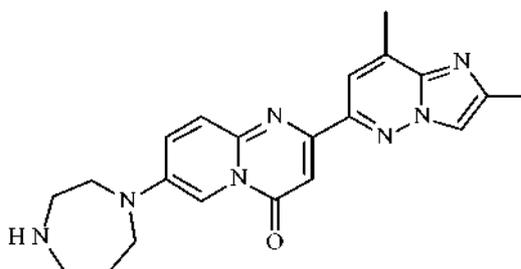
20 Ejemplo 9

25 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperacina-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



30 En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 2**; 85 mg, 0,275 mmol), y (R)-2-metilpiperacina (110 mg, 1,10 mmol, 4,0 eq) en DMSO (5 ml) a 120 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (35 mg, 33 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 390,3 [M+H⁺].

35

Ejemplo 10**7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

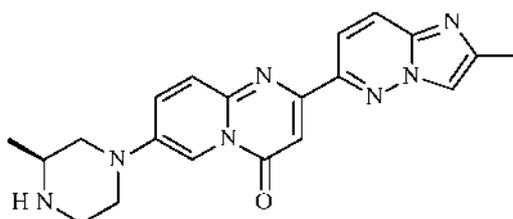
5

En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 2**; 33 mg, 0,107 mmol), y 1,4-diazepano (32 mg, 0,320 mmol, 3,0 eq) en DMSO (2 ml) a 120 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (20 mg, 48 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 390,3 [M+H⁺].

10

Ejemplo 11

15

2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperacina-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

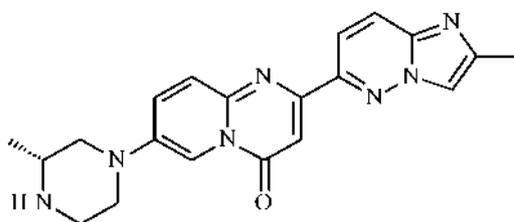
En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 50 mg, 0,169 mmol), y (S)-2-metilpiperacina (68 mg, 0,677 mmol, 4,0 eq) en DMSO (2 ml) a 110 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (40 mg, 63 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 376,2 [M+H⁺].

20

25

Ejemplo 12

30

2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperacina-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

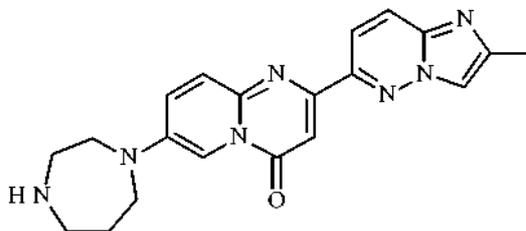
En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 50 mg, 0,169 mmol), y (R)-2-metilpiperacina (68 mg, 0,677 mmol, 4,0 eq) en DMSO (2 ml) a 110 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (48 mg, 75 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 376,3 [M+H⁺].

35

Ejemplo 13

40

7-(1,4-diazeptan-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

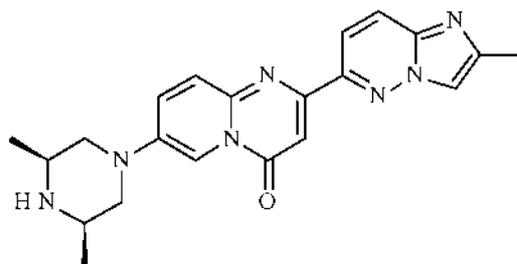


5 En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 50 mg, 0,169 mmol), y 1,4-diazeptano (68 mg, 0,677 mmol, 4,0 eq) en DMSO (2 ml) a 110 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (41 mg, 65 %)

10 como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 376,2 [M+H⁺].

Ejemplo 14

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacina-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

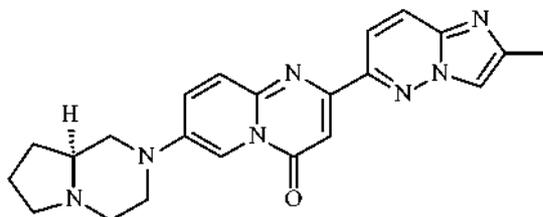


15 En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 50 mg, 0,169 mmol), y *cis*-2,6-dimetilpiperacina (77 mg, 0,677 mmol, 4,0 eq) en DMSO (2 ml) a 110 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (41 mg, 62 %)

20 como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 390,3 [M+H⁺].

Ejemplo 15

7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracina-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

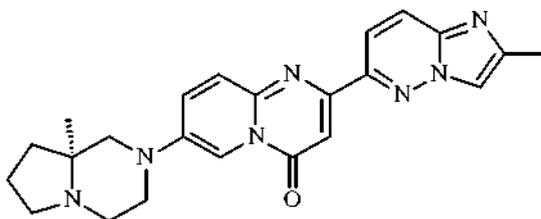


25 En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 50 mg, 0,169 mmol), y (S)-octahidropirrolo[1,2-a]piracina (85 mg, 0,677 mmol, 4,0 eq) en DMSO (2 ml) a 125 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (36 mg, 53 %)

30 como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 402,3 [M+H⁺].

Ejemplo 16

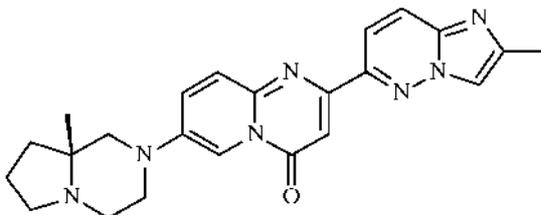
7-[(8aS)-8a-metil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirrolo[1,2-a]piracina-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 50 mg, 0,169 mmol) y (S)-8a-metiloctahidropirrolo[1,2-a]piracina (95 mg, 0,677 mmol, 4,0 eq) en DMSO (2 ml) a 125 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (45 mg, 64 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 416,3 [M+H⁺].

