

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 581**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2007 E 07705650 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 1989196**

54 Título: **Piperidinoilpírrolidinas como agonistas del receptor de melanocortina tipo 4**

30 Prioridad:

**23.02.2006 US 776295 P**  
**02.02.2007 US 887840 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.05.2013**

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED (100.0%)**  
**RAMSGATE ROAD**  
**SANDWICH, KENT CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

**ANDREWS, MARK, DAVID;**  
**BROWN, ALAN, DANIEL;**  
**LANDELL, MARK, IAN y**  
**SUMMERHILL, NICHOLAS, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 402 581 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

Piperidinoilpirrolidinas como agonistas del receptor de melanocortina tipo 4

La presente invención se refiere a una cierta clase de compuestos y a las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos que son agonistas en el receptor de melanocortina 4 (MC4), especialmente a compuestos agonistas de MC4 selectivos, a su uso en medicina, a composiciones que los contienen, a procedimientos para su preparación y a los productos intermedios usados en tales procedimientos. En particular la presente invención se refiere a una clase de compuestos de piperidinoilpirrolidinas agonistas de MCR4 útiles para el tratamiento de disfunciones sexuales, obesidad, diabetes y otros trastornos. [Los términos "MC4", "receptor de MC4", "MCR4", "MC4-R", etc. se usan indistintamente en este documento.]

Las melanocortinas son péptidos derivados de pro-opiomelanocortinas (POMC) que se unen a y activan los receptores acoplados a proteína G (GPCR) de la familia de los receptores de melanocortina. Las melanocortinas regulan un número variado de procesos fisiológicos que incluyen la función sexual y el comportamiento sexual, la ingesta de alimentos y el metabolismo. Hay cinco receptores de melanocortina que han sido clonados, MCR1, MCR2, MCR3, MCR4, MCR5 y se expresan en diversos tejidos. El MCR1 se expresa específicamente en melanocitos y células del melanoma, el MCR2 está en el receptor de ACTH y se expresa en tejido adrenal, el MCR3 se expresa predominantemente en el sistema cerebral y límbico, el MCR4 se expresa ampliamente en el cerebro y la médula espinal y el MCR5 se expresa en el cerebro y muchos tejidos periféricos incluyendo la piel, tejido adiposo, músculo esquelético y tejido linfático. El MCR3 puede participar en el control de la función sexual, ingesta de alimentos y termogénesis.

El MC4-R es un receptor de siete dominios transmembrana acoplado a la proteína G que se expresa principalmente en el hipotálamo, hipocampo y tálamo (Gantz y col. 1993 *J Biol Chem* 268:15174-15179). El receptor participa en la regulación central del peso corporal: MC4-R es activado por la hormona estimulante de  $\alpha$ -melanocitos (MSH), que se deriva de la pro-opiomelanocortina y es inactivada por la proteína relacionada con el gen agouti (AGRP).  $\alpha$ -MSH induce pérdida de peso, mientras que la expresión ectópica de la proteína agouti da como resultado obesidad en los ratones agouti (Fan y col. 1993 *Nature* 385:165-168; Lu y col. 1994 *Nature* 371:799-802). Pruebas adicionales de la importancia de MC4-R en los sistemas de regulación del peso tanto de un modelo con genes inactivados en ratones (Huszar y col. 1997 *Cell* 88:131-141) como de mutaciones por haploinsuficiencia en seres humanos (Vaisse y col. 1998 *Nat Genet* 20:113-114; Yeo y col. 1998 *Nat Genet* 20:111-112; Hinney y col. 1999 *J Clin Endocrinol Metab* 84:1483-1486). En ratones con genes inactivados por *MC4-R*, un aumento del peso corporal era perceptible a la edad de 5 semanas. A la edad de 15 semanas, las hembras mutantes homocigóticas eran, en media, dos veces más pesadas que sus compañeros de jaula de tipo silvestre, mientras que los machos mutantes homocigóticos fueron ~ 50% más pesados que los controles de tipo silvestre. Los ratones heterocigóticos para el gen inactivado por *MC4-R* mostraron un aumento de peso intermedio al visto en los compañeros de jaula de tipo silvestre y mutantes homocigóticos demostrándose así un efecto de dosificación génica de ablación de MC4-R en la regulación del peso corporal. La ingesta de alimentos en mutantes homocigóticos aumentó ~ 50% en comparación con la de los hermanos de tipo silvestre (Huszar y col. 1997 *Cell* 88:131-141). [De *Am. J. Hum. Genet.*, 65:1501-1507, 1999]. Se ha demostrado que la activación de MCR4 induce erección del pene en roedores y se ha mostrado que la inactivación de MCR4 produce obesidad (recapitulado en Hadley, 1999, *Ann N Y Acad Sci.*, 885:1-21, Wikberg y col. 2000, *Pharmacol Res.*, 42(5), 393-420).

Chaki y Nakazato, en *Drugs of The Future*, 2004, 29(10): 1065-1074, se refieren a posibles aplicaciones terapéuticas para ligandos que actúan en el receptor de MC4. Los números de publicación de solicitud de patente internacional WO2005/077935, WO02/068387 y WO02/068388 y la solicitud de patente internacional PCT/IB2006/002151 se refieren a ciertas piperidinilcarbonilpirrolidinas como agonistas de MC4 útiles en el tratamiento de disfunciones sexuales, obesidad, diabetes y otros trastornos. Las publicaciones precedentes se incorporan a este documento por referencia en su totalidad con respecto a los aspectos terapéuticos de los agonistas de MC4 de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones sensibles a la activación del receptor de MC4, incluyendo:

Disfunciones sexuales masculinas y femeninas que incluyen trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de la excitación sexual, trastorno orgásmico y/o trastorno por dolor sexual en hembras, disfunción eréctil masculina;

obesidad (reduciendo el apetito, aumentando el índice metabólico, reduciendo el aporte de grasas o reduciendo el ansia de carbohidratos); y

diabetes melitus (potenciando la tolerancia a la glucosa y/o disminuyendo la resistencia a insulina).

Los compuestos de la invención son potencialmente útiles en el tratamiento de más enfermedades, trastornos o afecciones que incluyen, pero no se limitan a, hipertensión, hiperlipidemia, osteoartritis, cáncer, enfermedad de la vesícula biliar, apnea del sueño, depresión, ansiedad, compulsión, neurosis, insomnio/trastorno del sueño,

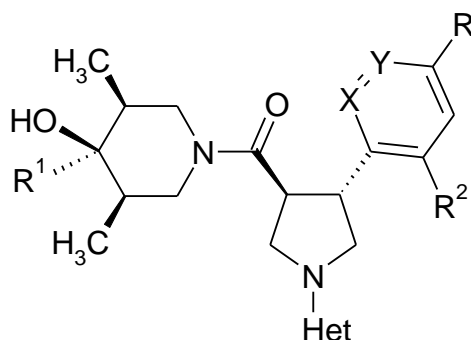
5 toxicomanía, dolor, fiebre, inflamación, inmunomodulación, artritis reumatoide, bronceado de la piel, acné y otros trastornos de la piel, potenciación neuroprotectora y cognitiva y de la memoria que incluye el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, tratamiento de disfunción del tracto urinario inferior (incluyendo vejiga hiperactiva por incontinencia urinaria, aumento de la frecuencia durante el día, nicturia, tenesmo vesical, incontinencia urinaria (cualquier afección en la que haya una pérdida involuntaria de orina), que incluye incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria de urgencia e incontinencia urinaria mixta, vejiga hiperactiva con incontinencia urinaria asociada, enuresis, enuresis nocturna, incontinencia urinaria continua, incontinencia urinaria situacional tal como incontinencia durante el coito, y síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) asociados con hiperplasia prostática benigna (HPB)), y cualquier otra indicación mencionada en las solicitudes de patente anteriormente mencionadas.

10 Los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para tratar la disfunción sexual femenina, disfunción eréctil masculina, obesidad, diabetes y afecciones de disfunción del tracto urinario inferior.

Los términos "que trata", "tratar" o "tratamiento", como se usan en este documento, pretenden englobar tanto la prevención como el control, es decir, tratamiento profiláctico y paliativo de las afecciones indicadas.

15 Propiedades deseables para compuestos agonistas de MCR4 de la presente invención incluyen: potencias agonistas de MCR4 deseables como se detallan en lo sucesivo; selectividad por agonismo de MCR4 frente a MCR1 y/o MCR5 y/o MCR3 como se detalla en lo sucesivo; tanto potencia agonista de MC4R deseable como selectividad por MCR4 frente a MCR1, y/o MCR5 y/o MCR3; buenas propiedades biofarmacéuticas tales como estabilidad física; solubilidad; biodisponibilidad oral; estabilidad metabólica apropiada; capacidad para desplazar AGRP del receptor de MC4.

20 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que

uno de X y Y es N y el otro es CH,

R es F, Cl, CN, CF<sub>3</sub> o metoxi, con la condición de que cuando Y sea N, R no sea F o Cl,

25 R<sup>1</sup> es fenilo, 2-piridilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el resto de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN, metilo y metoxi,

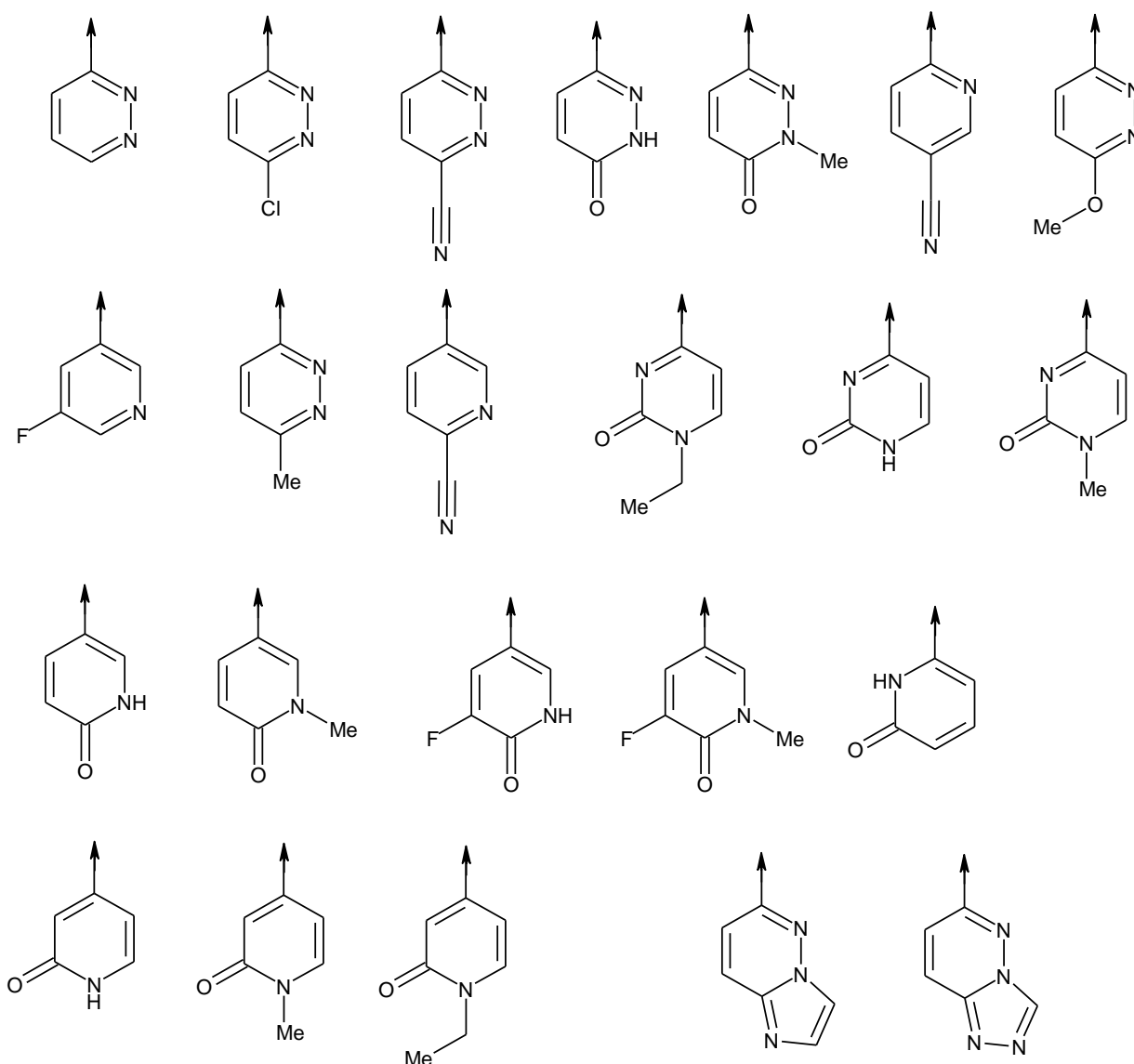
R<sup>2</sup> es H, F o Cl, con la condición de que cuando Y sea N, R<sup>2</sup> no sea F o Cl,

30 Het es un anillo de 6 miembros que contiene uno o 2 átomos de N, siendo el anillo o aromático o contiene 2 dobles enlaces en el anillo y un sustituyente =O dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, OH, CN, metilo, etilo, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y metoxi,

35 o alternativamente Het es un anillo de 6 miembros que contiene uno o 2 átomos de N condensados en las posiciones 3,4 respecto a la unión con el anillo de pirrolidina a un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o dos átomos de N adicionales, estando dicho anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido con OH

y las sales, solvatos (incluyendo hidratos) y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A continuación se muestran ejemplos no limitantes de grupos "Het" adecuados:



Preferentemente X es N y Y es CH.

Preferentemente R es cloro.

5 Preferentemente R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN, metilo y metoxi.

Más preferentemente R<sup>1</sup> es fenilo, 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo.

En una realización alternativa R<sup>1</sup> es preferentemente cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, más preferentemente ciclopropilo o ciclohexilo.

Preferentemente R<sup>2</sup> es H o F.

10 Más preferentemente R<sup>2</sup> es H.

Preferentemente Het es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilo o 6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, OH, CN, metilo, etilo y metoxi.

15 Más preferentemente Het es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo o 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, F, metilo y metoxi.

Todavía más preferentemente Het es piridin-2-ilo o piridazin-3-ilo, estando cada uno sustituido en la posición para respecto al enlace que se une al resto de pirrolidina con OH, CN o metoxi.

Lo más preferido, Het es piridazin-3-ilo sustituido en la posición para respecto al enlace que se une al resto de pirrolidina con OH, CN o metoxi.

Un grupo preferido de compuestos, sales, solvatos y profármacos incluye aquellos en los que:

R<sup>1</sup> tiene el valor asociado con los siguientes compuestos específicos.

5 Un grupo preferido de compuestos, sales, solvatos y profármacos incluye aquellos en los que:

R tiene el valor asociado con los siguientes compuestos específicos.

Un grupo preferido de compuestos, sales, solvatos y profármacos incluye aquellos en los que:

R<sup>2</sup> tiene el valor asociado con los siguientes compuestos específicos.

Un grupo preferido de compuestos, sales, solvatos y profármacos incluye aquellos en los que:

10 Het tiene el valor asociado con los siguientes compuestos específicos.

Otro grupo preferido de compuestos, sales, solvatos y profármacos incluye aquellos en los que:

R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Het tienen los valores asociados con los siguientes compuestos específicos.

Preferentemente el compuesto se selecciona de:

- 15 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-piridin-2-il]piperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 20 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;  
6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
- 25 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
- 30 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
- 35 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-ciclohexil-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
(3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-1-(6-cloropiridazin-3-il)-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;  
(3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-ciclopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;  
(3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- 40 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]nicotinonitrilo;  
6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 45 6-[(3S,4S)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;
- 50 6-[(3S,4S)-3-(5-cianopiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
6-[(3S,4R)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 55 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-1-[(3S,4R)-1-(5-fluoropiridin-3-il)-4-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-

- 3,5-dimetilpiperidin-4-ol;  
 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;  
 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;  
 4-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]pirimidin-2(1H)-ona;  
 4-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-1-metilpirimidin-2(1H)-ona;  
 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 6-[(3S,4S)-3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;

y sus sales, solvatos (incluyendo hidratos) y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Más preferentemente el compuesto se selecciona de:

- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;  
 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;

4-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]pirimidin-2(1H)-ona;  
 4-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-1-metilpirimidin-2(1H)-ona;  
 5 6-[(3S,4S)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 10 6-[(3S,4S)-3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 6-[(3S,4S)-3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 15 6-[(3S,4S)-3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 20 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;

25 y sus sales, solvatos (incluyendo hidratos) y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Lo más preferentemente, el compuesto se selecciona de:

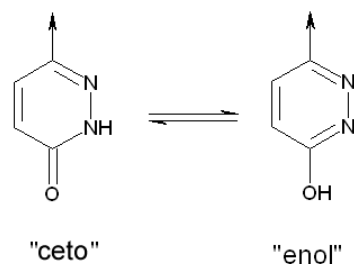
6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 30 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 35 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 40 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;  
 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 45 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;

y las sales, solvatos (incluyendo hidratos) y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido de los mismos. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas.  
 50 Ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato,  
 55 tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato. También pueden formarse hemisales de los ácidos, por ejemplo, hemisulfato. Para una revisión sobre sales adecuadas véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Los compuestos, sales, solvatos y profármacos de la invención pueden existir en formas tautómeras, de ión bipolar, polimórficas, cristalinas, cristalinas líquidas, etc. Todas estas formas están incluidas dentro del alcance de la  
 60 invención. Como ejemplo para ilustrar una relación tautómera, el compuesto en el que, por ejemplo, el grupo "Het" es como se muestra a continuación; los tautómeros tanto "ceto" como "enol" siguientes están incluidos dentro del

alcance de "Het" para los compuestos de fórmula (I):



5 También están incluidos dentro del alcance de la invención complejos multicomponentes (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y co-cristales. Estos últimos se definen normalmente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos juntos mediante interacciones no covalentes, pero también podría ser un complejo de una molécula neutra con una sal.