Ejemplo 17

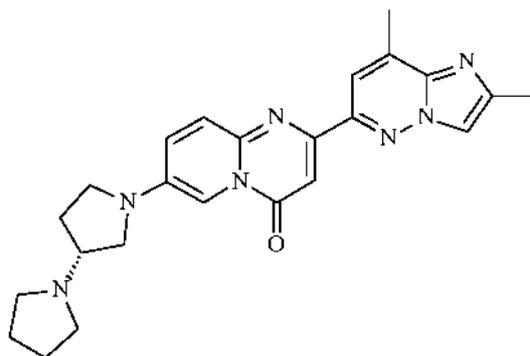
7-[(8aR)-8a-metil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 100 mg, 0,339 mmol) y (R)-8a-metiloctahidropirrolo[1,2-a]piracina (190 mg, 1,35 mmol, 4,0 eq) en DMSO (4 ml) a 125 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (45 mg, 64 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 416,3 [M+H⁺].

Ejemplo 18

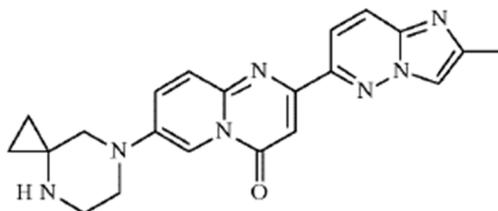
2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-pirrolidin-1-ilpirrolidin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



En un reactor de microondas, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 2**; 45 mg, 0,145 mmol), diclorhidrato de (R)-1,3'-bipirrolidina (62 mg, 0,291 mmol, 2,0 eq) y DIPEA (0,20 ml, 1,16 mmol, 8 eq) en NMP (3 ml) a 220 °C durante 1 hora. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=98/2 a 90/10) para proporcionar el producto del título (25 mg, 40 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 430,3 [M+H⁺].

Ejemplo 19

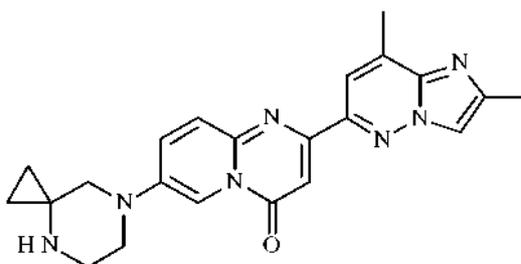
7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



5 En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 50 mg, 0,169 mmol), DIPEA (0,24 ml, 1,35 mmol, 8 eq) y diclorhidrato de 4,7-diazaespiro[2.5]octano (62,7 mg, 0,339 mmol, 2,0 eq) en DMSO (2 ml) a 125 °C durante 2 días. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (22 mg, 33 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 388,3 [M+H⁺].

Ejemplo 20

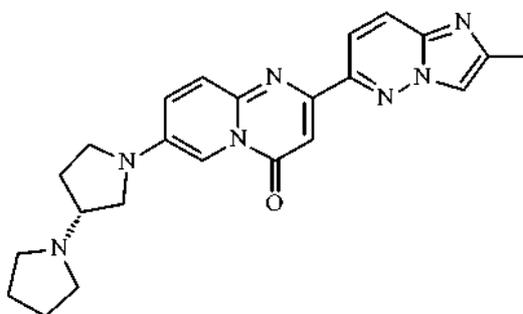
7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



20 En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 2**; 50 mg, 0,162 mmol), DIPEA (0,22 ml, 1,29 mmol, 4 eq) y diclorhidrato de 4,7-diazaespiro[2.5]octano (32 mg, 0,320 mmol, 3,0 eq) en DMSO (2 ml) a 130 °C durante 48 horas. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=98/2 a 95/5) para proporcionar el producto del título (12 mg, 18 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 402,3 [M+H⁺].

Ejemplo 21

2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-pirrolidin-1-ilpirrolidin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

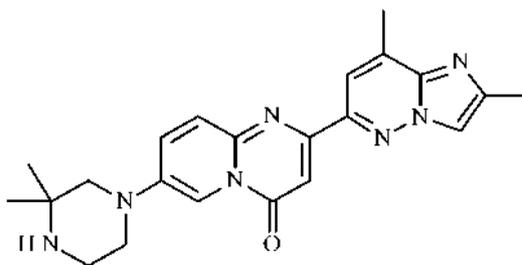


35 En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 40 mg, 0,135 mmol), DIPEA (0,19 ml, 1,08 mmol, 8 eq) y diclorhidrato de (R)-1,3'-bipirrolidina (58 mg, 0,271 mmol, 2,0 eq) en DMSO (4 ml) y se calentó a 220 °C durante 40 minutos en un microondas. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=98/2 a 90/10) para proporcionar el producto del título (30 mg, 53 %) como un sólido amarillo

claro. EM m/z 416,3 [M+H⁺].

Ejemplo 22

5 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-(3,3-dimetilpiperacín-1-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

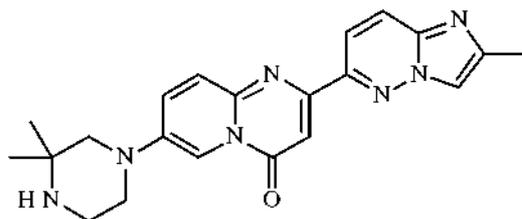


10 En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 2**; 40 mg, 0,129 mmol) y 2,2-dimetilpiperacina (59 mg, 0,517 mmol, 4,0 eq) en DMSO (1,6 ml) a 130 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 9/1) para proporcionar el producto del título (29 mg, 55 %) como un sólido amarillo claro. EM m/z 404,3 [M+H⁺].

15

Ejemplo 23

7-(3,3-dimetilpiperacín-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



20

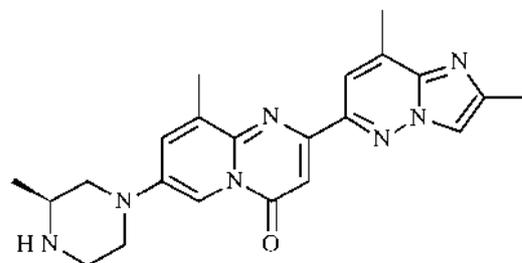
25 En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 40 mg, 0,135 mmol) y 2,2-dimetilpiperacina (62 mg, 0,542 mmol, 4,0 eq) en DMSO (2 ml) a 130 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (26 mg, 49 %) como un sólido amarillo claro. EM m/z 390,3 [M+H⁺].

25

Ejemplo 24

30

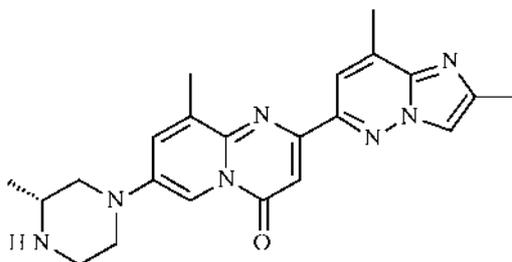
2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperacín-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



35

40 En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 4**; 50 mg, 0,155 mmol) y (S)-2-metilpiperacina (62 mg, 0,619 mmol, 4,0 eq) en DMSO (2 ml) a 125 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (45 mg, 72 %) como un sólido amarillo claro. EM m/z 404,3 [M+H⁺].

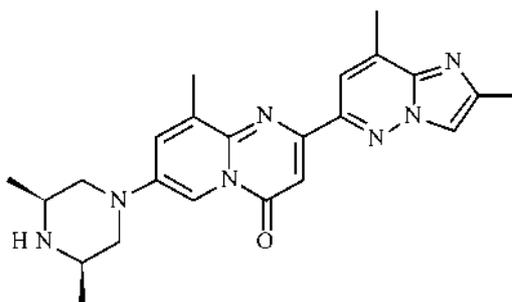
40

Ejemplo 25**2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperacina-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

5

En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 4**; 50 mg, 0,155 mmol) y (R)-2-metilpiperacina (62 mg, 0,619 mmol, 4,0 eq) en DMSO (2 ml) a 125 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (40 mg, 70 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 404,3 [M+H⁺].

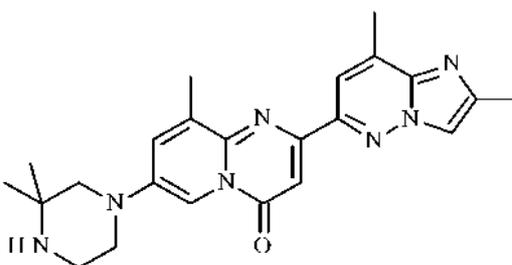
10

Ejemplo 26**2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacina-1-il]-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

20

En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 4**; 50 mg, 0,155 mmol) y *cis*-2,6-dimetilpiperacina (70 mg, 0,619 mmol, 4,0 eq) en DMSO (2 ml) a 125 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (26 mg, 40 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 418,3 [M+H⁺].

25

Ejemplo 27**2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-(3,3-dimetilpiperacina-1-il)-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

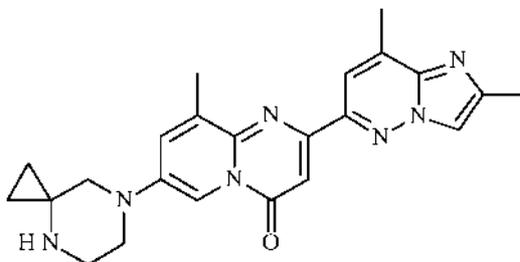
35

En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 4**; 50 mg, 0,155 mmol) y 2,2-dimetilpiperacina (35 mg, 0,309 mmol, 2,0 eq) en DMSO (2 ml) a 125 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (36

mg, 56 %) como un sólido amarillo claro. EM m/z 418,3 [M+H⁺].

Ejemplo 28

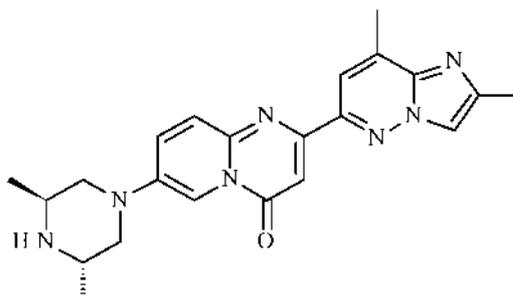
5 **7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



10 En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 4**; 50 mg, 0,155 mmol), DIPEA (0,21 ml, 1,24 mmol, 8 eq) y diclorhidrato de 4,7-diazaespiro[2.5]octano (57 mg, 0,309 mmol, 2,0 eq) en DMSO (2 ml) a 125 °C durante 2 días. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (17 mg, 26 %) como un sólido amarillo claro. EM m/z 416,3 [M+H⁺].

Ejemplo 29

20 **2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S,5S)-3,5-dimetilpiperacina-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**



25 En un tubo sellado, se agitaron 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-fluoro-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 2**; 50 mg, 0,162 mmol), TEA (0,18 ml, 1,29 mmol, 8 eq) y diclorhidrato de (2S,6S)-2,6-dimetilpiperacina (90 mg, 0,485 mmol, 3,0 eq) en DMSO (2 ml) a 140 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 9/1) para proporcionar el producto del título (20 mg, 30 %) como un sólido amarillo claro. EM m/z 404,3 [M+H⁺].

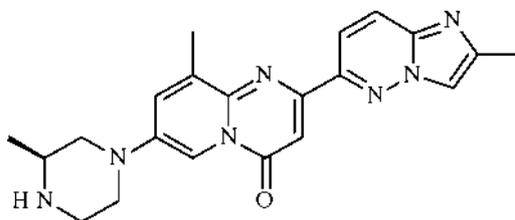
Ejemplo 30

35 **2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-pirrolidin-1-ilpirrolidin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona**

claro. EM m/z 390,3 [M+H⁺].

Ejemplo 33

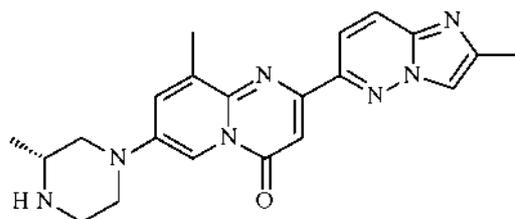
5 9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperacina-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



10 En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 3**; 250 mg, 0,808 mmol), y (S)-2-metilpiperacina (405 mg, 4,04 mmol, 5,0 eq) en DMSO (6 ml) y se calentó a 130 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 85/15) para proporcionar el producto del título (135 mg, 43 %) como un sólido amarillo claro. EM m/z 390,3 [M+H⁺].