10 También están incluidos dentro del alcance de la invención compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, por ejemplo, en los que se han incorporado  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$  u otros isótopos, que pueden prepararse mediante variación adecuada de los procedimientos de síntesis descritos en este documento usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica o una modificación rutinaria de los mismos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) también pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

15 Técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía quiral líquida a alta presión (HPLC).

20 Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros convertirse en el (los) enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s) mediante medios muy conocidos para un experto en la materia.

25 Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que está constituida por un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, normalmente del 2 al 20%, y puede contener del 0 al 5% en volumen de una alquilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. La composición absoluta de la fase móvil dependerá de la fase estacionaria quiral (resina asimétrica) seleccionada.

30 Las rutas siguientes, que incluyen aquellas mencionadas en los ejemplos y preparaciones, ilustran procedimientos para sintetizar compuestos de fórmula (I). El experto apreciará que los compuestos de la invención, y los productos intermedios de los mismos, podrían prepararse mediante procedimientos distintos de aquellos específicamente descritos en este documento, por ejemplo, mediante adaptación de los procedimientos descritos en este documento, por ejemplo mediante procedimientos conocidos en la técnica. Guías adecuadas para la síntesis, interconversiones de grupos funcionales, uso de grupos protectores, etc., son, por ejemplo:

35 "Comprehensive Organic Transformations" de RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); "Advanced Organic Chemistry" de J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" de S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis – The Disconnection Approach" de S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" de RK Mackie y DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" de TW Greene y PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); y "Protecting Groups" de PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); y cualquier versión actualizada de dichos trabajos clásicos.

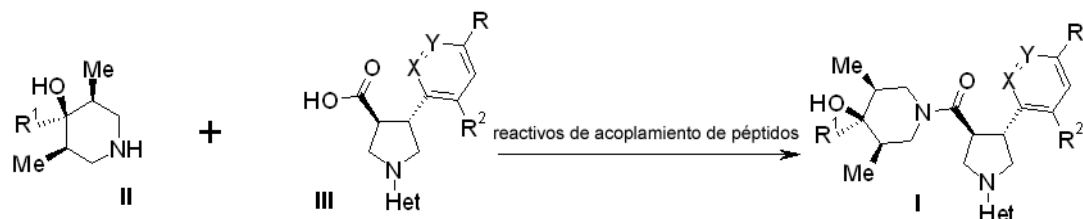
En los procedimientos de síntesis generales siguientes, a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, Y y Het son como se han definido anteriormente con referencia a los compuestos de fórmula (I) anterior.

Las rutas siguientes ilustran procedimientos para sintetizar compuestos de fórmula (I). El experto apreciará que otros procedimientos pueden ser igualmente viables.

45 El esquema 1 ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I) mediante acoplamiento de péptidos de productos intermedios (II) y (III), añadiendo si es necesario una base y/o aditivo adecuado (tal como 1-hidroxibenzotriazol



hidratado o 4-dimetilaminopiridina).

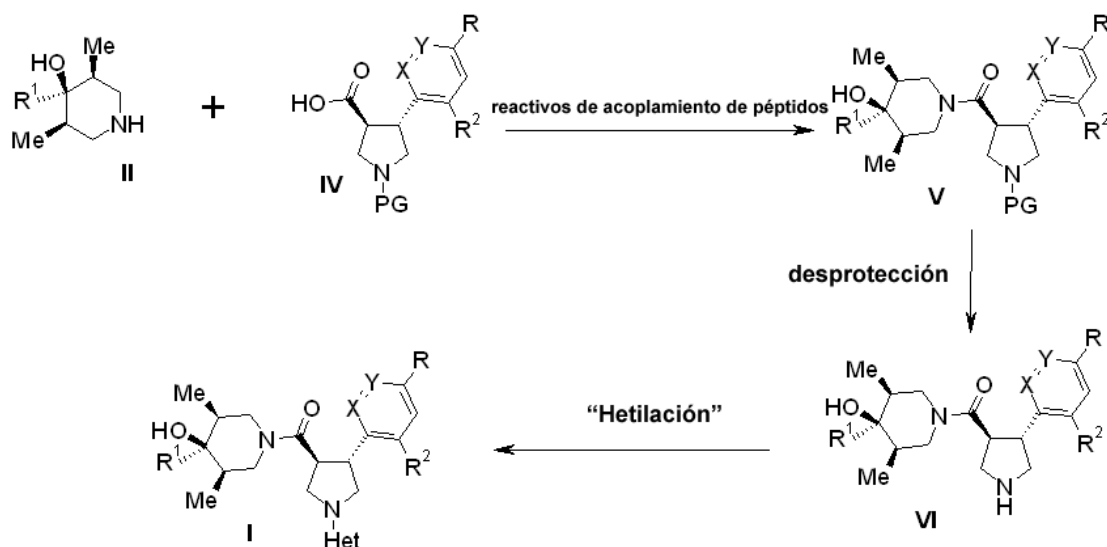


Esquema 1

Condiciones alternativas empleadas implican agitar una disolución de la piperidina de fórmula general (II) y el ácido de fórmula general (III) junto con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDCI), trietilamina o *N*-metilmorfolina y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBt) en dimetilformamida (DMF), tetrahydrofurano (THF), diclorometano (DCM) o acetato de etilo (EtOAc) a temperatura ambiente. Otro procedimiento adecuado alternativo es agitar una disolución de los compuestos intermedios de fórmula general (II) y fórmula general (III) junto con hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) o anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o EtOAc. Puede usarse cualquier disolvente inerte adecuado en lugar de aquellos mencionados anteriormente, significando disolvente inerte un disolvente que no contiene un ácido carboxílico o amina primaria o secundaria. Debería usarse al menos un equivalente de cada uno de los reactivos de acoplamiento y, si se desea, puede usarse un exceso de uno cualquiera o los dos.

Según otra realización, la presente invención proporciona compuestos intermedios novedosos de fórmula general (III).

El esquema 2 ilustra una ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (I) que tienen una diversidad de grupos Het mediante la utilización de una estrategia de grupos protectores.



Esquema 2

PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado.

Los compuestos novedosos de fórmulas (IV), (V) y (VI) son realizaciones adicionales de la invención.

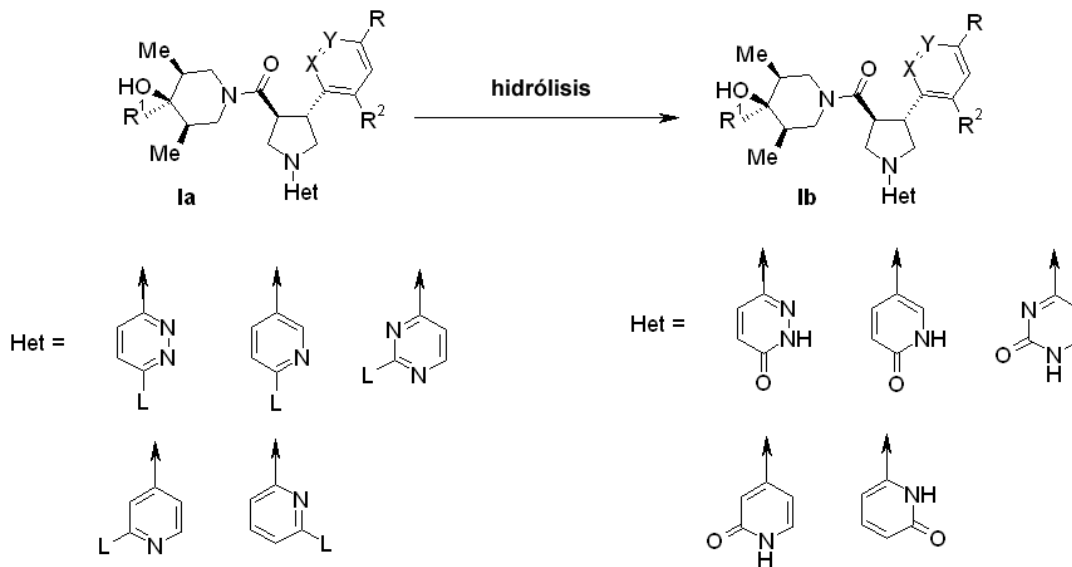
En el esquema 2, los intermedios de amina de fórmula general (II) y productos intermedios de ácido de pirrolidina protegida de fórmula general (IV) se acoplan usando procedimientos habituales de acoplamiento de péptidos como se describe previamente en el esquema 1 para proporcionar un producto intermedio acoplado y protegido de fórmula general (V) del que puede eliminarse el grupo protector de nitrógeno usando estrategias habituales de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula general (VI). Puede usarse cualquier grupo protector de nitrógeno adecuado (como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" 3ª edición T. W. Greene y P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Grupos protectores de nitrógeno (PG) comunes adecuados para uso en este documento incluyen *tert*-butoxicarbonilo (t-Boc), que se elimina fácilmente mediante tratamiento con un ácido tal como ácido

trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como diclorometano o 1,4-dioxano, y bencilo, que se elimina fácilmente mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado o mediante tratamiento con cloroformiato de 1-cloroetilo.

5 El grupo "Het" (siendo "Het" un grupo heteroarilo) puede introducirse mediante desplazamiento de un grupo saliente adecuado, por ejemplo a partir de un precursor heteroaromático de fórmula "Het-L" en la que L es un grupo saliente adecuado. Grupos salientes adecuados incluyen halógenos. En ciertos casos puede requerirse catálisis con metales de transición (por ejemplo paladio, cobre), opcionalmente en combinación con un ligando de fosfina tal como 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina), para conseguir los productos de acoplamiento requeridos.

10 Alternativamente, los compuestos de fórmula general (I) que tienen grupos Het particulares pueden convertirse en otros compuestos de fórmula general (I) que tienen diferentes grupos Het. Por ejemplo:

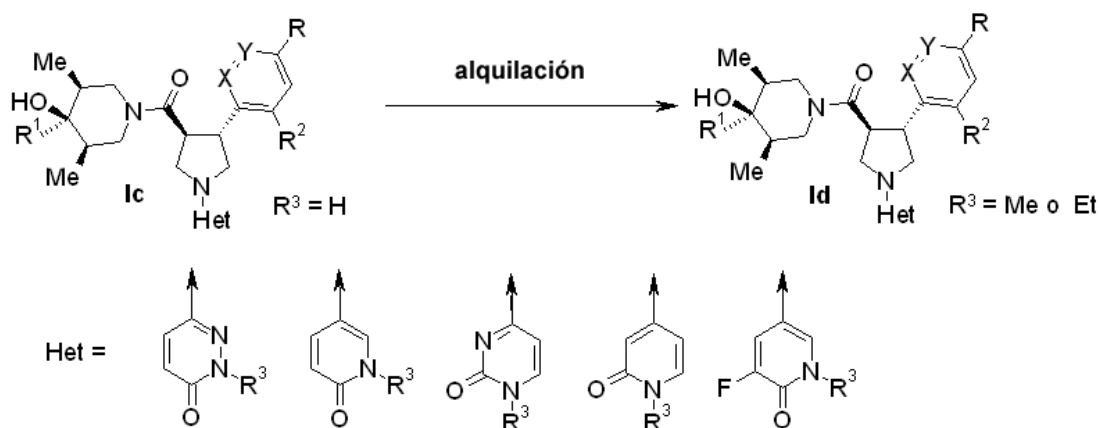
15 i) Los compuestos de fórmula (Ia) en la que Het contiene un grupo saliente adecuado L, tal como metoxi o cloro, como se muestra en el esquema 3, pueden convertirse en compuestos de fórmula (Ib), como se muestra en el esquema 3, mediante hidrólisis en condiciones ácidas o básicas. Se prefieren condiciones ácidas, y particularmente se prefiere el tratamiento de compuestos de fórmula (Ia) con ácido acético a temperatura de reflujo. Alternativamente, un compuesto de fórmula (Ia) en la que L es cloro puede hacerse reaccionar con un alcóxido de fórmula Z-O<sup>-</sup> en la que Z es un grupo protector de oxígeno adecuado para dar un producto intermedio de fórmula (Ia) en la que L es OZ. Entonces, la posterior desprotección proporciona los compuestos de fórmula (Ib). Por ejemplo, si Z = bencilo, puede eliminarse fácilmente mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado



20

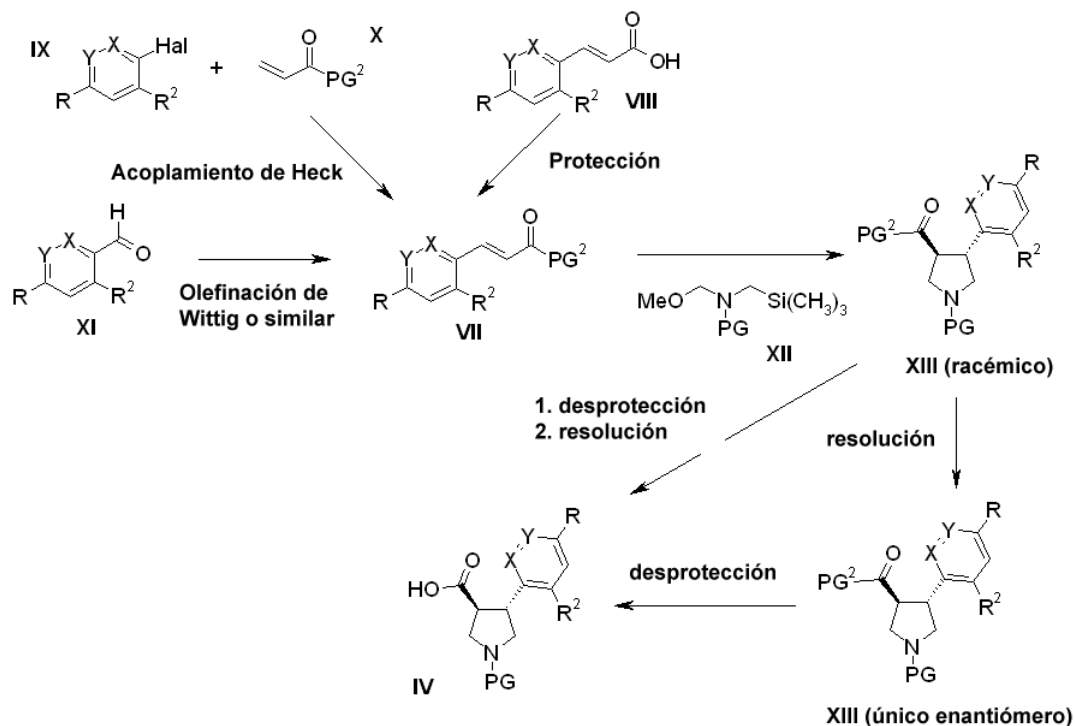
Esquema 3

25 ii) Los compuestos de fórmula Ic en la que Het es como se muestra en el esquema 4 y R<sup>3</sup> es H, pueden convertirse en compuestos de fórmula Id, en la que R<sup>3</sup> es metilo o etilo, como se muestra en el esquema 4, mediante tratamiento con una base y un agente de alquilación en un disolvente apropiado. Bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, diisopropilamida de litio y hexametildisilazida de sodio, agentes de alquilación adecuados incluyen yoduro de metilo, tosilato de metilo, sulfato de dimetilo y yoduro de etilo y disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, dimetilformamida y N-metil-2-pirrolidona. En la mezcla de reacción también puede estar presente un aditivo opcional tal como, por ejemplo, una sal de litio, bromuro de litio.



Esquema 4

El esquema 5 ilustra la ruta para la preparación de los productos intermedios de ácido de pirrolidina de fórmula general (IV) a partir de productos intermedios insaturados de fórmula general (VII).



Esquema 5

PG es un grupo protector de nitrógeno adecuado. PG<sup>2</sup> es un grupo protector de ácido carboxílico adecuado. Los compuestos de fórmulas (VIII), (IX), (X), (XI) y (XII) están comercialmente disponibles o serán muy conocidos para aquellos expertos en la materia con referencia a precedentes bibliográficos y/o las preparaciones en este documento.

Los compuestos de fórmula general (VII) pueden prepararse predominantemente como el isómero *trans* deseado por olefinación de Wittig o similar de un producto intermedio de aldehído de fórmula general (XI) con un iluro adecuado, por ejemplo acetato de metil(trifenilfosforanilideno), o un anión fosfonato, por ejemplo, derivado de la desprotonación de trimetilfosfoacetato.

En la bibliografía existen muchos procedimientos alternativos para la producción de productos intermedios insaturados de fórmula general (VII) que incluyen la protección de un derivado de ácido cinámico precursor (VIII) usando procedimientos habituales o reacción de Heck de un haluro aromático (IX) con un derivado acrilato adecuado (X), tal como acrilato de *t*-butilo, en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada, tal como trietilamina.

El producto intermedio *E*-olefina resultante de fórmula general (VII) se someterá a cicloadición de iluro de [3+2]-azometino mediante reacción con un precursor de iluro de fórmula general (XII) para proporcionar una pirrolidina con casi exclusivamente la estereoquímica *trans*. Esta reacción requiere un disolvente inerte tal como diclorometano o tolueno o tetrahidrofurano y activación por uno o más de: (1) un catalizador ácido tal como TFA; (2) un agente de des-sililación tal como fluoruro de plata; (3) calentamiento.

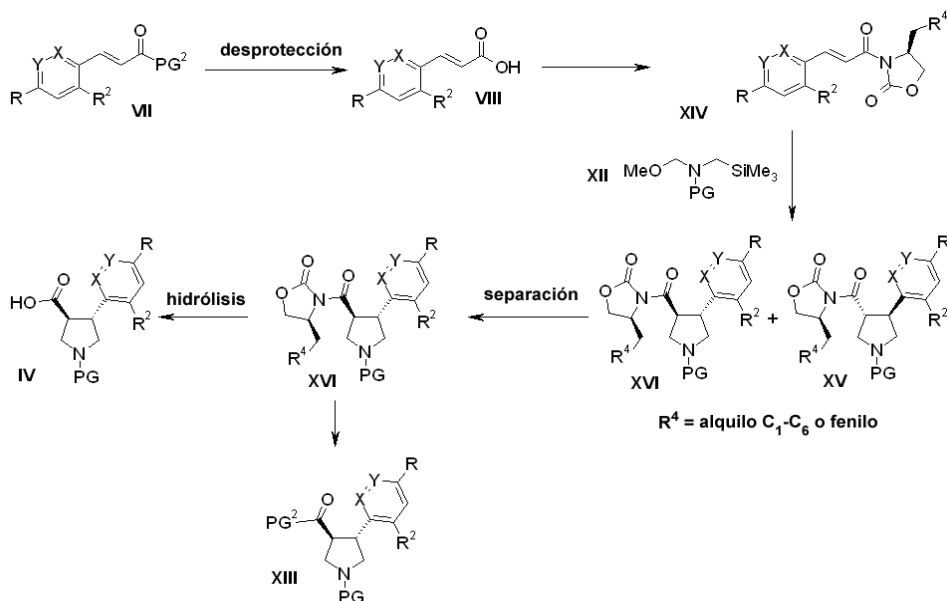
El compuesto de fórmula general (XIII) obtenido a partir de la reacción de cicloadición es un racemato y puede requerir resolución en sus enantiómeros constituyentes que puede conseguirse mediante HPLC preparativa usando una fase estacionaria quiral. Alternativamente, el producto intermedio ácido de fórmula general (IV) puede resolverse mediante procedimientos habituales (por ejemplo formación de derivados diastereoméricos mediante reacción con un reactivo enantioméricamente puro, separación de los diastereómeros resultantes por procedimientos físicos y escisión a ácido (IV).

Los compuestos intermedios de fórmula general (XIII) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (IV) mediante desprotección del grupo protector PG<sup>2</sup>. Están disponibles muchos procedimientos para conseguir esta transformación (véase *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, cuarta edición. March, Jerry, 1992, pág. 378-383 publicado por Wiley, Nueva York, N. Y. EE.UU.). En particular, para grupos protectores lábiles básicos, el tratamiento de un compuesto de fórmula general (XIII) con una disolución acuosa de hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente orgánico adecuado proporcionará los compuestos correspondientes de fórmula general (IV). Preferentemente también se utilizan codisolventes orgánicos miscibles con agua (tales como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano) en tales reacciones. Si se requiere, la reacción puede calentarse para ayudar a la hidrólisis. Ciertos grupos protectores se hidrolizan más convenientemente en condiciones ácidas, por ejemplo ésteres de *terc*-butilo o benzhidrido. Tales ésteres pueden escindirse mediante tratamiento con ácidos anhídros, tales como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, en un disolvente orgánico inerte tal como diclorometano.

Los compuestos novedosos de fórmulas (XIII) son realizaciones adicionales de la invención.

El esquema 6 ilustra una ruta alternativa para la preparación de un único enantiómero del producto intermedio de ácido de pirrolidina de fórmula general (IV) a partir de productos intermedios insaturados de fórmula general (VII) usando una oxazolidinona como adyuvante quiral. El ácido de fórmula (VIII) puede obtenerse mediante desprotección de (VII) y luego convertirse en un anhídrido mixto y acoplarse a una oxazolidinona (en la que R<sup>4</sup> es preferentemente fenilo, butilo terciario o iso-propilo) para proporcionar un producto intermedio de fórmula (XIV). Alternativamente, la reacción de un compuesto de fórmula (VII) (por ejemplo cuando PG<sup>2</sup> = OCO-*t*-Bu) con la sal de litio de una oxazolidinona, en un disolvente adecuado (por ejemplo THF), también puede proporcionar un compuesto de fórmula (XIV).

El compuesto de fórmula (XIV) se someterá a una cicloadición de iluro de [3+2]-azometino mediante reacción con el compuesto de fórmula general (XII) para proporcionar diastereómeros (XV) y (XVI) que pueden separarse por cromatografía o cristalización e hidrolizarse para dar una pirrolidina de fórmula (IV). Alternativamente, un compuesto de fórmula general (XVI) puede convertirse en un compuesto de fórmula general (XIII), por ejemplo mediante tratamiento con metóxido de sodio en carbonato de dimetilo (cuando PG<sup>2</sup> = OMe).

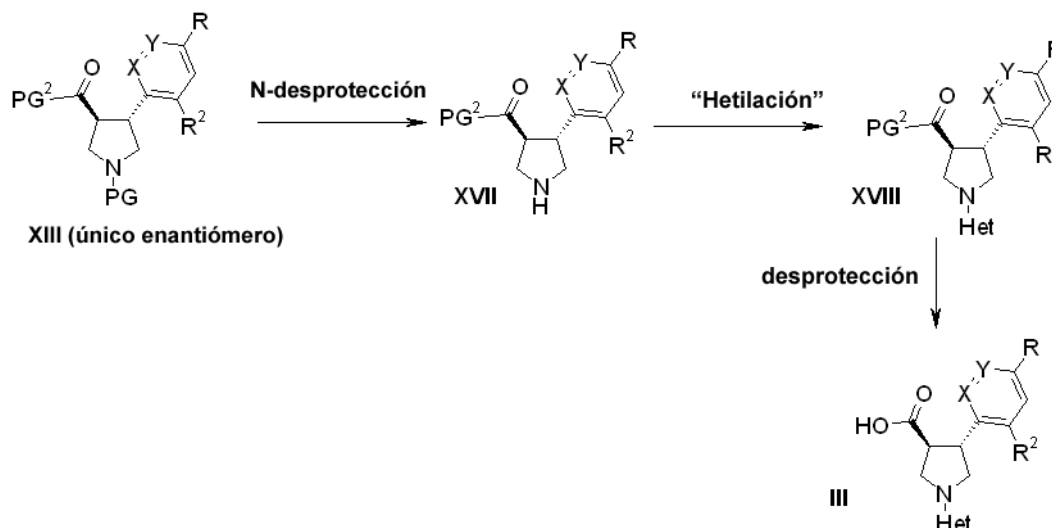


Esquema 6

PG se selecciona de grupos protectores de nitrógeno adecuados. PG<sup>2</sup> se selecciona de grupos protectores de ácido carboxílico adecuados y pueden emplearse diferentes grupos con respecto a los compuestos (VII) y (XIII).

Los compuestos novedosos de fórmulas (XVI) son realizaciones adicionales de la invención.

- 5 El esquema 7 ilustra una ruta para la preparación de los productos intermedios de ácido de pirrolidina de fórmula general (III) a partir de productos intermedios de fórmula general (XIII). Una vez se ha eliminado el grupo protector PG usando cualquier técnica convencional adecuada, los grupos Het pueden introducirse mediante procedimientos adecuados descritos anteriormente en el esquema 2. Entonces, la eliminación del grupo protector de ácido PG<sup>2</sup>, como se describe en el esquema 4, proporciona el ácido de fórmula general (III).



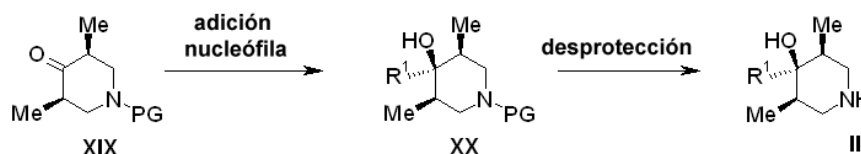
10

**Esquema 7**

PG se selecciona de grupos protectores de nitrógeno adecuados. PG<sup>2</sup> se selecciona de grupos protectores de ácido carboxílico adecuados.

Los compuestos novedosos de fórmulas (XVII) y (XVIII) son realizaciones adicionales de la invención.

- 15 Como se ilustra en el esquema 8, los productos intermedios de piperidina de fórmula general (II) pueden prepararse mediante adición de nucleófilos organometálicos a cetonas de fórmula general (XIX) que contienen un grupo protector de nitrógeno adecuado (PG) para proporcionar productos intermedios de fórmula general (XX). La estereoquímica de la adición se favorece de forma que el grupo hidroxilo en el producto sea *cis* respecto a los dos grupos metilo. La adición controlada a sistemas de carbonilo tales como éste se han descrito en la bibliografía (por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry (1964), 7(6), pág. 726-8). Tal adición nucleófila se lleva a cabo generalmente a baja temperatura en un disolvente etéreo anhidro u otro no polar usando reactivo de Grignard, organolitio u otro reactivo organometálico adecuado. Estos reactivos organometálicos pueden prepararse mediante intercambio de metal por halógeno usando un precursor de haluro adecuado, R<sup>1</sup>-Br o R<sup>1</sup>-I y *n*-butil-litio o *t*-butil-litio.
- 20 Grupos protectores adecuados incluyen bencilo, que puede eliminarse mediante hidrogenación, o Boc, que puede eliminarse mediante tratamiento con un ácido tal como TFA, o *para*-metoxibencilo (PMB), que puede eliminarse mediante tratamiento con DDQ, CAN o clorofornato de 1-cloroetilo, para proporcionar los productos intermedios de piperidina deseados de fórmula general (II). Con ciertos grupos protectores y bajo ciertas condiciones, el grupo protector puede ser lábil al tratamiento con el reactivo organometálico, y entonces ambas transformaciones pueden llevarse a cabo en una etapa. Por ejemplo, cuando PG = Boc, el grupo protector puede escindirarse algunas veces cuando los productos intermedios de fórmula (XIX) se tratan con un reactivo organometálico.



30

**Esquema 8**

PG se selecciona de grupos protectores de nitrógeno adecuados.

El experto apreciará que, además de grupos protectores de nitrógeno o de ácido, como se trata anteriormente en este documento, en diversos momentos durante la síntesis de los compuestos de fórmula I puede ser necesario proteger más grupos tales como, por ejemplo, grupos hidroxilo, con un grupo protector adecuado, luego eliminar el grupo protector. Los procedimientos para la desprotección de cualquier grupo particular dependerán del grupo protector. Para ejemplos de metodología de protección/desprotección véase "Protective groups in organic synthesis", TW Greene y PGM Wutz. Por ejemplo, cuando un grupo hidroxilo se protege como un éter metílico, las condiciones de desprotección podrían comprender, por ejemplo, someter a reflujo en HBr acuoso al 48% o mediante agitación con tribromuro de borano en diclorometano. Alternativamente, cuando un grupo hidroxilo se protege como un éter bencílico, las condiciones de desprotección podrían comprender, por ejemplo, hidrogenación con un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de materiales de partida novedosos usados en los procedimientos precedentes son convencionales y las condiciones de reacción apropiadas para su realización o preparación, además de los procedimientos para aislar los productos deseados, serán muy conocidas para aquellos expertos en la materia con referencia a precedentes bibliográficos y a los ejemplos y preparaciones en este documento.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando entre sí disoluciones de un compuesto de fórmula (I) y el ácido deseado según convenga. La sal puede precipitar de la disolución y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido deseado;
- (ii) eliminando un grupo protector lábil de ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) o mediante apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido deseado; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se llevan a cabo normalmente en disolución. La sal resultante puede precipitar y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención tienen utilidad como agonistas de MCR4 en el tratamiento de diversos estados de enfermedad. Preferentemente, dichos agonistas de MCR4 presentan una potencia funcional en el receptor de MCR4 expresada como una  $CE_{50}$  inferior a aproximadamente 1000 nM, más preferentemente inferior a 500 nM, todavía más preferentemente inferior a aproximadamente 100 nM y todavía más preferentemente inferior a aproximadamente 50 nM pudiendo llevarse a cabo dicha medición de  $CE_{50}$  de la potencia funcional de MCR4 usando el protocolo E como se describe en la solicitud de patente internacional número de publicación WO2005/077935. Usando este ensayo, los compuestos según la presente invención presentan una potencia funcional en el receptor de MCR4 expresada como  $CE_{50}$  inferior a 1000 nM.

Los compuestos preferidos en este documento presentan potencia funcional en el receptor de MCR4 como se define anteriormente en este documento y son selectivos para MCR4 respecto a MCR1. Preferentemente, dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad por MCR4 respecto a MCR1, siendo dichos agonistas del receptor de MCR4 al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 20 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, incluso más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, todavía más preferentemente al menos aproximadamente 300 veces, incluso todavía más preferentemente al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1000 veces, más funcionalmente selectivos para un receptor de MCR4 en comparación con el receptor de MCR1 basándose dichas evaluaciones de la selectividad relativa en la medición de potencias funcionales de MCR1 y MCR4 que pueden llevarse a cabo usando los ensayos como se describen en este documento.

Preferentemente, dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad por MCR4 respecto a MCR3, siendo dichos agonistas del receptor de MCR4 al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, todavía más preferentemente al menos aproximadamente 300 veces, incluso todavía más preferentemente al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1000 veces, más funcionalmente selectivos para un receptor de MCR4 en comparación con el receptor de MCR3 basándose dichas evaluaciones de la selectividad relativa en la medición de potencias funcionales de MCR3 y MCR4 que pueden llevarse a cabo usando los ensayos como se describen en este documento.

Los compuestos preferidos en este documento presentan potencia funcional en el receptor de MCR4 como se define anteriormente en este documento y son selectivos para MCR4 respecto a MCR5. Preferentemente, dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad por MCR4 respecto a MCR5, siendo dichos agonistas del receptor de MCR4 al

menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, todavía más preferentemente al menos aproximadamente 300 veces, incluso todavía más preferentemente al menos aproximadamente 500 veces y especialmente aproximadamente 1000 veces, más funcionalmente selectivos para un receptor de MCR4 en comparación con el receptor de MCR5 basándose dichas evaluaciones de la selectividad relativa en la medición de potencias funcionales de MCR5 y MCR4 que pueden llevarse a cabo usando los ensayos como se describen en este documento.

Preferentemente, dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad por MCR4 respecto a MCR1 y MCR3, siendo dichos agonistas del receptor de MCR4 al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, todavía más preferentemente al menos aproximadamente 300 veces, incluso todavía más preferentemente al menos aproximadamente 1000 veces, más funcionalmente selectivos para un receptor de MCR4 en comparación con los receptores de MCR1 y MCR3.

Los compuestos preferidos en este documento presentan potencia funcional en el receptor de MCR4 como se define anteriormente en este documento y son selectivos para MCR4 respecto a MCR1 y MCR5. Preferentemente, dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad por MCR4 respecto a MCR1 y MCR5, siendo dichos agonistas del receptor de MCR4 al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, todavía más preferentemente al menos aproximadamente 300 veces, incluso todavía más preferentemente al menos aproximadamente 500 veces y especialmente al menos aproximadamente 1000 veces, más funcionalmente selectivos para un receptor de MCR4 en comparación con los receptores de MCR1 y MCR5.

Preferentemente, dichos agonistas de MCR4 tienen una selectividad por MCR4 respecto a MCR3 y MCR5, siendo dichos agonistas del receptor de MCR4 al menos aproximadamente 10 veces, preferentemente al menos aproximadamente 30 veces, más preferentemente al menos aproximadamente 100 veces, todavía más preferentemente al menos aproximadamente 300 veces, lo más preferido al menos aproximadamente 1000 veces, más funcionalmente selectivos para un receptor de MCR4 en comparación con los receptores de MCR3 y MCR5.