Ejemplo 34

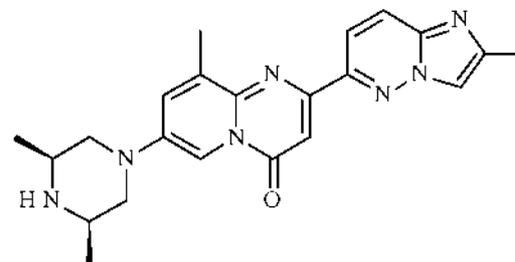
9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperacina-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



20 En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 3**; 250 mg, 0,808 mmol), y (R)-2-metilpiperacina (405 mg, 4,04 mmol, 5,0 eq) en DMSO (6 ml) y se calentó a 130 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 85/15) para proporcionar el producto del título (100 mg, 32 %) como un sólido amarillo claro. EM m/z 390,3 [M+H⁺].

Ejemplo 35

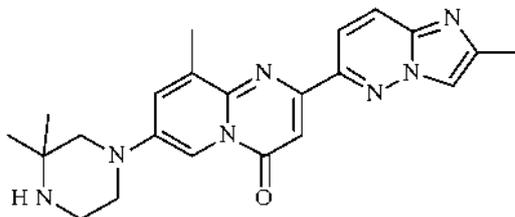
7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacina-1-il]-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



35 En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 3**; 250 mg, 0,808 mmol), y (2S,6R)-2,6-dimetilpiperacina (461 mg, 4,04 mmol, 5,0 eq) en DMSO (6 ml) y se calentó a 130 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 85/15) para proporcionar el producto del título (101 mg, 31 %) como un sólido amarillo claro. EM m/z 404,3 [M+H⁺].

Ejemplo 36

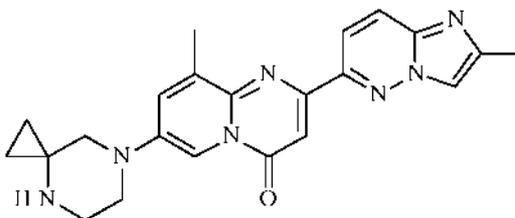
7-(3,3-dimetilpiperacín-1-il)-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacín-6-il)pirido[1,2-a]pirimidín-4-ona



5 En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacín-6-il)pirido[1,2-a]pirimidín-4-ona (**intermedio 3**; 250 mg, 0,808 mmol), y 2,2-dimetilpiperacina (461 mg, 4,04 mmol, 5,0 eq) en DMSO (6 ml) y se calentó a 130 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 85/15) para proporcionar el producto del título (120 mg, 36 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 404,3 [M+H⁺].

Ejemplo 37

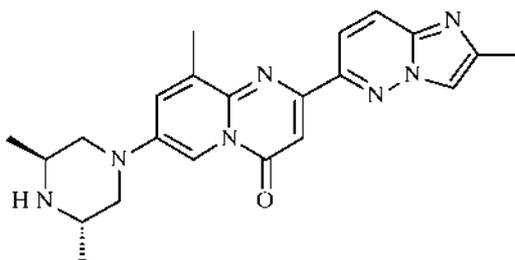
7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacín-6-il)pirido[1,2-a]pirimidín-4-ona



20 En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacín-6-il)pirido[1,2-a]pirimidín-4-ona (**intermedio 3**; 125 mg, 0,404 mmol), K₂CO₃ (223 mg, 1,62 mmol, 4 eq) y diclorhidrato de 4,7-diazaespiro[2.5]octano (112 mg, 0,606 mmol, 1,5 eq) en DMA (2 ml) y se calentó a 130 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (75 mg, 46 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 402,2 [M+H⁺].

Ejemplo 38

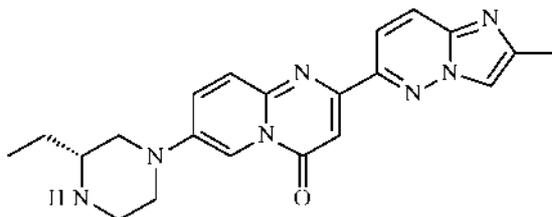
7-[(3S,5S)-3,5-dimetilpiperacín-1-il]-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacín-6-il)pirido[1,2-a]pirimidín-4-ona



30 En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacín-6-il)pirido[1,2-a]pirimidín-4-ona (**intermedio 3**; 125 mg, 0,404 mmol), K₂CO₃ (223 mg, 1,62 mmol, 4 eq) y diclorhidrato de (2S,6S)-2,6-dimetilpiperacina (113 mg, 0,606 mmol, 1,5 eq) en DMA (2 ml) y se calentó a 130 °C durante la noche. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se tomó el residuo en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 90/10) para proporcionar el producto del título (50 mg, 31 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 404,3 [M+H⁺].

Ejemplo 39

7-[(3R)-3-etilpiperacín-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacín-6-il)pirido[1,2-a]pirimidín-4-ona



En un tubo sellado, se agitaron 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (**intermedio 1**; 200 mg, 0,677 mmol), K₂CO₃ (374 mg, 2,71 mmol, 4 eq) y diclorhidrato de (R)-2-etilpiperacina (238 mg, 0,606 mmol, 1,5 eq) en DMA (3 ml) a 100 °C durante 4 días. Se retiró el disolvente a alto vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=95/5 a 8/2) para proporcionar el producto del título (168 mg, 64 %) como un sólido amarillo claro. EM *m/z* 390,2 [M+H⁺].

Ensayos biológicos

Para describir con más detalle y ayudar a comprender la presente descripción, se ofrecen los siguientes ejemplos biológicos no limitantes para ilustrar más completamente el alcance de la descripción y no se deben interpretar como limitantes específicos del alcance de la misma. Dichas variaciones de la presente descripción que se pueden conocer ahora o desarrollarse más tarde, que estarían dentro del ámbito de un experto en la técnica a establecer, se considera que están dentro del alcance de la presente descripción y como se reivindican a continuación en el presente documento. Estos ejemplos ilustran las pruebas de determinados compuestos descritos en el presente documento *in vitro* y/o *in vivo* y demuestran la utilidad de los compuestos para tratar la AME potenciando la inclusión del exón 7 de SMN2 en ARNm transcrito del gen SMN2. Los compuestos de fórmula (I) potencian la inclusión del exón 7 de SMN2 en el ARNm transcrito del gen SMN2 e incrementan los niveles de proteína SMN producida a partir del gen SMN2, y por tanto se pueden usar para tratar la AME en un sujeto humano que necesite los mismos. Estos ejemplos ilustran además las pruebas de determinados compuestos descritos en el presente documento *in vitro* y/o *in vivo* y demuestran la utilidad de los compuestos para potenciar la inclusión del exón 7 de SMN1 en el ARNm transcrito a partir del gen SMN1. En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) también potencian la inclusión del exón 7 de SMN1 en ARNm transcrito del gen SMN1 e incrementan los niveles de proteína SMN producida a partir del gen SMN1.

Ensayo 1

Ensayo RT-qPCR de empalme de ARNm del minigén SMN2 en células cultivadas

Se usa el ensayo basado en PCR cuantitativa de transcripción inversa (RT-qPCR) para cuantificar el nivel del ARNm del minigén SMN2 de longitud completa (denominado en el presente documento por el término "FL SMN2mini") que contiene el exón 7 SMN2 en una línea celular HEK293H transfectada de forma estable con dicho minigén y tratada con un compuesto de prueba. Los materiales usados y las fuentes respectivas se enumeran a continuación en la tabla 1.

Material	Fuente
Células HEK293H	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) catálogo n.º 11631-017
Tampón de lisis Cells-To-Ct	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) parte n.º 4399002
DMEM	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) catálogo n.º 11960-044
Placas de fondo plano de 96 pocillos	Becton Dickinson catálogo n.º 353072
Mezcla enzimática para RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) parte n.º 4388520
Tampón RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) parte n.º 4388519
kit AgPath-ID One-Step RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) parte n.º 4387391
Termociclador	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) 7900HT

Tabla 1. Materiales y sus fuentes respectivas usadas en el ensayo de RT-qPCR de empalme de ARNm del minigén SMN2 en células cultivadas.

Se preparó la construcción del minigén SMN2-A como se describe en la solicitud de patente internacional WO2009/151546A1, de página 145 párrafo [00400] a página 147 párrafo [00412] (incl. figura 1 y figura 3 en la misma).

Se siembran células HEK293H transfectadas de manera estable con la construcción de minigén SMN2-A (10.000 células/pocillo) en 200 µl de medio de cultivo celular (DMEM más FBS al 10 %, con 200 µg/ml de higromicina) en

placas de fondo plano de 96 pocillos y de inmediato se remueve la placa para garantizar la dispersión apropiada de células y la formación de una monocapa uniforme de células. Se permite que las células se adhieran durante 6 horas. Se diluyen en serie 3,16 veces los compuestos de prueba en DMSO al 100 % para generar una curva de concentración de 7 puntos. Se añade una solución del compuesto de prueba (1 µl, 200x en DMSO) a cada pocillo que contiene células y se incuba la placa durante 24 horas en una incubadora de cultivo celular (37 °C, CO₂ al 5 %, 100 % de humedad relativa). Se preparan 2 duplicados para cada concentración de compuesto de prueba. A continuación, se lisan las células en el tampón de lisis Cells-To-Ct y se almacena el lisado a -80 °C.

Se cuantifican el minigén SMN2-A de longitud completa y el ARNm de GAPDH usando los cebadores y sondas a los que se hace referencia en la tabla 2. El cebador directo de SMN A (SEQ ID NO. 1) se hibrida a una secuencia de nucleótidos en el exón 7 (de nucleótido 22 a nucleótido 40), el cebador inverso de SMN A (SEQ ID NO. 2) se hibrida a una secuencia de nucleótidos en la secuencia de codificación de la luciferasa de luciérnaga, la sonda SMN A (SEQ ID NO.3) se hibrida a una secuencia de nucleótidos en el exón 7 (de nucleótido 50 a nucleótido 54) y exón 8 (de nucleótido 1 a nucleótido 21). La combinación de estos tres oligonucleótidos detecta solo los minigenes SMN1 o SMN2 (RT-qPCR) y no detectará los genes SMN1 o SMN2 endógenos.

Cebadores/sondas	Secuencias	Fuente
Cebador directo de SMN A	SEQ ID NO. 1: GAAGGAAGGTGCTCACATT	PTC ¹
Cebador inverso de SMN A	SEQ ID NO. 2: TCTTTATGTTTTTGGCGTCTTC	PTC ¹
Sonda SMN directa A	SEQ ID NO. 3: 6FAM- AAGGAGAAATGCTGGCAT AGAGCAGC-TAMRA	PTC ¹
Sonda hGAPDH directa	SEQ ID NO. 4: VIC-CGCCTGGTCACCAGGGCTGCT- TAMRA	LTI ²
Cebador directo de hGAPDH	SEQ ID NO. 5: CAACGGATTTGGTCGTATTGG	LTI ²
Cebador inverso de hGAPDH	SEQ ID NO. 6: TGATGGCAACAATATCCACTTTACC	LTI ²

Tabla 2. ¹ Cebadores y sondas diseñados por PTC Therapeutics, Inc.; ² Disponible comercialmente de Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen).

Los cebadores directo e inverso de SMN se usan a concentraciones finales de 0,4 µM. La sonda SMN se usa a una concentración final de 0,15 µM. Los cebadores GAPDH se usan a concentraciones finales de 0,2 µM y la sonda a 0,15 µM.

Se prepara la mezcla minigén SMN2-GAPDH (15 µl de volumen total) combinando 7,5 µl de 2x tampón RT-PCR, 0,4 µl de 25x mezcla enzimática para RT-PCR, 0,75 µl de 20x mezcla cebador-sonda de GAPDH, 4,0075 µl de agua, 2 µl de lisado celular diluido 10 veces, 0,06 µl de cebador directo de SMN 100 µM, 0,06 µl de cebador inverso de SMN 100 µM y 0.225 µl de sonda de SMN 100 µM.

Se lleva a cabo la PCR a las siguientes temperaturas durante el tiempo indicado: etapa 1: 48 °C (15 min); etapa 2: 95 °C (10 min); etapa 3: 95 °C (15 s); etapa 4: 60 °C (1 min); a continuación se repiten las etapas 3 y 4 para un total de 40 ciclos.

Cada mezcla de reacción contiene tanto el minigén SMN2-A como conjuntos cebadores/sonda de GAPDH (diseño múltiple), permitiendo la medición simultánea de los niveles de dos transcritos.