#### Politerapia

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales, solvatos o profármacos de la presente invención pueden administrarse útilmente en combinación con un agente activo eficaz auxiliar para el tratamiento de afecciones de interés tales como disfunción sexual, trastornos del tracto urinario inferior, obesidad y/o diabetes. Además, los compuestos de fórmula (I) o sus sales, solvatos o profármacos de la presente invención pueden administrarse útilmente en algunos casos en combinación con un agente activo eficaz auxiliar para la reducción de emesis. Algunos agentes activos auxiliares adecuados que pueden ser útiles en combinaciones de la presente invención incluyen:

- 1) Compuestos que modulan la acción de factores natriuréticos, en particular factor natriurético atrial (también conocido como péptido natriurético atrial), factores natriuréticos tipo B y tipo C tales como inhibidores de la endopeptidasa neutra y en particular los compuestos descritos y reivindicados en los documentos WO02/02513, WO02/03995, WO02/079143 y EP-A-1258474, y especialmente el compuesto del ejemplo 22 del documento WO02/079143 ácido (2S)-2-[[1-(3-(4-(clorofenil)propil)amino)carbonil)-ciclohexil]metil]-4-metoxibutanoico;
- 2) Compuestos que inhiben la enzima convertidora de angiotensina tales como enalapril, e inhibidores combinados de enzima convertidora de angiotensina y endopeptidasa neutra tales como omapatrilat;
- 3) Sustratos para NO-sintasa tales como L-arginina;
- 4) Agentes hipocolesterolemiantes tales como estatinas (por ejemplo atorvastatina/ Lipitor™) y fibratos;
- 5) Moduladores de los receptores de estrógenos y/o agonistas de estrógenos y/o antagonistas de estrógenos, preferentemente raloxifeno o lasofoxifeno ((-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo cuya preparación se detalla en el documento WO96/21656);
- 6) Un inhibidor de PDE, más particularmente un inhibidor de PDE 2, 3, 4, 5, 7 u 8, preferentemente inhibidor de PDE2 o PDE5 y lo más preferido un inhibidor de PDE5 (véase más adelante), teniendo dichos inhibidores preferentemente una  $CI_{50}$  frente a la enzima respectiva inferior a 100 nM (con la condición de que los inhibidores de PDE 3 y 4 sólo se administren tópicamente o mediante inyección al pene para el tratamiento de disfunción eréctil masculina);
- 7) Proteína intestinal vasoactiva (VIP), mimético de VIP, análogo de VIP, más particularmente mediada por uno o más de los subtipos de receptores de VIP VPAC1, VPAC o PACAP (péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisiaria), uno o más de un agonista de los receptores de VIP o

un análogo de VIP (por ejemplo Ro-125-1553) o un fragmento de VIP, uno o más de un antagonista de los adrenoceptores  $\alpha$  con combinación de VIP (por ejemplo Invicorp, Aviptadil);

- 5 8) Un agonista, antagonista o modulador de los receptores de serotonina, más particularmente agonistas, antagonistas o moduladores para 5HT1A (incluyendo VML 670 [documento WO02/074288] y flibanserina [documento US2003/0104980]), receptores 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y/o 5HT6, que incluyen aquellos descritos en los documentos WO-09902159, WO-00002550 y/o WO-00028993;
- 10 9) Un agente de restitución de testosterona (incluyendo deshidroandrostenediona), testosterona (por ejemplo Tostrelle<sup>TM</sup>, LibiGel<sup>TM</sup>), dihidrotestosterona o un implante de testosterona;
- 10 10) Moduladores selectivos del receptor de andrógeno, por ejemplo LGD-2226;
- 15 11) Agente de terapia de reemplazo hormonal con estrógeno, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA) (es decir, como una combinación), o estrógeno y metiltestosterona (por ejemplo HRT, especialmente Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Eastraderm TTS, Eastraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolone);
- 12) Un modulador de transportadores para noradrenalina, dopamina y/o serotonina, tal como bupropion, GW-320659;
- 13) Un agonista o modulador para receptores de oxitocina/vasopresina, preferentemente un agonista o modulador selectivo para oxitocina;
- 20 14) Un agonista o modulador para receptores de dopamina, preferentemente un agonista o modulador selectivo para D3 o D4, por ejemplo apomorfin; y
- 15) Un agente antiemético, por ejemplo un antagonista de 5-HT<sub>3</sub> o un antagonista de neurocinina 1 (NK-1).

25 Antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> adecuados incluyen, pero no se limitan a, granisetron, ondansetron, tropisetron, ramosetron, palonsetron, indisetron, dolasetron, alosetron y azasetron.

Antagonistas de NK-1 adecuados incluyen, pero no se limitan a, aprepitant, casopitant, ezlopitant, cilapitant, netupitant, vestipitant, vofopitant y 2-(R)-(1-(R)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi-4-(5-(dimetilamino)metil-1,2,3-triazol-4-il)metil-3-(S)-(4-fluorofenil)morfolina. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente internacional con número de publicación WO2006/049933.

30 Con particular referencia al uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de disfunción del tracto urinario inferior, las combinaciones con otros agentes pueden incluir, pero no se limitan a

- Antagonista de los receptores muscarínicos de acetilcolina tal como tolterodina;
- Antagonista de los receptores alfa adrenérgicos, en particular un antagonista de los receptores alfa-1 adrenérgicos o un antagonista de los receptores alfa-2 adrenérgicos;
- 35 • Agonista o agonista parcial de los receptores alfa adrenérgicos, en particular un agonista o agonista parcial de los receptores alfa-1 adrenérgicos o un agonista o agonista parcial de los receptores alfa-2 adrenérgicos;
- Agonista de 5HT2C (véase el documento WO2004/096196);
- Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI);
- 40 • Inhibidor de la recaptación de noradrenalina (NRI) tal como reboxetina, bien en su forma racémica o (S,S)-enantiomérica;
- Antagonista del receptor vainilloide (VR), tal como capsaicina;
- Ligando alfa-2-delta, tal como gabapentina o pregabalina;
- Agonista de los receptores beta-3 adrenérgicos;
- 45 • Antagonista del receptor 5HT1a o agonista inverso del receptor 5HT1a;
- Antagonista del receptor prostanoides, por ejemplo antagonista del receptor EP1.



Con respecto al uso de los compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de obesidad y trastornos relacionados, los compuestos también pueden ser útiles conjuntamente con otros agentes contra la obesidad. Agentes contra la obesidad adecuados incluyen antagonistas del receptor cannabinoide 1 (CB-1) (tales como rimonabant), inhibidores de la secreción de apolipoproteína B/proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (apo-B/MTP) (en particular, inhibidores de MTP selectiva para el intestino, tales como edipatapida o dirilotapida), inhibidores de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11 $\beta$ -HSD tipo 1), péptido YY<sub>3-36</sub> y análogos del mismo, agonistas de colecistocinina A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (tales como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas de los receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos, agonistas de los receptores de dopamina (tales como bromocriptina), análogos de los receptores de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas del receptor 5HT<sub>2c</sub>, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir, orlistat), agentes anorexígenos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas de los receptores del neuropéptido Y (en particular, antagonistas de los receptores de NPY-5), agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de los receptores glucocorticoides, antagonistas de los receptores de orexina, agonistas de los receptores del péptido 1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de la proteína relacionada con agouti humana (AGRP), antagonistas del receptor de la grelina, antagonistas o agonistas inversos de los receptores de histamina 3, agonistas de los receptores de la neuromedina U y similares. Otros agentes contra la obesidad, incluyendo los agentes preferidos expuestos más adelante en este documento, son muy conocidos o serán rápidamente evidentes en vista de la presente descripción para un experto en la materia. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con un compuesto que se produce naturalmente que actúa para reducir los niveles de colesterol en plasma. Tales compuestos que se producen naturalmente se llaman comúnmente nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo, extractos de plantas *Hoodia* y niacina. Especialmente se prefieren agentes contra la obesidad seleccionados del grupo que está constituido por antagonistas de CB-1, inhibidores de MTP selectiva para el intestino, orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, péptido YY<sub>3-36</sub> y análogos del mismo, y pseudoefedrina. Preferentemente, los compuestos de la presente invención y las politerapias para el tratamiento de obesidad y afecciones relacionadas se administran conjuntamente con ejercicio y una dieta acertada. Los antagonistas de CB-1 preferidos incluyen Rimonabant (SR141716A también conocido con el nombre comercial Acomplia™ disponible de Sanofi-Synthelabo) descrito en la patente de EE.UU. nº 5.624.941; y compuestos descritos en las patentes de EE.UU. nº 5.747.524, 6.432.984 y 6.518.264; las publicaciones de patente de EE.UU. nº US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855 y US2004/0214838; la solicitud de patente de EE.UU. nº de serie 10/971599 presentada el 22 de octubre de 2004; y las publicaciones de patente PCT nº WO02/076949, WO03/075660, WO04/048317, WO04/013120 y WO04/012671. Inhibidores de MTP selectiva para intestino preferidos incluyen la dirilotapida descrita en la patente de EE.UU. nº 6.720.351; 4-(4-(4-(4-((2-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)fenil)-2-sec-butil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (R103757) descrita en las patentes de EE.UU. nº 5.521.186 y 5.929.075; y la implitapida (BAY 13-9952) descrita en la patente de EE.UU. nº 6.265.431. Otros agentes contra la obesidad representativos para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas y procedimientos de la invención pueden prepararse usando procedimientos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo; la sibutramina puede prepararse como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.929.629; la bromocriptina puede prepararse como se describe en las patentes de EE.UU. nº 3.752.814 y 3.752.888; orlistat puede prepararse como se describe en las patentes de EE.UU. nº 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; y 5.643.874; y PYY<sub>3-36</sub> (incluyendo análogos) puede prepararse como se describe en la patente de EE.UU. nº 2002/0141985 y el documento WO03/027637.

Un grupo preferido en este documento son las combinaciones de los compuestos de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de: inhibidores de PDE5; inhibidores de NEP; agonistas o moduladores selectivos de D3 o D4; moduladores de los receptores de estrógenos y/o agonistas de estrógenos y/o antagonistas de estrógenos; agentes de restitución de testosterona, testosterona o un implante de testosterona; agente de terapia de restitución hormonal con estrógeno, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA), o estrógeno y metiltestosterona.

Combinaciones preferidas para el tratamiento de DEM son combinaciones de los compuestos de la presente invención y uno o más inhibidores de PDE5 y/o inhibidores de NEP.

Combinaciones preferidas para el tratamiento de DSF son combinaciones de los compuestos de la presente invención e inhibidores de PDE5 y/o inhibidores de NEP y/o agonistas o moduladores selectivos de D3 o D4 y/o moduladores de los receptores de estrógenos, agonistas de estrógenos, antagonistas de estrógenos y/o agentes de restitución de testosterona, testosterona, implante de testosterona y/o agente de terapia de restitución hormonal con estrógeno, estrógeno y medroxiprogesterona o acetato de medroxiprogesterona (MPA), estrógeno y metiltestosterona.

Inhibidores de PDE5 particularmente preferidos para tales productos combinados para el tratamiento de DEM o DSF son 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), particularmente presente como la sal de citrato); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil); 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-

- sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo); 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida (TA-1790); 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida (DA 8159) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Inhibidores de NEP particularmente preferidos para tales productos combinados para el tratamiento de DEM o DSF son los compuestos ejemplificados en el documento WO02/079143.

- 10 Cuando se hace referencia en este documento a compuestos contenidos en patentes y solicitudes de patente que pueden usarse según la invención, se alude a los compuestos terapéuticamente activos como se definen en las reivindicaciones (en particular de la reivindicación 1) y los ejemplos específicos (incorporándose todos en este documento por referencia).

- 15 Si una combinación de agentes activos se administra, entonces pueden administrarse simultáneamente, por separado o secuencialmente en formulaciones que pueden ser iguales o diferentes.

### Ensayos biológicos

#### Actividad agonista de los receptores de melanocortina; selectividad

#### Medición de la potencia agonista *in vitro* (CE<sub>50</sub>) de compuestos frente a receptores de melanocortina tipo 1 y 3 (MC1 y MC3).

- 20 La activación de receptores de melanocortina (MC) por agonistas da como resultado la activación de enzimas adenilato ciclasa intracelulares que sintetizan la molécula de señalización del segundo mensajero, adenosín monofosfato 3',5'-cíclico (AMPc). Los cambios en los niveles de AMPc tras el tratamiento de líneas celulares de MC1 y MC3 recombinantes con el compuesto de prueba se midieron y se calculó un cálculo aproximado de potencia de MC1 y MC3 (CE<sub>50</sub>) del siguiente modo:
- 25 Se establecieron líneas celulares de riñón embrionario humano (HEK) u ovario de hámster chino (CHO) transfectadas de manera estable con ADNc de longitud completa que codificaba los receptores de MC1 y MC3 humanos usando procedimientos habituales de biología molecular. Los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) a 4 mM. Se prepararon series de dilución con incrementos de 11 puntos de unidad semilogarítmica del compuesto de prueba normalmente empezando a 50 µM en un tampón que comprendía solución salina tamponada con fosfato (PBS), DMSO al 2,5% y tensioactivo F-127 plurónico al 0,05%. Las células recientemente cultivadas al 80-90% de confluencia se recogieron y se volvieron a suspender en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM). Las células (10.000 para MC3, 20.000 para MC1) se añadieron a las series de dilución del compuesto de prueba en una placa de ensayo de 384 pocillos y se incubaron durante 1 hora a 37°C.
- 30 Entonces se midió la concentración relativa de AMPc en cada pocillo usando un procedimiento de complementación del fragmento de la enzima β-galactosidasa comprado en forma de kit como el kit Discoverx cAMP II de GE Healthcare / Amersham Biosciences, RU. En el caso de MC1, se incluyó 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) a una concentración de 750 µM en DMEM cuando las células se volvieron a suspender para el ensayo. Las lecturas de fluorescencia tomadas de cada pocillo de ensayo que se convirtieron en efecto en porcentaje respecto a los pocillos de control máximos correspondientes a una concentración de hormona estimulante de alfa-melanocitos demostraron dar un efecto máximo. Las curvas sigmoidales se ajustaron a representaciones de la concentración de inhibidor en log<sub>10</sub> frente al efecto en porcentaje. Usando una aplicación de software hecha por encargo llamada SIGHTS y los cálculos aproximados de CE<sub>50</sub> determinados por el software como la concentración del compuesto de prueba que da un efecto a mitad de camino entre las asíntotas inferiores y superiores de la curva sigmoidal de respuesta a dosis.
- 35 Cada experimento incluyó una determinación de CE<sub>50</sub> para la hormona estimulante de alfa-melanocitos que se usó como un patrón para seguir la consistencia del ensayo y permitir una comparación justa entre cálculos aproximados de CE<sub>50</sub> obtenidos en diferentes experimentos.

La actividad de CE<sub>50</sub> de MC5 y MC4 se determinó como se describe por los protocolos de ensayo D y E, respectivamente, en el documento US2005/0176772 (páginas 28-30).

#### Inhibición de Nle4, D-Phe7-α-MSH en el receptor de MC4

- 50 Nle4, D-Phe7-α-MSH es un análogo estable de la hormona estimulante de melanocitos (MSH) que es un agonista del receptor de MC4 (MC4R). Los compuestos pueden evaluarse para su capacidad para inhibir Nle4, D-Phe7-α-MSH uniéndose a membranas de células que expresan el MC4R usando un ensayo de unión por competición frente a [<sup>125</sup>I] Nle4, D-Phe7-α-MSH.

- 55 Células que expresaban el MC4R se sometieron a homogeneización y el fragmento de membrana se aisló por centrifugación diferencial. Las membranas celulares de MC4R de CHO-CRE se acoplaron a perlas tipo A de SPA PVT-PEI-WGA durante 2 horas, se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 min y se suspendieron a una concentración

de 300 ug de perla/ml (0,15 ug de membrana, 15 ug de perla por pocillo). La mezcla de perlas/membranas se incubó con [<sup>125</sup>I] Nle4, D-Phe7- $\alpha$ -MSH 0,06 nM y 11 concentraciones semilogarítmicas de ligando competidor, por duplicado, en un volumen total de 50  $\mu$ l de tampón por pocillo (HEPES 25 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, F68 plurónico al 1%, 1 comprimido de EDTA-inhibidor de proteasa Complete/50 ml, pH7). No se determinó unión específica mediante la inclusión de SHU9119 100 nM. La reacción se inició mediante la adición de perla/membranas y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 12 horas (la primera hora en un agitador de placas), después de lo que la cantidad de radiactividad presente se determinó usando un contador de placas Wallac. Los valores de Ki se determinaron mediante análisis de datos usando un software apropiado.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan una constante de unión en el receptor de MC4 expresada como un valor de Ki frente a Nle4, D-Phe7- $\alpha$ -MSH inferior a aproximadamente 1000 nM, más preferentemente inferior a 500 nM, todavía más preferentemente inferior a aproximadamente 100 nM y todavía más preferentemente inferior a aproximadamente 50 nM, determinándose dicho valor de Ki usando el ensayo anteriormente descrito.