El incremento en la abundancia del ARNm de FL SMN2mini en relación con el de las células tratadas con control de vehículo se determina a partir de datos de PCR en tiempo real usando un procedimiento $\Delta\Delta Ct$ modificado (como se describe en *Livak y Schmittgen, Methods, 2001, 25:402-8*). La eficacia E de amplificación se calcula a partir de la pendiente de la curva de amplificación para FL SMN2mini y GAPDH individualmente. La abundancia de ARNm de FL SMN2mini y GAPDH se calcula a continuación como $(1 + E)^{-Ct}$, donde Ct es el valor umbral para cada amplicón. La abundancia de ARNm de FL SMN2mini se normaliza a la abundancia de ARNm de GAPDH. La abundancia de ARNm de FL SMN2mini normalizada a partir de muestras tratadas con compuesto de prueba se divide a continuación entre la abundancia de ARNm de FL SMN2mini normalizada de células tratadas con vehículo para determinar el nivel de ARNm de FL SMN2mini relativo al control del vehículo.

La tabla 3 proporciona concentraciones CE_{1,5x} para la producción de ARNm del minigén SMN2 de longitud completa que se obtuvo a partir de los datos de concentración de 7 puntos generados de acuerdo con el procedimiento anterior para compuestos particulares de la presente invención.

Los compuestos particulares de la presente invención presentan una concentración CE_{1,5x} para la producción de ARNm del minigén SMN2 de longitud completa $\leq 1 \mu M$.

Los compuestos más particulares de la presente invención presentan una concentración CE_{1,5x} para la producción de

ARNm del minigén SMN2 de longitud completa $\leq 0,1 \mu\text{M}$.

Los compuestos lo más particulares de la presente invención presentan una concentración $\text{CE}_{1,5x}$ para la producción de ARNm del minigén SMN2 de longitud completa $\leq 0,02 \mu\text{M}$.

5

Ejemplo	$\text{CE}_{1,5x}$ de minigén (nM)	Ejemplo	$\text{CE}_{1,5x}$ de minigén (nM)	Ejemplo	$\text{CE}_{1,5x}$ de minigén (nM)
1	3,5	14	4,1	27	39,9
2	3,8	15	4	28	5
3	3,2	16	1,1	29	0,3
4	1,8	17	6,4	30	3
5	0,6	18	3,6	31	6,7
6	2,8	19	10,2	32	1,6
7	3,7	20	4,3	33	0,5
8	0,3	21	9,6	34	0,9
9	0,1	22	0,9	35	4,7
10	6,4	23	3,4	36	5
11	1,4	24	0,4	37	4,4
12	1,2	25	0,5	38	0,3
13	5	26	327	39	0,9

Tabla 3. Concentraciones $\text{CE}_{1,5x}$ para la producción de ARNm del minigén SMN2 de longitud completa.

Ensayo 2

10

Ensayo de proteína SMN en células cultivadas

El ensayo HTRF (fluorescencia de resolución temporal homogénea) SMN se usa para cuantificar el nivel de proteína SMN en células fibroblastos de pacientes con AME tratadas con compuestos de prueba. Los materiales usados y las fuentes respectivas se enumeran a continuación en la tabla 4.

15

Material	Fuente
Células humanas AME tipo 1	GM03813 (Coriell Institute)
Cóctel inhibidor de proteasa	Roche Applied Science catálogo n.º 11836145001
Anti-SMN d2	Blue cap Cisbio catálogo n.º 63IDC002-SMN
Anti-SMN con criptato	Red cap Cisbio catálogo n.º 63IDC002-SMN
Tampón de reconstitución de SMN	Cisbio catálogo n.º 63IDC002-SMN-Buffer
DMEM	Life Technologies (anteriormente Invitrogen) catálogo n.º 11960-044
Tampón de lisis RIPA	Tris-HCl 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, solución Thermo Scientific NP-40 Surfact-Amps Detergent Solution al 1 % (Fisher Scientific, Pittsburgh/PA), desoxicolato de sodio al 1 %
Tampón diluyente	Tris-HCl 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM
Lector de placas EnVision	Perkin Elmer modelo n.º 2103

Tabla 4. Materiales y sus fuentes respectivas usados en el ensayo de proteína SMN en células cultivadas.

20

Se descongelan las células y se cultivan en DMEM-FBS al 10 % durante 72 horas. Se tripsinizan las células, se cuentan y se resuspenden hasta una concentración de 25.000 células/ml en DMEM-FBS al 10 %. Se plaquean las suspensiones celulares a 5.000 células por pocillo en una placa de microvaloración de 96 pocillos y se incuban durante de 3 a 5 horas. Se diluyen en serie 3,16 veces los compuestos de prueba en DMSO al 100 % para generar una curva de concentración de 7 puntos. Se transfiere 1 μl de solución de compuesto de prueba a pocillos que contienen células y se incuban las células durante 48 horas en una incubadora de cultivo celular (37 °C, CO_2 al 5 %, 100 % de humedad relativa). Se preparan muestras por triplicado para cada concentración de compuesto de prueba. Después de 48 horas, se retira el sobrenadante de los pocillos y se añaden 25 μl del tampón de lisis RIPA, que contiene inhibidores de

25

proteasa, a los pocillos y se incuba con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden 25 µl del diluyente y a continuación se transfieren 35 µl del lisado resultante a una placa de 384 pocillos, donde cada pocillo contiene 5 µl de la solución de anticuerpo (dilución 1:100 de anti-SMN d2 y anti-SMN con criptato en tampón de reconstitución de SMN). Se centrifuga la placa durante 1 minuto para llevar la solución al fondo de los pocillos, a continuación se incuba durante la noche a temperatura ambiente. Se mide la fluorescencia para cada pocillo de la placa a 665 nm y 620 nm en un lector de placas EnVision Multilabel (Perkin-Elmer).

Se calcula la señal de fluorescencia normalizada para cada pocillo de muestra, blanco y control de vehículo, dividiendo la señal a 665 nm entre la señal a 620 nm. La normalización de la señal explica la posible extinción de fluorescencia debido al efecto de matriz del lisado. Se calcula el valor de ΔF (una medida de la abundancia de proteína SMN como valor porcentual) para cada pocillo de muestra restando la fluorescencia promedio normalizada para los pocillos de control de blanco de la fluorescencia normalizada para cada pocillo de muestra, dividiendo a continuación esta diferencia entre la fluorescencia promedio normalizada para los pozos de control de blanco y multiplicando el valor resultante por 100. El valor de ΔF para cada pocillo de muestra representa la abundancia de proteína SMN de las muestras tratadas con compuesto de prueba. El valor de ΔF para cada pocillo de muestra se divide entre el valor de ΔF para los pocillos de control de vehículo para calcular el incremento de veces en la abundancia de proteína SMN con respecto al control de vehículo. La tabla 5 proporciona concentraciones CE_{1,5x} para la expresión de proteína SMN que se obtuvo a partir de los datos de concentración de 7 puntos generados de acuerdo con el procedimiento anterior para compuestos particulares de la presente invención.