#### Inhibición de Nle4, D-Phe7- $\alpha$ -MSH en el receptor de MC3

Nle4, D-Phe7- $\alpha$ -MSH es un análogo estable de la hormona estimulante de melanocitos (MSH) que es un agonista del receptor de MC3 (MC3R). Los compuestos pueden evaluarse para su capacidad para inhibir Nle4, D-Phe7- $\alpha$ -MSH uniéndose a membranas de células que expresan el MC3R usando un ensayo de unión por competición frente a [<sup>125</sup>I] Nle4, D-Phe7- $\alpha$ -MSH.

Células que expresaban el MC3R se sometieron a homogeneización y el fragmento de membrana se aisló por centrifugación diferencial. Las membranas celulares de MC3R de CHO-CRE se acoplaron a perlas tipo A de SPA PVT-PEI-WGA durante 2 horas, se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 min y se suspendieron a una concentración final de ensayo de 800 ug de perla/ml (1,2 ug de membrana, 40 ug de perla por pocillo). La mezcla de perlas/membranas se incubó con [<sup>125</sup>I] Nle4, D-Phe7- $\alpha$ -MSH 0,06 nM y 11 concentraciones semilogarítmicas de ligando competidor, por duplicado, en un volumen total de 50  $\mu$ l de tampón por pocillo (HEPES 25 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, F68 plurónico al 1%, 1 comprimido de EDTA-inhibidor de proteasa Complete/50 ml, pH7). No se determinó unión específica mediante la inclusión de SHU9119 100 nM. La reacción se inició mediante la adición de perla/membranas y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 12 horas (la primera hora en un agitador de placas), después de lo que la cantidad de radiactividad presente se determinó usando un contador de placas Wallac. Los valores de Ki se determinaron mediante análisis de datos usando un software apropiado.

#### Selección de mezclas 3 $\mu$ M de alta densidad para interacciones fármaco-fármaco (DDI)

Una interacción de fármacos es una situación en la que una sustancia afecta la actividad de otro fármaco, es decir, los efectos aumentan o disminuyen, o juntos producen un nuevo efecto que ninguno lo produce por sí mismo. Las interacciones de fármacos pueden ser el resultado de diversos procesos, pero uno relativamente común es cuando un fármaco afecta la farmacocinética de otro inhibiendo el citocromo P450 que lo metaboliza. Debido a la importancia de estos fenómenos, la evaluación del potencial de DDI para nuevas entidades químicas (NEQ) se considera importante al principio del proceso de descubrimiento de fármacos.

La selección de mezclas para DDI en microsomas de hígado humano (HLM) se realiza de un modo completamente automatizado y el objetivo de la selección es proporcionar una evaluación de un único punto del potencial de DDI de nuevas entidades químicas (NEQ; probadas a 3  $\mu$ M) frente a las 4 enzimas primarias de citocromo P450 1A2, 2D6, 2C9 y 3A4.

El enfoque de mezcla de sustratos para DDI con P450 utiliza microsomas de hígado humano junto con muestras de fármacos clínicos específicos para isoformas y permite la medición simultánea de la inhibición de las actividades de P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 en una única incubación. Esto se ejecuta a alto rendimiento con detección simultánea de metabolitos por EM-CL/EM. Este procedimiento se ha probado minuciosamente y evaluado usando compuestos patrón. Los sustratos de sondeo usados se facilitan en la tabla siguiente.

Fuente de microsomas	Microsomas de hígado humano combinados
Concentración de microsomas	0,1 mg/ml
Concentración de P450	0,03 $\mu$ M
Sistema de regeneración	NADPH (1,3 mM)
Tiempo de ensayo	8 min
Sustrato de sondeo (sondeado con enzima)	Concentración
Tacrina (1A2)	2 $\mu$ M
Diclofenac (2C9)	5 $\mu$ M
Dextrometorfano (2D6)	5 $\mu$ M
Midazolam (3A4)	2 $\mu$ M
Inhibidores	Concentración
NCE (compuesto de prueba)	3 $\mu$ M
Miconazol (control universal)	3 $\mu$ M

5 El aspecto del metabolito de cada sustrato se mide con el tiempo en presencia y ausencia de NCE (compuesto de prueba/inhibidor) a una concentración de 3  $\mu$ M. Los compuestos se evalúan respecto a su potencial inhibitorio como un valor en porcentaje y se interpretan usando el siguiente esquema. Entonces, estos datos se usan conjuntamente con otras mediciones para evaluar la idoneidad de NCE y para ayudar en el diseño y la progresión de compuestos.

Inhibición en %	CI <sub>50</sub>
> 75%	< 1 $\mu$ M
25-75%	1-10 $\mu$ M
< 25%	> 10 $\mu$ M

#### Inhibición de AGRP

10 La proteína relacionada con agouti (AGRP) es un antagonista/agonista inverso endógeno de alta afinidad para el receptor de MC4 (Lu y col., 1994, *Nature* 371: 799-802; Ollman y col., 1997, *Science* 278: 135-138). Los niveles de AGRP se regulan por incremento con el ayuno (Mizuno & Mobbs 1999, *Endocrinology*. 140: 4551-4557) y, por tanto, es importante evaluar la capacidad de agentes contra la obesidad que actúan a través del receptor de MC4 para inhibir la unión de AGRP. Se ha determinado que este fragmento del extremo C de AGRP contiene los determinantes de unión a MC4R (Yang y col., 1999, *Mol Endocrinol* 13: 148-155), por tanto, los compuestos pueden

15 evaluarse para su capacidad para inhibir la unión de AGRP a membranas de las células que expresan el MC4R usando un ensayo de unión por competición frente a [<sup>125</sup>I]AGRP(87-132). Para este fin, las células que expresan el MC4R se sometieron a homogeneización y el fragmento de membrana se aisló por centrifugación diferencial. Las membranas celulares de MC4R de CHO-CRE (12  $\mu$ g de proteína) se incubaron con [<sup>125</sup>I]AGRP(87-132) 0,3 nM y 11 concentraciones semilogarítmicas de ligando competidor, por duplicado, en un volumen total de 100  $\mu$ l de tampón (HEPES 25 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, BSA al 0,5%, pH 7,0). No se determinó unión específica mediante la

20 inclusión de SHU9119 1  $\mu$ M. La reacción se inició mediante la adición de membranas y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se finalizó mediante filtración rápida sobre filtros GF/C (previamente puestos en remojo en PEI al 1%) usando un colector a vacío seguido por cinco lavados con 200  $\mu$ l de tampón de lavado helado (tampón de unión que contiene NaCl 500 mM). Los filtros se pusieron en remojo en 50  $\mu$ l de fluido de centelleo y la cantidad de radiactividad presente se determinó mediante recuento de centelleo líquido.

25 Los valores de K<sub>i</sub> se determinaron mediante análisis de datos usando un software apropiado.

Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan una constante de unión en el receptor de MC4 expresada como un valor de  $K_i$  frente a AGRP inferior a aproximadamente 1000 nM, más preferentemente inferior a 500 nM, todavía más preferentemente inferior a aproximadamente 100 nM y todavía más preferentemente inferior a aproximadamente 50 nM, determinándose dicho valor de  $K_i$  usando el ensayo anteriormente descrito. Usando este ensayo, los compuestos según la presente invención presentan una constante de unión en el receptor de MC4 expresada como un valor de  $K_i$  frente a AGRP inferior a 1000 nM.

Estudio de la ingesta de alimentos: Para evaluar la eficacia de un agonista de MC4 en la ingesta de alimentos y el peso corporal durante un periodo de 24 horas en la rata macho

Las ratas se aclimatarán a alojamientos individuales y condiciones de iluminación inversas (9,30 am - 9,30 pm) durante aproximadamente dos semanas antes del inicio del estudio. Las ratas se aclimatarán a las jaulas de equipamiento científico técnico\* (TSE) aproximadamente 24 horas antes del día del estudio. Las ratas se asignarán aleatoriamente a un grupo de tratamiento en la mañana del estudio basado en su peso ( $n = 5/\text{tratamiento}$ ). Cada rata recibirá o el agonista de MC4 o vehículo por vía oral justo antes de apagarse las luces. Tras la dosificación, la rata se devolverá inmediatamente a la jaula TSE y se controlará la ingesta de alimentos y el consumo de agua durante el curso del estudio (24 horas). También se controlará la actividad locomotora en forma de interrupciones de heces de luz.

Al final del estudio, las ratas se sacrificarán mediante sangrado bajo anestesia terminal con isoflurano. La sangre se sacará de la rata mediante punción cardiaca y se analizará para los niveles de concentración de fármaco y biomarcadores.

Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM y las comparaciones entre el control y el tratamiento se analizan por ANOVA. La significancia estadística se acepta a un nivel de  $p < 0,05$ .

Determinación del índice metabólico *in vitro* (ensayo en microsomas de hígado humano (HLM); microsomas de hígado de rata (RLM))

Muchos fármacos son metabolizados por el sistema monooxigenasa de citocromo P450. Esta enzima se encuentra en altas concentraciones en el hígado y está unida al retículo endoplásmico del hepatocito. El sistema enzimático puede obtenerse en estado semipurificado mediante la preparación de las fracciones microsomales hepáticas. La determinación de la semivida *in vitro* de un compuesto en un sistema tal proporciona un indicador útil de estabilidad metabólica.

Materiales y reactivos

Todos los reactivos son de calidad ANALAR.

1.- Tampón fosfato 200 mM (Sigma) - 100 ml de tampón fosfato 1 M pH 7,4 disuelto con 400 ml de agua MilliQ. Si es necesario, el pH debe ajustarse con ácido ortofosfórico concentrado hasta pH 7,4, se prepara mensualmente y se almacena refrigerado (2-8°C).

2.-  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$  0,1 M (BDH) - 2,032 g disueltos en 100 ml de agua MilliQ y se almacena refrigerado (2-8°C).

3.- NADP 0,02 M (Sigma) - 15,3 mg disueltos en 1000  $\mu$ l de agua MilliQ - y luego se almacena refrigerado (2-8°C) para uso posterior.

4.- Ácido D-L isocítrico 0,1 M (Sigma) - 129 mg disueltos en 5 ml de agua MilliQ - y luego se almacena refrigerado (2-8°C) para uso posterior.

5.- Deshidrogenasa isocítrica, tipo IV (Sigma) – se almacena refrigerada (2-8°C).

6.- Disolución madre de sustrato (aproximadamente 1 mg/ml) en disolventes orgánicos miscibles tales como metanol, etanol o agua, se almacena refrigerada (2-8°C).

7.- p-Nitroanisol 50 mM (PNA) (Aldrich) - 7,65 mg disueltos en 1 ml de metanol, y se almacena refrigerado (2-8°C) hasta que esté listo para uso.

8.- p-Nitrofenol 50  $\mu$ M (PNP) (Sigma) - 0,69 mg disueltos en 100 ml de agua y se almacena refrigerado (2-8°C).

9.- Ácido tricloroacético al 20% (TCA) (BDH) - 20 g disueltos en 100 ml de agua MilliQ, preparado en vidrio ámbar y se almacena a temperatura ambiente.

10.- Hidróxido sódico 10 M (BDH) - 40 g disueltos en 100 ml de agua MilliQ (debe tenerse cuidado cuando se prepara esta disolución ya que esta reacción es exotérmica), preparado en vidrio "safebreak" y se almacena a temperatura ambiente.

11.- Los microsomas hepáticos o Supermix almacenados a -80°C deberían descongelarse inmediatamente antes de uso, mantenerse en hielo y dispensarse.

12.- Agua MilliQ.

5 13.- Baño de agua con agitación controlado por termostato fijado para dar una temperatura en la incubación de aprox. 37°C.

14.- Reactivo para finalizar la incubación (normalmente disolvente orgánico, ácido o base).

Metodología para la determinación del índice *in vitro* usando microsomas hepáticos y Supermix

El procedimiento explicado resumidamente a continuación es para un volumen total de incubación de 1,5 ml.

1. Se prepara la siguiente mezcla en un tubo de ensayo:

Reactivo	Concentración madre	Concentración en incubación	Volumen añadido (para incubación de 1,5 ml)
Tampón fosfato pH 7,4	200 mM	50 mM	375 µl
MgCl <sub>2</sub>	0,1 M	5 mM	75 µl
Ácido isocítrico	0,1 M	5 mM	75 µl
Deshidrogenasa isocítrica	en botella	1 unidad por ml *	véase abajo*

\*Este volumen se calcula para cada lote nuevo de deshidrogenasa isocítrica

por ejemplo. Concentración de proteína = 18 mg/ml

Actividad enzimática = 3,3 unidades/mg

por tanto la actividad específica = 3,3 x 18 unidades/ml = 59 unidades /ml

Para una incubación de 1,5 ml se requieren 1,5 unidades de actividad enzimática =  $\frac{1,5}{59} \times 1000 = 25,4 \mu\text{l}$ .

10

2. Descongelar los microsomas a temperatura ambiente y añadir suficientes microsomas para dar una concentración final de 0,5 nmol de citocromo P450/ml de incubación, por ejemplo, para una incubación de 1,5 ml, el volumen de microsomas que debe añadirse es:

$$\frac{\text{concentración de P450 requerida en la incubación} \times \text{volumen de incubación}}{\text{concentración de citocromo P450 en la prep. microsomal}}$$

15 3. Añadir suficiente agua MilliQ para dar un volumen total de incubación de 1,425 ml.

4. Sacar 237,5 µl de la mezcla de incubación y colocarlos en un tubo de ensayo para el control positivo de PNA. Añadir 2,5 µl de disolución de PNA, mezclar en vórtex y poner el tubo en una gradilla en el baño de agua con agitación controlado por termostato.

20 5. Sacar 100 µl para el control sin sustrato y ponerlos en un tubo de ensayo. Colocar el tubo de ensayo en una gradilla en el baño de agua con agitación controlado por termostato.

6. Añadir sustrato a la incubación. El sustrato debería estar a una concentración inicial de 1 µM. El volumen de sustrato requerido en los restantes 1,1625 ml de incubación se calcula del siguiente modo:

$$\frac{\text{RMM} \times \text{volumen de incubación} \times \text{conc. inicial en la incubación}}{100 \times \text{conc. de la disolución de sustrato madre}}$$

Nota. El volumen de disolvente orgánico añadido no debe superar el 0,1% del volumen total de incubación.

25 7. Sacar 100 µl de la mezcla de incubación y poner en un tubo de ensayo para el control sin cofactor. Mezclar con vórtex y poner en una gradilla en el baño de agua con agitación controlado por termostato.

8. Preincubar el tubo que contiene la mezcla de incubación, también los tubos de control positivo y sin cofactor, en el baño de agua con agitación controlado por termostato fijado a 37°C durante aprox. 5 min.

9. Añadir NADP para iniciar reacción (75 µl a cada mezcla de incubación de 1,1625 ml, 12,5 µl al tubo de control positivo y 5 µl al tubo sin sustrato) y tomar inmediatamente el primer punto de tiempo. Los tubos de control positivo de PNA, de control sin cofactor y sin sustrato se incuban durante el tiempo total de incubación.

10. Sacar alícuotas de 100 µl hasta 9 puntos de muestreo diferentes de 0 a 60 min (normalmente 0, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min) y terminar la reacción. Pueden usarse tiempos de incubación más largos, pero, después de 120 min, los microsomas se deterioran. La reacción puede terminarse mediante la adición de disolvente orgánico, ácido o base. Al final del procedimiento de incubación, los controles sin cofactor y sin sustrato terminan en un modo similar, es decir, con el mismo reactivo.

11. Procedimiento de control positivo de PNA:

Después de que se ha tomado la muestra final, sacar el control positivo y añadir 1 ml de TCA al 20% a este tubo. También preparar un tubo que contiene 250 µl de un patrón de PNP a 50 µM y añadir 1 ml de TCA al 20%. Mezclar ambos tubos con vórtex y dejarlos durante aprox. 5 min para permitir que la proteína precipite.

15 Centrifugar ambos tubos durante aprox. 5 min en un instrumento fijado a 3500 rpm. Sacar 1 ml de sobrenadante y colocarlo en tubos de ensayo limpios, desechar el resto.

Añadir 1 ml de NaOH 10 M al sobrenadante, mezclar en vórtex y dejar reposar durante aprox. 5 min. Medir con espectrofotómetro el blanco con agua destilada a 400 nm, luego medir la absorbancia del patrón de PNP respecto al agua destilada. La actividad de 4-nitroanisil O-desmetilasa microsomal se calcula del siguiente modo:

20 Cálculo de resultados

$$\frac{\text{Absorbancia de la muestrax nmolesde PNP en el patrón (es decir, 12,5 nmol)}}{\text{Absorbancia del patrón de PNP x 60 x 0,125}}$$

$$= \text{nmoles/min/nmol de P450}$$

Para que sea válido, el valor de actividad de la incubación DEBE ser igual o superior al 85% del valor medio del lote usado para la incubación. Si no se cumple este criterio, entonces la incubación debe repetirse.

25 11. Analizar las muestras (incluyendo control sin cofactor y sin sustrato) mediante un ensayo específico para el sustrato para determinar la cinética de desaparición.

Análisis de datos

30 Los datos obtenidos usando el procedimiento descrito anteriormente pueden cuantificarse en términos del aclaramiento intrínseco *in vitro* del sustrato (Acint). Siempre que la concentración de sustrato sea inferior a Km, el metabolismo debe ser de primer orden dando una representación lineal logarítmica de la desaparición de sustrato con el tiempo.

35 La semivida *in vitro* del sustrato puede determinarse representando el logaritmo natural (ln) de una medida de concentración relativa de sustrato (por ejemplo, relación de fármaco/patrón interno) frente al tiempo y ajustando la recta de mejor ajuste a estos datos. La pendiente de esta recta es la constante de velocidad de primer orden (k) para la desaparición de sustrato y se determina mediante análisis de regresión. Esta constante de velocidad puede convertirse en la semivida según la siguiente ecuación: -

$$\text{semivida } in vitro (t_{1/2}) = - \frac{\ln 2}{k}$$

Alternativamente, la constante de velocidad puede convertirse en un aclaramiento intrínseco (Acint) según la siguiente ecuación: -

$$40 \quad \text{Acint } (\mu\text{l/min/mg}) = (k/\text{concentración de proteína en la incubación (mg/ml)}) * 1000$$

45 Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan un aclaramiento, como se determina por el ensayo anterior, expresado como un valor inferior a aproximadamente 200 µl/min/mg, más preferentemente inferior a 100 µl/min/mg, todavía más preferentemente inferior a aproximadamente 50 µl/min/mg y todavía más preferentemente inferior a aproximadamente 20 µl/min/mg. Usando este ensayo, los compuestos según la presente invención que se han probado presentan un aclaramiento inferior a 200 µl/min/mg.

Procedimientos de administración

Los compuestos de la invención previstos para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como coágulos sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o varios compuestos de la invención o en combinación con uno o varios fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término 'excipiente' se usa en este documento para describir cualquier componente distinto del (de los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán rápidamente evidentes para aquellos expertos en la materia. Tales composiciones y procedimientos para su preparación puede encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse vía oral (incluyendo administración bucal y sublingual), rectal, tópica, parental, ocular, pulmonar, nasal y similares. Formas farmacéuticas incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) se administran por vía oral o intranasal.

La dosificación eficaz del principio activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, las características del mamífero que va a tratarse (por ejemplo peso corporal), la afección que va a tratarse y la gravedad de la afección que va a tratarse. Un experto en la materia puede establecer fácilmente tal dosificación.

Para el tratamiento de disfunción sexual, los compuestos de la presente invención se administran en un intervalo de dosis de aproximadamente 0,001 miligramos (mg) a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg y especialmente de aproximadamente 0,002 mg a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal, preferentemente como una dosis única por vía oral o como un aerosol nasal. Por ejemplo, la administración por vía oral puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, mientras que una dosis intravenosa sólo puede requerir de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y, a criterio del médico, puede quedar fuera del intervalo típico facilitado en este documento.

Cuando se trata la obesidad, conjuntamente con la diabetes y/o hiperglucemia, o sola, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, más preferentemente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 100 mg y especialmente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente administrada en una dosis única o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 3500 mg. Esta pauta de dosificación puede ajustarse para proporcionar la óptima respuesta terapéutica.

Cuando se trata la diabetes melitus y/o hiperglucemia, además de otras enfermedades o trastornos para los que son útiles los compuestos de fórmula I, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente administrada en una dosis única o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 350 mg. Esta pauta de dosificación puede ajustarse para proporcionar la óptima respuesta terapéutica.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso quede fuera de este intervalo, tales como lactantes, personas mayores y las personas obesas.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración por vía oral puede implicar



tragar, de manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual por la que el compuesto entra directamente al torrente circulatorio desde la boca.

5 Las formulaciones adecuadas para administración por vía oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multipartículas o nanopartículas, líquidos o polvos; pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido); chicles; geles; formas farmacéuticas de rápida dispersión; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales/mucoadhesivos.

10 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobre. También pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobre.

15 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas farmacéuticas de rápida disolución, de rápida disgregación, tales como aquellas descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

20 Para formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede estar compuesto del 1% en peso al 80% en peso de la forma farmacéutica, más normalmente del 5% en peso al 60% en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferentemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma farmacéutica.

25 Generalmente se usan aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

30 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Si están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

35 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes comprenden generalmente del 0,25% en peso al 10% en peso, preferentemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

Otros posibles componentes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

40 Comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

45 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o partes de mezclas pueden granularse alternativamente en húmedo, seco o fundidas, congelarse fundidas o extruirse antes de preparar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse; incluso puede encapsularse.

La formulación de comprimidos se trata en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volumen 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

50 Películas orales consumibles para uso humano o veterinario son normalmente formas farmacéuticas de película fina flexible soluble en agua o que puede hincharse en agua que pueden disolverse rápidamente o mucoadhesivas y normalmente comprenden un compuesto de fórmula I, un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de formulación pueden realizar más de una función.

55 El compuesto de fórmula I puede ser soluble en agua o insoluble. Un compuesto soluble en agua normalmente

comprende del 1% en peso al 80% en peso, más normalmente del 20% en peso al 50% en peso, de los solutos. Compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, normalmente hasta el 88% en peso de los solutos. Alternativamente, el compuesto de fórmula I puede estar en forma de perlas multiparticuladas.

- 5 El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y normalmente está presente en el intervalo del 0,01 al 99% en peso, más normalmente en el intervalo del 30 al 80% en peso.

Otros posibles componentes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del aroma, conservantes, agentes estimulantes de la saliva, agentes refrescantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor.

10 Las películas según la invención se preparan normalmente mediante secado por evaporación de películas acuosas finas recubiertas sobre un soporte de fijación o papel desprendible. Esto puede hacerse en una estufa o túnel de secado, normalmente una recubridora-secadora combinada, o mediante liofilización o a vacío.

15 Las formulaciones sólidas para administración por vía oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

20 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de EE.UU. nº 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14, de Verma y *col.* (2001). El uso de goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO00/35298.

25 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al torrente circulatorio, al músculo o a un órgano interno. Medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval y subcutánea. Dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo de microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

30 Las formulaciones parenterales son normalmente disoluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes de tamponamiento (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una disolución no acuosa estéril o como una forma seca que va a usarse conjuntamente con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas habituales muy conocidas para aquellos expertos en la materia.

35 La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de disoluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que potencian la solubilidad.

40 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por tanto, los compuestos de la invención pueden formularse como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen prótesis y semisólidos recubiertos de fármaco y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli(*D*-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas de fármaco.

45 Los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente, (intra)dérmicamente o transdérmicamente a la piel o mucosa. Formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, polvos secantes, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

50 Otros medios de administración tópica incluyen administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- Los compuestos de la invención también pueden administrarse intranasalmente o por inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador
- 5 (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una fina neblina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosano o ciclodextrina.
- El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una disolución o suspensión del
- 10 (de los) compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la liberación por dispersión, solubilización o extensión del activo, un propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.
- Antes de uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el medicamento se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (normalmente inferior a 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en
- 15 lecho fluido, procesamiento en fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.
- Las cápsulas (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la
- 20 invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del comportamiento tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, preferentemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.
- Una formulación en disolución adecuada para uso en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una fina neblina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por descarga y el volumen de descarga puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen
- 25 glicerina y polietilenglicol.
- A aquellas formulaciones de la invención previstas para administración inhalada/intranasal pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.
- 30 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una
- 35 válvula que administra una cantidad dosificada. Las unidades según la invención se disponen normalmente para administrar una dosis dosificada o "disparo" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria global estará normalmente en el intervalo 0,001 mg a 40 mg que puede administrarse en una dosis única o, más normalmente, como dosis divididas a lo largo del día.
- Los compuestos de la invención pueden administrarse rectalmente o vaginalmente, por ejemplo, en forma de un
- 40 supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según convenga.
- Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- 45 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo u oído, normalmente en forma de gotas de una suspensión o disolución micronizada en solución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentillas y sistemas particulados o vesiculares tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como poli(ácido acrílico)
- 50 reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelán, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.
- Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o
- 55 modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

- 5 Se encuentra que, por ejemplo, los complejos de fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como una alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las más comúnmente usadas para estos fines son alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, pudiéndose encontrar ejemplos en las solicitudes de patente internacional nº
- 10 WO91/11172, WO94/02518 y WO98/55148.

Dado que puede desearse administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, dentro del alcance de la presente invención está que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto según la invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

- 15 Por tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) según la invención, y medios para mantener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit tal es el envase alveolado familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

- 20 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación o para titular las composiciones separadas entre ellas. Para ayudar en el cumplimiento, el kit comprende normalmente instrucciones para la administración y puede equiparse con una denominada ayuda de memoria.

Otros aspectos de la invención se enumeran en las reivindicaciones.

Datos biológicos

25

Número de ejemplo	CE50 de MC4 (nM)	Ki de MSH para MC4 (nM)	CE50 de MC3 (nM)	Ki de MSH para MC3 (nM)	Ki de AgRP para MC4 (nM)	HLM (µl/min/mg)	RLM (µl/min/mg)	Inhibición en % del metabolismo de 3A4 a 3 µM
1	<0,52		43,9		39	<7,0	<8,5	54
2	4,53	27	4,26	124	59	<12,0	31	64
3	11,9		16,4			<7,0	<19,8	60
4			55,9		51	60	74	38
5	137		203		552	<7,0	27	34
6	18,9		1460		456		<8,5	32
7	40		1600		714	21	11	19
8	27,5		1090		643	>440	>510	94
9	39,3		520		523	240	411	68
10	11,9	276	493	977	223	20,5	42	19
11	111				417	14		
12	91,6					>352	88,5	
13	37,6		1020		106			6
14	115		129			<9,0	<9,75	
15	53,9		>33400					

ES 2 402 581 T3

(Cont.)

Número de ejemplo	CE50 de MC4 (nM)	Ki de MSH para MC4 (nM)	CE50 de MC3 (nM)	Ki de MSH para MC3 (nM)	Ki de AgRP para MC4 (nM)	HLM (µl/min/mg)	RLM (µl/min/mg)	Inhibición en % del metabolismo de 3A4 a 3 uM
16	34,3		323		251	<45,5	<8,5	83
17	1,59	112	54,9	332	20	>440	>510	35
18	55,5		>8520		965	67	68	34
19	6,5	85,4	425	568	79	21	21	50
20	16,4	251	1120	1020	253	31	51,5	35
21	2,81		283		66	144	58,5	25
22	19,8		1050	5560	5960	179	96	54
23	4,75	65,7	185	264	79	<15,5	<8,5	35
24	59,3		2510		>955	355	>510	87
25	12,4	10,9	189	<0,105	278	308	172	16
26	22,5		4210		363	70	>510	61
27	4,54		390		100	51	31	64
28	24,4		938	1670	516	33	51	77
29	7,54				40	105	36	59
30	5,77		61,5		112	141	69,5	38
31	22,9		410		526	188	292	60
32	8,78	150	76,6	456	160	8	<8,5	31
33	13,4		193		220	186	72	19
34	39,2				375	<7,0	<8,5	50
35	62,2		878		386	100	92	46
36	168				1020	<7,0	17	59
37			325		422	19,5	23	45
38	102				336	<7,0	<8,5	58
39			2100		751	95	58	30
40	69,8		580		430	<7,0	<8,5	64
41	655		>33300		3750	21	30	52
42			>20300		888	25	25	59
43	49,3		1590		248	37		44
44	284		>9630		2130			27
45	44,4		66,1		251	<7,0	<8,5	69
46	15		50,8	551	134	<7,0	<8,5	74

Los efectos del compuesto del ejemplo 2 a 3 mg/kg y 10 mg/kg en la ingesta acumulada de alimentos durante 24 horas y del cambio de peso corporal durante 24 horas, en comparación con el vehículo, se expresan en las figuras 1 y 2.

5 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

APCI	espectro de masas por ionización química a presión atmosférica
$[\alpha]_D$	rotación específica a 589 nm.
a	ancho
Celite®	agente de filtración
$\delta$	desplazamiento químico
d	doblete
dd	doblete doble
EI	ionización por electropulverización
Ej	ejemplo
EMBR	espectro de masas de baja resolución
m	multiplete
m/z	pico del espectro de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
Prec	precursor
Prep	preparación
psi	libras por pulgada cuadrada
c	cuadruplete
s	singlete
t	triplete
CCF	cromatografía en capa fina

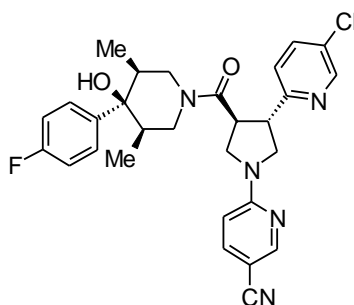
Por conveniencia de la síntesis, aunque en muchos ejemplos los compuestos se han aislado inicialmente en su forma de base libre, éstos se han convertido frecuentemente en sus sales de clorhidrato correspondientes para fines de identificación analítica. Para evitar dudas, tanto la base libre como las formas de sal de HCl se consideran proporcionadas en este documento.

10 Para evitar dudas, los compuestos nombrados usados en este documento se han nombrado usando ACD Labs Name Software v7.11™.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

15 6-[(3S,4S)-3-(5-Cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]nicotinonitrilo

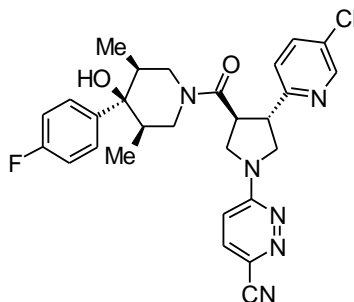


Se añadió 2-cloro-5-cianopiridina (96 mg, 0,69 mmol) a una disolución de la pirrolidina de la preparación 10 (200 mg, 0,46 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (0,32 ml, 1,8 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se calentó a 70°C bajo nitrógeno durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con diclorometano, aumentando la polaridad al 5% de metanol en diclorometano, dando el compuesto del título (191 mg, 77%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,4-0,6 (6H, 4 x d), 0,78-0,82, 1,60-1,68 y 1,97-2,05 (2H, 3 x m), 2,73-2,80 (1H, m), 3,00-3,20 (1H, m), 3,68-4,37 (8H, m), 6,62 (1H, m), 7,01-7,08 y 7,37-7,48 (5H, 2 x m), 7,74 (1H, m), 7,80 y 7,95 (1H, 2 x dd), 8,40 (1H, m), 8,57 y 8,60 (1H, 2 x d); EMBR (EI<sup>+</sup>) 534 [MH<sup>+</sup>]; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -47,0 (c = 0,215, MeOH).

10

### Ejemplo 2

6-[(3S,4S)-3-(5-Cloropiridin-2-il)-4-[[[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo



15

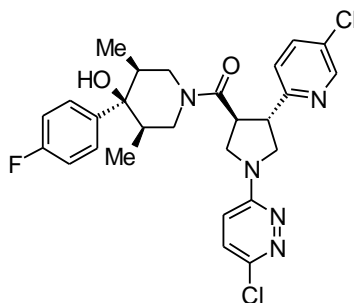
Se añadió 3-cloro-6-cianopiridazina (preparada según el documento US3.637.691) (20 mg, 0,14 mmol) a una disolución de la pirrolidina de la preparación 10 (40 mg, 0,09 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (0,06 ml, 0,37 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se calentó a 70°C bajo nitrógeno durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con diclorometano, aumentando la polaridad al 5% de metanol en diclorometano, dando el compuesto del título (41 mg, 83%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,4-0,6 (6H, 4 x d), 0,78-0,85, 1,60-1,69 y 1,97-2,10 (2H, 3 x m), 2,72-2,80 (1H, m), 3,00-3,23 (1H, m), 3,68-4,38 (8H, m), 6,99-7,08 y 7,38-7,50 (6H, 2 x m), 7,70 (1H, d), 7,80 y 7,94 (1H, 2 x dd), 8,58 y 8,61 (1H, 2 x d); EMBR (EI<sup>+</sup>) 535 [MH<sup>+</sup>].