Los compuestos particulares de la presente invención presentan una concentración CE_{1,5x} para la expresión de proteína SMN ≤ 1 µM.

Los compuestos más particulares de la presente invención presentan una concentración de CE_{1,5x} para la expresión de proteína SMN ≤ 100 nM.

Los compuestos más particulares de la presente invención presentan una concentración de CE_{1,5x} para la expresión de proteína SMN ≤ 30 nM.

La tabla 6 proporciona el incremento en veces máximo de la proteína SMN que se obtuvo a partir de los datos de concentración de 7 puntos generados de acuerdo con el procedimiento anterior para compuestos particulares de la presente invención

Los compuestos particulares de la presente invención presentan un incremento en veces máximo > 1,5.

Los compuestos más particulares de la presente invención presentan un incremento en veces máximo > 1,7.

Los compuestos más particulares de la presente invención presentan un incremento en veces máximo > 1,8.

Ejemplo	CE _{1,5x} de proteína SMN (nM)	Ejemplo	CE _{1,5x} de proteína SMN (nM)	Ejemplo	CE _{1,5x} de proteína SMN (nM)
1	10,8	14	17,6	27	126,5
2	19,8	15	21,2	28	49,7
3	25,6	16	3	29	2,1
4	15,7	17	20,2	30	13,6
5	4,1	18	25	31	27,7
6	11	19	29,8	32	4
7	15,5	20	37	33	4
8	5,9	21	68,7	34	4,4
9	2,5	22	13,8	35	19,5
10	22,8	23	23,9	36	34,4
11	7	24	4,7	37	45
12	7,5	25	11,9	38	3,1
13	3	26	1230	39	15,8

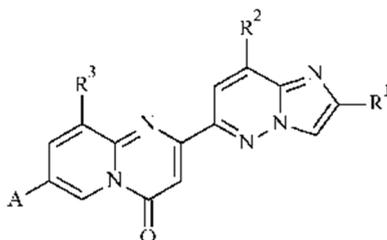
Tabla 5. Concentraciones CE_{1,5x} para la expresión de proteína SMN.

Ejemplo	incremento en veces máx.	Ejemplo	incremento en veces máx.	Ejemplo	incremento en veces máx.
1	1,84	14	1,86	27	1,57
2	1,76	15	1,94	28	1,72
3	1,81	16	1,83	29	1,81
4	1,76	17	1,98	30	1,84
5	1,71	18	1,75	31	1,65
6	1,84	19	1,83	32	1,88
7	1,76	20	1,72	33	1,82
8	1,85	21	1,54	34	1,89
9	1,92	22	1,69	35	1,79
10	1,95	23	1,63	36	1,77
11	1,9	24	1,77	37	1,87
12	1,77	25	1,79	38	1,85
13	1,91	26	1,52	39	1,81

Tabla 6. Incremento en veces máximo de proteína SMN.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R² es hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

A es N-heterocicloalquilo o NR¹²R¹³, en el que N-heterocicloalquilo comprende 1 o 2 átomos de anillo de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R¹⁴;

R¹² es heterocicloalquilo que comprende 1 átomo de anillo de nitrógeno, en el que heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R¹⁴;

R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

R¹⁴ está independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, amino, amino-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo o dos R¹⁴ conjuntamente forman alquileno C₁₋₇;

con la condición de que si A es N-heterocicloalquilo que comprende solo 1 átomo de anillo de nitrógeno, entonces al menos un sustituyente R¹⁴ es amino o amino-alquilo C₁₋₇;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R² es hidrógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈;

A es N-heterocicloalquilo que comprende 1 o 2 átomos de anillo de nitrógeno, en la que N-heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de R¹⁴;

R¹⁴ está independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₇, amino, amino-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo o dos R¹⁴ conjuntamente forman alquileno C₁₋₇;

con la condición de que si A es N-heterocicloalquilo que comprende solo 1 átomo de anillo de nitrógeno, entonces al menos un sustituyente R¹⁴ es amino o amino-alquilo C₁₋₇;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ es alquilo C₁₋₇.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es metilo.

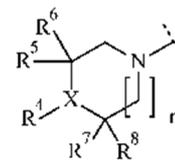
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es hidrógeno o metilo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ es hidrógeno o metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹⁴ está independientemente seleccionado de alquilo C₁₋₇ y heterocicloalquilo o dos R¹⁴ conjuntamente forman alquileno C₁₋₇.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹⁴ está independientemente seleccionado de metilo, etilo y pirrolidinilo o dos R¹⁴ conjuntamente forman etileno.



10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que A es que

X es N o CH;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁹ y R¹⁰ están independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₈;

n es 0, 1 o 2;

m es 0, 1, 2 o 3;

o R⁴ y R⁵ conjuntamente forman alquileno C₁₋₇;

o R⁴ y R⁷ conjuntamente forman alquileno C₁₋₇;

o R⁵ y R⁶ conjuntamente forman alquileno C₂₋₇;

o R⁵ y R⁷ conjuntamente forman alquileno C₁₋₇;

o R⁵ y R⁹ conjuntamente forman alquileno C₁₋₇;

o R⁷ y R⁸ conjuntamente forman alquileno C₂₋₇;

o R⁷ y R⁹ conjuntamente forman alquileno C₁₋₇;

o R⁹ y R¹⁰ conjuntamente forman alquileno C₂₋₇;

con la condición de que si X es CH entonces R⁴ es $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$; y

con la condición de que si X es N y R⁴ es $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ entonces m es 2 o 3.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que X es N.