20

### Ejemplo 3

3R,4R,5S)-1-[[[(3S,4S)-1-(6-Cloropiridazin-3-il)-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

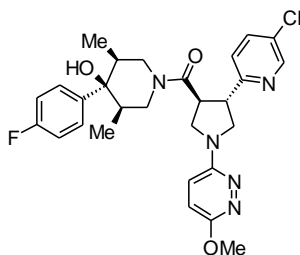
25



Se añadió 1,6-dicloropiridazina (173 mg, 1,2 mmol) a una disolución de la pirrolidina de la preparación 10 (100 mg, 0,23 mmol) y *N*-etilidisopropilamina (0,16 ml, 0,93 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y la mezcla se calentó a 70°C bajo nitrógeno durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con diclorometano, aumentando la polaridad al 5% de metanol en diclorometano, dando el compuesto del título (52 mg, 42%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,4-0,6 (6H, 4 x d), 0,78-0,85, 1,60-1,69 y 1,97-2,10 (2H, 3 x m), 2,72-2,80 (1H, m), 3,00-3,23 (1H, m), 3,68-4,38 (8H, m), 6,99-7,08 y 7,38-7,50 (6H, 2 x m), 7,70 (1H, d), 7,80 y 7,94 (1H, 2 x dd), 8,58 y 8,61 (1H, 2 x d); EMBR (EI<sup>+</sup>) 544 [MH<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 4

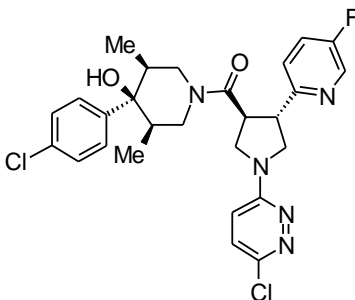
10 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Se añadieron *t*-butóxido de sodio (31 mg, 0,32 mmol), 3-cloro-6-metoxipiridazina (34 mg, 0,23 mmol), tris(dibencilideno)acetato de paladio (0) (8,5 mg, 0,009 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (11,5 mg, 0,0185 mmol) a una disolución de la pirrolidina de la preparación 10 (100 mg, 0,23 mmol) en tolueno (10 ml) y la mezcla se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con diclorometano, aumentando la polaridad al 5% de metanol en diclorometano, dio el compuesto del título (48 mg, 40%) como una espuma amarilla. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,4-0,62 (d+t+t, 6H), 0,86 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,93-2,08 (a, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,17 (t, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,96-4,21 (m, 3H), 4,32 (d, 1H), 6,98-7, (m, 5H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,79+7,48 (2 x dd, 1H), 8,56 (d, 1H); EMBR (EI<sup>+</sup>) 540 [MH<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 5

25 (3R,4R,5S)-4-(4-Clorofenil)-1-[(3S,4S)-1-(6-cloropiridazin-3-il)-4-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

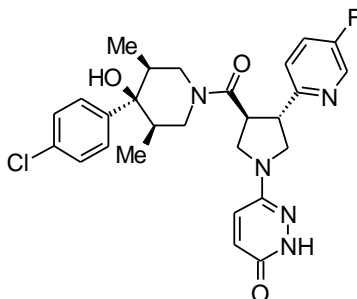


A una disolución de (3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-1-[(3S,4S)-4-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (preparada por los mismos procedimientos que se usan para la amina de la preparación 10 partiendo del aldehído de la preparación 17 y (3R,4s,5S)-4-(4-clorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol, preparado según la solicitud de patente internacional número de publicación WO2005/077935) (120 mg, 0,28 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se añadió 3,6-dicloropiridazina (98 mg, 0,56 mmol), trietilamina (0,12 ml, 0,84 mmol) y fluoruro de cesio (13 mg, 0,084 mmol). La mezcla se agitó a 110°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (5 ml) y se cargó sobre una columna SCX, eluyendo con metanol para eliminar el material no básico y dimetilsulfóxido, seguido por NH<sub>3</sub> 2 M en metanol para eluir el producto básico. El disolvente se eliminó a vacío dando el compuesto del título (74 mg, 49%) como una goma incolora. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,44-0,60 (6H, 4 x d), 0,95-1,02, 1,64-1,73 y 1,94-2,09 (2H, 3 x m), 2,69-2,79 (1H, m), 2,99-3,06 y 3,16-3,22 (1H, 2 x m), 3,74-3,79 (3H, m), 4,01-4,24 (4H, m), 4,32-4,36 (1H, m), 7,02-7,07 (1H, m), 7,29-7,70 (7H, m), 8,45-8,49 (1H, m); EMBR (EI<sup>+</sup>) 544 [MH<sup>+</sup>].



Ejemplo 6

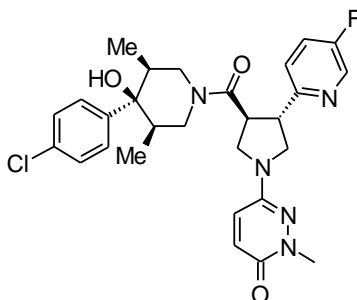
6-[(3S,4S)-3-[[[(3R,4R,5S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona



- 5 Una disolución de cloropiridazina del ejemplo 5 (70 mg, 0,13 mmol) se disolvió en ácido acético desgasificado y se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco ac. 95/5/0,5. Esto dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (37 mg, 55%). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,43-0,59 (6H, 4 x d), 0,94-1,03, 1,64-1,73 y 1,93-2,03 (2H, 3 x m), 2,65-2,78 (1H, m), 2,97-3,03 y 3,14-3,20 (1H, 2 x m), 3,62-3,79 (3H, m),  
10 3,86-4,17 (4H, m), 4,31-4,35 (1H, m), 6,88-6,91 (1H, m), 7,30-7,42 (5H, m), 7,47-7,57 (1H, m), 7,63-7,68 (1H, m), 8,44-8,48 (1H, m); EMBR (EI<sup>+</sup>) 526 [MH<sup>+</sup>].

Ejemplo 7

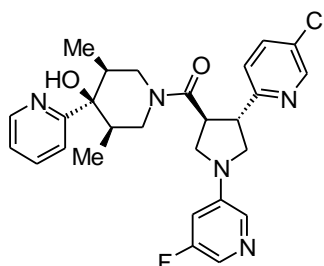
6-[(3S,4S)-3-[[[(3R,4R,5S)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona



- 15 A una disolución de la piridazinona del ejemplo 6 (30 mg, 0,057 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se añadió hexametildisilazida de sodio 1 M en tetrahidrofurano (0,07 ml, 0,07 mmol) y bromuro de litio (6 mg, 0,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 minutos, luego se añadió yoduro de metilo (0,004 ml, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco ac. 95/5/0,5. Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,44-0,59 (6H, 4 x d), 0,94-1,03, 1,64-1,73 y 1,95-2,04 (2H, 3 x m), 2,68-2,78 (1H, m), 2,95-3,01 y 3,14-3,21 (1H, 2 x m), 3,62-3,81 (6H, m), 3,87-4,17 (4H, m), 4,31-4,35 (1H, m), 6,87-6,90 (1H, m), 7,25-7,34 (4H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,48-7,58 (1H, m), 7,64-7,69 (1H, m), 8,44-8,48 (1H, m); EMBR (EI<sup>+</sup>) 540 [MH<sup>+</sup>].

Ejemplo 8

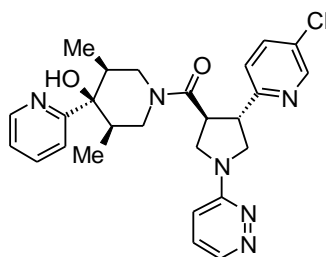
(3R,4R,5S)-1-[[[(3S,4S)-4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-piridin-2-il]piperidin-4-ol



A una disolución de (3R,4R,5S)-1-[[[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol (preparada por el mismo procedimiento que se usa para la amina de la preparación 10 partiendo de (3R,4s,5S)-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol, preparado según la solicitud de patente internacional número de publicación WO2005/077935) (50 mg, 0,12 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió 3-bromo-5-fluoropiridina (25 mg, 0,14 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (4,4 mg, 0,0048 mmol), BINAP (6 mg, 0,0096 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (26 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco ac. 99/1/0,1, aumentando la polaridad a 95/5/0,5. Esto dio el compuesto del título (11 mg, 18%) como una goma amarilla. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,33-0,53 (6H, 4 x d), 0,81-0,93, 1,81-1,92 y 2,08-2,28 (2H, 3 x m), 2,69-2,78 (1H, m), 2,99-3,20 (1H, m), 3,61-3,94 (5H, m), 4,01-4,23 (2H, m), 4,34-4,42 (1H, m), 6,81-6,90 (1H, m), 7,26-7,50 (3H, m), 7,70-7,94 (4H, m), 8,51-8,62 (2H, m); EMBR (EI<sup>+</sup>) 510 [MH<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 9

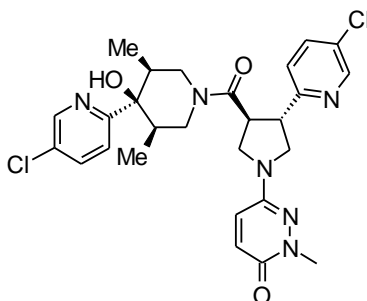
(3R,4R,5S)-1-[[[(3S,4S)-4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol



A una disolución de (3R,4R,5S)-1-[[[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol (preparada por el mismo procedimiento que se usa para la amina de la preparación 10 partiendo de (3R,4s,5S)-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-4-ol, preparado según la solicitud de patente internacional número de publicación WO2005/077935) (50 mg, 0,12 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió 3-cloropiridazina (28 mg, 0,24 mmol), fluoruro de cesio (18 mg, 0,12 mmol) y trietilamina (0,05 ml, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a 100°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y se lavó con 3 x 20 ml de agua. Los extractos acuosos combinados se extrajeron con 10 ml de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10 ml de salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco ac. 99/1/0,1, aumentando la polaridad a 95/5/0,5. Esto dio el compuesto del título (16 mg, 27%) como una goma amarilla. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,20-0,37 (6H, 4 x d), 0,91-1,13, 1,67-1,76 y 1,94-2,09 (2H, 3 x m), 2,54-2,62 (1H, m), 2,87-2,93 y 2,99-3,05 (1H, 2 x m), 3,61-3,74 (3H, m), 3,86-4,08 (4H, m), 4,20-4,26 (1H, m), 6,83-6,88 (1H, m), 7,11-7,44 (4H, m), 7,63-7,78 (2H, m), 8,30-8,46 (3H, m); EMBR (EI<sup>+</sup>) 493 [MH<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 10

6-[[[(3S,4S)-3-(5-Cloropiridin-2-il)-4-[[[(3R,4R,5S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona



A una disolución del ácido carboxílico de la preparación 15 (42 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió *N*-etil-diisopropilamina (0,04 ml, 0,25 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (15 mg, 0,095 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 30 minutos. La amina de la preparación 16 se añadió y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó dando un sólido oleoso amarillo. Éste se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con diclorometano y aumentando la polaridad a diclorometano/metanol 95/5 dando el compuesto del título como sólido amarillo (31 mg, 67%). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,36-0,6 (m, 6H), 1,18 (a, 1H), 1,89 (a, 1H), 2,16 (a, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,13 (m,

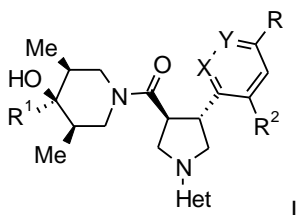
1H), 3,6-4,2 (s + m, 9H), 4,33 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,2-7,5 (m, 3H), 7,78-7,92 (m, 2H), 8,56 (d, 2H); EMBR (EI<sup>+</sup>) 558 [MH<sup>+</sup>].

Ejemplos 11-46

5 Los ejemplos 11-46 se prepararon según los procedimientos descritos anteriormente para los ejemplos 1-10 partiendo del piridinaldehído<sup>1</sup> apropiado y el 3,5-dimetilpiperidin-4-ol<sup>2</sup> sustituido en 4 apropiado.

1. El 2-metoxipiridin-5-carbaldehído está comercialmente disponible. Otros aldehídos se describen en las preparaciones 2, 17, 18 y 22.

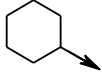
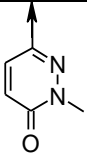

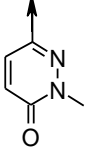
10 2. El (3R,4S,5S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol se describe en la preparación 16. Las síntesis de los otros piperidinoles requeridos se describen en la solicitud de patente internacional número de publicación WO2005/077935.



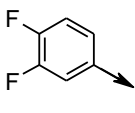
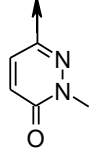
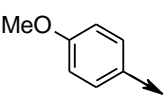
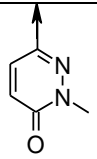
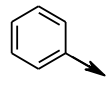
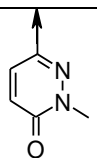
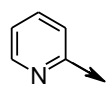
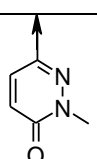
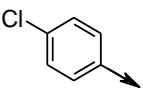
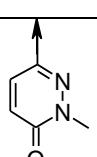

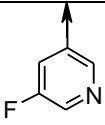
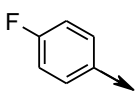
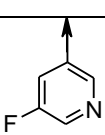

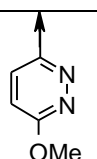
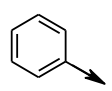
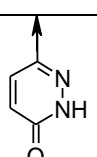
Ejemplo	X	Y	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Het	Datos
11	CH	N	-OMe		H		EMBR (APCI <sup>+</sup> ) 506 [MH <sup>+</sup> ]
12	CH	N	-OMe		H		EMBR (EI <sup>+</sup> ) 488 [MH <sup>+</sup> ]
13	CH	N	-OMe		H		EMBR (EI <sup>+</sup> ) 523 [MH <sup>+</sup> ]

(Cont.)

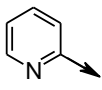
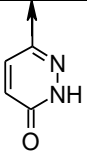
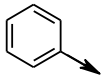
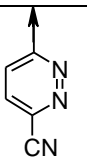
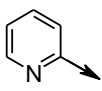
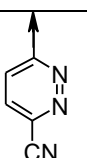
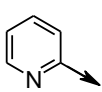
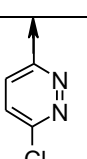
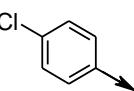
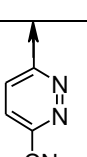
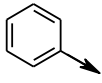
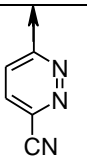
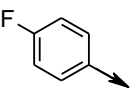
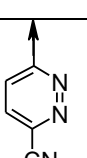
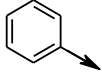
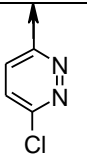
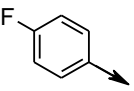
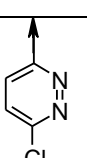
14	CH	N	-OMe		H		EMBR (EI <sup>+</sup> ) 530 [MH <sup>+</sup> ]
15	CH	N	-OMe		H		EMBR (EI <sup>+</sup> ) 530 [MH <sup>+</sup> ]
16	CH	N	-OMe		H		EMBR (APCI <sup>+</sup> ) 531 [MH <sup>+</sup> ]

17	N	CH	Cl		H		EMBR (APCI <sup>+</sup> ) 528 [MH <sup>+</sup> ]
18	N	CH	Cl		H		EMBR (APCI <sup>+</sup> ) 486 [MH <sup>+</sup> ]

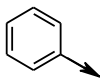
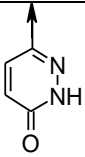
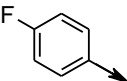
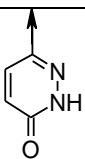
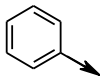
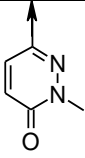
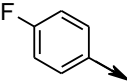
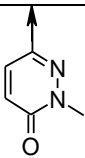
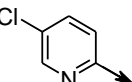
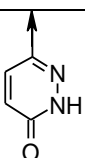
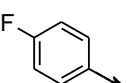
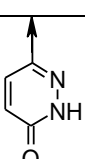
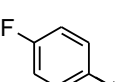
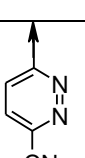
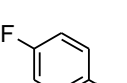
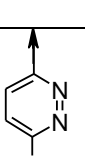
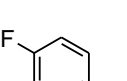
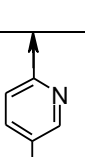
(Cont.)

Ejemplo	X	Y	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Het	Datos
19	N	CH	Cl		H		EMBR (APCI <sup>+</sup> ) 558 [MH <sup>+</sup> ]
20	N	CH	Cl		H		EMBR (APCI <sup>+</sup> ) 552 [MH <sup>+</sup> ]
21	N	CH	Cl		H		EMBR (APCI <sup>+</sup> ) 522 [MH <sup>+</sup> ]
22	N	CH	Cl		H		EMBR (EI <sup>+</sup> ) 523 [MH <sup>+</sup> ]
23	N	CH	Cl		H		EMBR (APCI <sup>+</sup> ) 556 [MH <sup>+</sup> ]
24	N	CH	Cl		H		EMBR (APCI <sup>+</sup> ) 473 [MH <sup>+</sup> ]
25	N	CH	Cl		H		EMBR (APCI <sup>+</sup> ) 527 [MH <sup>+</sup> ]
26	N	CH	Cl		H		EMBR (APCI <sup>+</sup> ) 486 [MH <sup>+</sup> ]
27	N	CH	Cl		H		EMBR (APCI <sup>+</sup> ) 508 [MH <sup>+</sup> ]

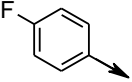
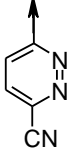
(Cont.)

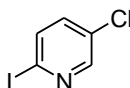
Ejemplo	X	Y	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Het	Datos
28	N	CH	Cl		H		EMBR (EI+) 509 [MH+]
29	N	CH	Cl		H		EMBR (APCI+) 517 [MH+]
30	N	CH	Cl		H		EMBR (EI+) 518 [MH+]
31	N	CH	Cl		H		EMBR (EI+) 527 [MH+]
32	N	CH	F		H		EMBR (EI+) 535 [MH+]
33	N	CH	F		H		EMBR (EI+) 501 [MH+]
34	N	CH	F		H		EMBR (EI+) 519 [MH+]
35	N	CH	F		H		EMBR (EI+) 510 [MH+]
36	N	CH	F		H		EMBR (EI+) 528 [MH+]

(Cont.)