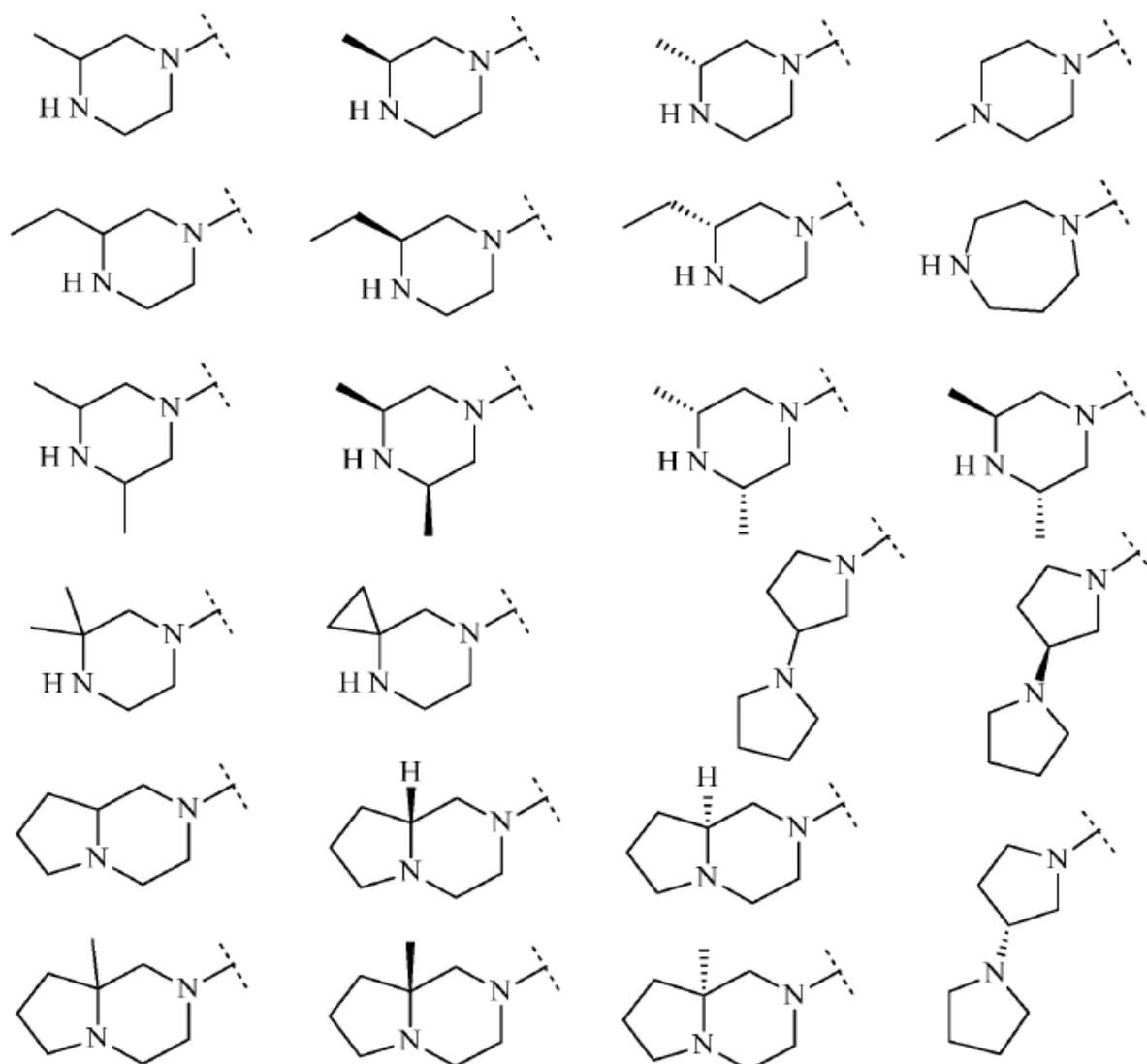
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en el que n es 1.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que R⁴ es hidrógeno.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que R⁷ es hidrógeno o metilo.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que R⁸ es hidrógeno.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en el que R⁵ y R⁶ conjuntamente forman etileno.



22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, seleccionado del grupo que consiste en:

5

2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-(4-metilpiperacin-1-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

10

7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

15

7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

7-[(8aS)-8a-metil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

20

7-[(8aR)-8a-metil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

25

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

- 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 5 7-(1,4-diacepán-1-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 10 7-(1,4-diacepán-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirroló[1,2-a]piracín-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 15 7-[(8aS)-8a-metil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirroló[1,2-a]piracín-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 20 7-[(8aR)-8a-metil-1,3,4,6,7,8-hexahidropirroló[1,2-a]piracín-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-pirrolidin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 25 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octán-7-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octán-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-pirrolidin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 30 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-(3,3-dimetilpiperacin-1-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,3-dimetilpiperacin-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 35 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 40 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-(3,3-dimetilpiperacin-1-il)-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octán-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 45 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-pirrolidin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-pirrolidin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 50 7-[(3S,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 55 9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-(3,3-dimetilpiperacin-1-il)-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 60 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octán-7-il)-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-[(3S,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 65 7-[(3R)-3-etilpiperacin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

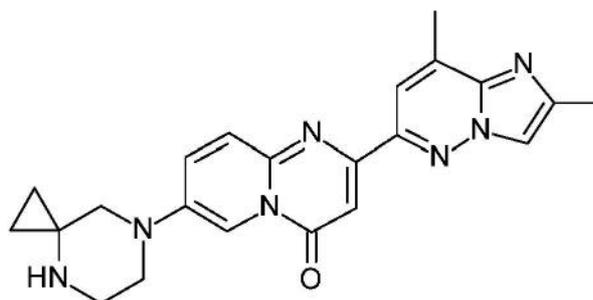
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 10 7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 15 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-7-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 20 7-[(8aS)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 25 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperacin-1-il]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 30 7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 24. Un compuesto de la reivindicación 22 o 23, en el que el compuesto es 7-[(8aR)-3,4,6,7,8,8a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]piracin-2-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 25. Un compuesto de la reivindicación 22 o 23, en el que el compuesto es 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 26. Un compuesto de la reivindicación 22 o 23, en el que el compuesto es 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
27. Un compuesto de la reivindicación 22 o 23, en el que el compuesto es 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)-9-metil-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 28. Un compuesto de la reivindicación 22 o 23, en el que el compuesto es 7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]-9-metil-2-(2-metilimidazo[1,2-b]piridacin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
29. Un compuesto de la reivindicación 22 o 23, en el que el compuesto es



55

30. Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 31. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 o sus sales farmacéuticamente aceptables anteriores para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

32. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 29 o sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento o prevención de atrofia muscular espinal (AME).