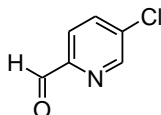
Ejemplo	X	Y	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Het	Datos
37	N	CH	F		H		EMBR (EI+) 492 [MH+]
38	N	CH	F		H		EMBR (EI+) 510 [MH+]
39	N	CH	F		H		EMBR (EI+) 506 [MH+]
40	N	CH	F		H		EMBR (EI+) 524 [MH+]
41	N	CH	-OMe		H		EMBR (EI+) 539 [MH+]
42	N	CH	-OMe		H		EMBR (APCI+) 522 [MH+]
43	N	CH	-OMe		H		EMBR (APCI+) 531 [MH+]
44	N	CH	-OMe		H		EMBR (APCI+) 540 [MH+]
45	N	CH	-CN		H		EMBR (APCI+) 525 [MH+]

(Cont.)

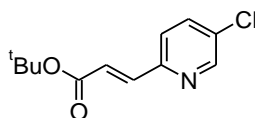
Ejemplo	X	Y	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Het	Datos
46	N	CH	-CN		H		EMBR (APCI+) 526 [MH <sup>+</sup> ]

**PREPARACIONES**5 Preparación 15-Cloro-2-yodopiridina

Se añadió cloruro de acetilo (11,05 ml, 0,155 mol) a una disolución de 2-bromo-5-cloropiridina (20,0 g, 0,103 mol) en acetonitrilo (120 ml) seguido por yoduro de sodio (23,3 g, 0,155 mol) y la mezcla se calentó a reflujo con un tubo de secado acoplado durante 3 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo, se basificó cuidadosamente con carbonato de potasio acuoso saturado, luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sulfito de sodio acuoso saturado (200 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron. Entonces, el residuo se volvió a someter a idéntica reacción y condiciones de tratamiento final con el fin de garantizar la completa reacción y esto dio el compuesto del título (18,71 g, 75%) como un sólido marrón. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,30 (1H, dd), 7,65 (1H, d), 8,35 (1H, d); EMBR (APCI<sup>+</sup>) 240 [MH<sup>+</sup>].

Preparación 25-Cloropiridina-2-carbaldehído

El yoduro de la preparación 2 (18,71 g, 78,1 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió hasta -15°C bajo nitrógeno. Entonces se añadió gota a gota una disolución de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (2 M, 42,2 ml, 84,4 mmol), garantizándose que la temperatura permaneciera por debajo de 0°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta -15°C, se agitó durante 1 hora y se añadió gota a gota dimetilformamida (9,0 ml, 116 mmol), manteniéndose la temperatura por debajo 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de volverse a enfriar hasta 0°C y cuidadosamente se inactivó mediante la adición gota a gota de HCl 2 M (100 ml). Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de ajustarse el pH a 6-7 mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron en un rotavapor, manteniéndose la temperatura por debajo de 30°C, dando el producto bruto (13,7 g) como un aceite marrón que se usó sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,35 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,73 (1H, s), 10,02 (1H, s); EMBR (APCI<sup>+</sup>) 142 [MH<sup>+</sup>].

Preparación 3(2E)-3-(5-Cloropiridin-2-il)acrilato de *tert*-butilo

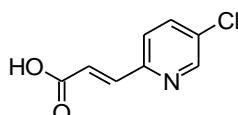
Se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 34 ml, 85 mmol) a una disolución de dietilfosonoacetato de *tert*-butilo (19,1 ml, 81 mmol) en éter dietílico (80 ml) a -78°C bajo nitrógeno y la agitación continuó durante 30 min.



Entonces se añadió gota a gota una disolución del aldehído bruto de la preparación 2 (de 78,1 mmol del yoduro de la preparación 1) en éter dietílico (20 ml), manteniéndose la temperatura por debajo de  $-65^{\circ}\text{C}$ . Una vez se había completado la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas antes de inactivarse cuidadosamente mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con pentano aumentando la polaridad a pentano/acetato de etilo 8:2, dando el compuesto del título (13,34 g, 74% durante 2 etapas) como un aceite. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,51, (9H, s), 6,79 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,52, (1H, d), 7,66 (1H, dd), 8,55 (1H, d); EMBR ( $\text{APCI}^+$ ) 240 [ $\text{MH}^+$ ].

#### 10 Preparación 4

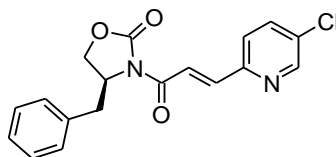
Sal del ácido trifluoroacético del ácido (2E)-3-(5-cloropiridin-2-il)acrílico



Una disolución de ácido trifluoroacético (10 ml) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a una disolución enfriada en hielo del éster de la preparación 3 (2,09 g, 8,7 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió tolueno (10 ml) y se eliminó a vacío y se añadió diclorometano (10 ml) y se eliminó a vacío dando el compuesto del título (2,44 g, 94%) como un sólido rojo. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  6,86 (1H, d), 7,64 (2H, m), 7,87 (1H, dd), 8,59 (1H, d); EMBR ( $\text{APCI}^+$ ) 184 [ $\text{MH}^+$ ].

#### Preparación 5

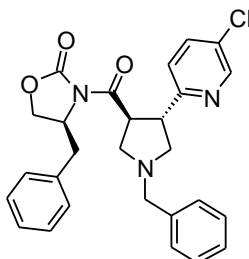
#### 20 (4S)-4-Bencil-3-[(2E)-3-(5-cloropiridin-2-il)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona



Una disolución del ácido de la preparación 4 (2,44 g, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota trietilamina (2,85 ml, 20 mmol), seguido por cloruro de trimetilacetilo (1,11 ml, 9,0 mmol), controlando la velocidad de adición de manera que la temperatura permaneciera por debajo de  $-65^{\circ}\text{C}$ . Entonces, la mezcla se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Se añadió gota a gota  $^n\text{BuLi}$  (2,5 M en hexanos, 4,26 ml, 10,7 mmol) a una disolución de (4S)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (1,74 g, 9,8 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) bajo nitrógeno a  $-78^{\circ}\text{C}$ , controlando la velocidad de adición de manera que la temperatura permaneciera por debajo de  $-65^{\circ}\text{C}$ . Después de agitar a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos, la disolución de anión de oxazolidinona se añadió mediante una cánula a la disolución de anhídrido mixto a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos, luego se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y luego se concentró a vacío para eliminar el tetrahidrofurano. El precipitado sólido se filtró y se lavó con éter dietílico dando el compuesto del título (1,52 g, 54%) como un sólido beige. Las aguas de lavado de éter se evaporaron a sequedad, se suspendieron en éter dietílico y se filtraron dando más producto (0,42 g, 15%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,84 (1H, t), 3,37 (1H, d), 4,22 (2H, m), 4,78 (1H, m), 7,2-7,4 (5H, m), 7,51 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,62 (1H, s); EMBR ( $\text{APCI}^+$ ) 343 [ $\text{MH}^+$ ].

#### Preparación 6

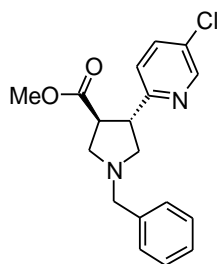
(4S)-4-Bencil-3-[(3S,4S)-1-bencil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona



Se añadió ácido trifluoroacético (90  $\mu$ l, 1,2 mmol) a una suspensión de la oxazolidinona de la preparación 5 (1,93 g, 5,6 mmol) en diclorometano (20 ml) y luego se añadió gota a gota *N*-bencil-*N*-(metoximetil)trimetilsililamina (2,3 ml, 9,0 mmol) durante 10 minutos. Después de completarse la adición, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con acetato de etilo/pentano 2:8, aumentando la polaridad a 2:3 dando la (4*S*)-4-bencil-3-[[*(3R,4R)*-1-bencil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona no deseada (1,16 g, 44%) como el primer componente de elución y la (4*S*)-4-bencil-3-[[*(3S,4S)*-1-bencil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona deseada (1,18 g, 45%) como el segundo componente de elución. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,75 (2H, m), 2,92 (1H, m), 3,20 (3H, m), 3,27 (1H, a), 3,68 (2H, a), 4,14 (2H, m), 4,23 (1H, m), 4,50 (1H, m), 4,67 (1H, m), 7,10-7,40 (11H, m), 7,58 (1H, dd), 8,50 (1H, d); EMBR (APCI $^+$ ) 476 [ $MH^+$ ].

#### Preparación 7

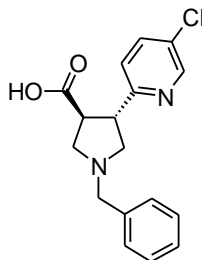
##### (3*S,4S*)-1-Bencil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



Se añadió metóxido de sodio (664 mg, 12 mmol) a una disolución de la oxazolidinona de la preparación 6 (1,17 g, 2,5 mmol) y carbonato de dimetilo (1,03 ml, 12 mmol) en diclorometano (15 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se neutralizó mediante la adición de HCl 2 M (~ 6 ml) y luego se concentró a vacío. El residuo se trituró con acetonitrilo (25 ml) y luego se filtró. La concentración del filtrado dio ácido (3*S,4S*)-1-bencil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico (123 mg, 16%) como sólido amarillo (véase la preparación 8 para los datos espectroscópicos). La fase de acetato de etilo se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con acetato de etilo/pentano 2:8, aumentando la polaridad a 2:3, dio el compuesto del título (371 mg, 45%) como un aceite incoloro. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,71 (1H, t), 2,97 (1H, t), 3,05 (2H, m), 3,23 (1H, m), 3,63 (5H, m), 3,82 (1H, c), 7,15-7,35 (6H, m), 7,55 (1H, d), 8,46 (1H, s); EMBR (APCI $^+$ ) 331 [ $M^+$ ].

#### Preparación 8

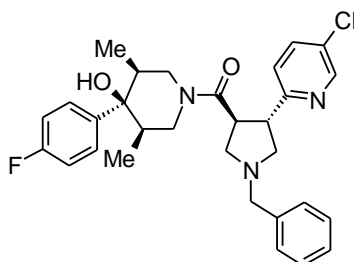
##### Bis-clorhidrato de ácido (3*S,4S*)-1-bencil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico



Una disolución de NaOH (135 mg, 3,3 mmol) en agua (5 ml) se añadió a una disolución del éster de la preparación 7 (371 mg, 1,1 mmol) en dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se recogió en agua (10 ml) y se neutralizó con HCl 2 M (~1,7 ml). Entonces, la mezcla se concentró a vacío, se trituró con acetonitrilo (20 ml) y se filtró. El filtrado se acidificó con HCl etéreo 2 M y se concentró a vacío dando el compuesto del título (290 mg, 68%) como un sólido. RMN  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$  3,40-4,20 (6H, m), 4,53 (2H, m), 7,40-7,60 (6H, m), 7,81 (1H, d), 8,60 (1H, a); EMBR (APCI $^+$ ) 317 [ $MH^+$ ].

#### Preparación 9

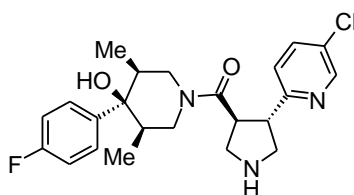
##### (3*R,4R,5S*)-1-[[*(3S,4S)*-1-Bencil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (230 mg, 1,7 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (354 mg, 1,8 mmol) a una disolución del ácido de la preparación 8 (522 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (1,03 ml, 7,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de clorhidrato de (3R,4S,5S)-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (preparado según el documento US2005/176772) (384 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con diclorometano, aumentando la polaridad al 5% de metanol en diclorometano, dando el compuesto del título (546 mg, 71%) como un aceite. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,3-0,6 (6H, 4 x d), 1,23 (1H, m), 1,75-1,95 (2H, m), 2,72 (1H, t), 2,85 (1H, m), 2,90-3,20 (3H, m), 3,45-4,05 (5H, m), 4,32 (1H, d), 7,02 (3H, m), 7,20-7,50 (7H, m), 7,80, (1H, dd), 8,50 (1H, d); EMBR (APCI<sup>+</sup>) 522 [MH<sup>+</sup>].

#### Preparación 10

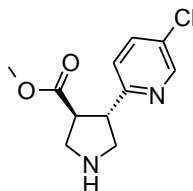
(3R,4R,5S)-1-((3S,4S)-4-(5-Cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbonil-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,3 ml, 2,8 mmol) a una disolución de la amida de la preparación 9 (370 mg, 0,7 mmol) y *N*-etilidiisopropilamina (0,27 ml, 1,6 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre ácido cítrico acuoso al 10% (30 ml) y diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó. El aceite oscuro resultante se recogió en metanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con 5% de metanol en diclorometano, aumentando la polaridad al 10% de metanol en diclorometano, dando el compuesto del título (305 mg, 100%) como un aceite. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 0,4-0,6 (6H, 4 x d), 1,00-1,06, 1,77-1,82 y 1,98-2,05 (2H, 3 x m), 2,76-2,82 (1H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,40-4,10 (6H, m), 4,36 (1H, m), 7,00-7,50 (5H, m), 7,85 y 7,95 (1H, 2 x dd), 8,61 y 8,63 (1H, 2 x d); EMBR (APCI<sup>+</sup>) 432 [MH<sup>+</sup>].

#### Preparación 11

(3S,4S)-4-(5-Cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo

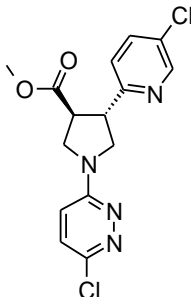


Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (2,33 ml, 21,4 mmol) a una disolución del éster de la preparación 7 (1,77 g, 5,35 mmol) y *N*-etilidiisopropilamina (2,1 ml, 12 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recogió en metanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con diclorometano, aumentando la polaridad al 10% de metanol en diclorometano, dando una mezcla del producto deseado y *N*-etilidiisopropilamina como un aceite. El aceite se recogió en acetato de etilo (30 ml) y el precipitado resultante se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se recogió en acetonitrilo (25 ml). El precipitado resultante se filtró dando el compuesto del título (619 mg, 48%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 3,46 (m, 1H), 3,61-3,77 (m, 7H), 3,74 (s, 3H), 3,98 (m,

1H), 7,42 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H); EMBR (APCI<sup>+</sup>) 241 [MH<sup>+</sup>].

#### Preparación 12

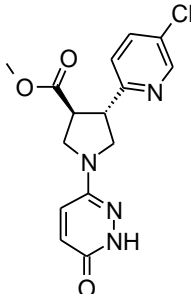
(3S,4S)-1-(6-Cloropiridazin-3-il)-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



- 5 A una disolución de la pirrolidina de la preparación 11 (350 mg, 1,50 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió 3,6-dicloropiridazina (330 mg, 2,20 mmol), trietilamina (0,61 ml, 4,40 mmol) y fluoruro de cesio (220 mg, 1,45 mmol). La mezcla se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se recogió en 25 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se reextrajo con otros 25 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron dando un sólido oleoso naranja pálido que se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano aumentando la polaridad a diclorometano/metanol 95/5. Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 3,66 (s, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,78 (t, 1H), 3,96-4,12 (m, 4H), 7,04 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,52 (s, 1H); EMBR (EI<sup>+</sup>) 353 [MH<sup>+</sup>].

#### Preparación 13

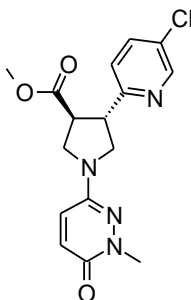
- 15 (3S,4S)-4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



- Una disolución de cloropiridazina de la preparación 12 (803 mg, 2,27 mmol) se disolvió en ácido acético desoxigenado y se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 44 horas. El disolvente se eliminó a vacío y se añadieron 15 ml de metanol. Entonces se burbujeó gas HCl a través de la mezcla de reacción hasta que se saturó y la mezcla se agitó bajo un tubo de secado durante la noche. El metanol se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre DCM y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10%. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó dando el compuesto del título como sólido marrón pálido (577 mg, 76%). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 3,58-3,76 y 3,83-3,97 (6H, 2 x m), 3,65 (3H, s), 6,89 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 8,52 (1H, d); EMBR (EI<sup>+</sup>) 335 [MH<sup>+</sup>].
- 20

#### Preparación 14

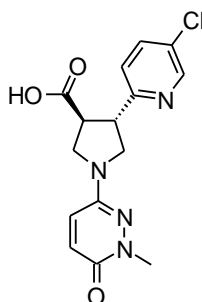
- 25 (3S,4S)-4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo



- 5 A una disolución de la piridazinona de la preparación 13 (557 mg, 1,66 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadió hexametildisilazida de sodio (1 M en tetrahidrofurano, 2,00 ml, 2,00 mmol) y bromuro de litio (173 mg, 2,00 mmol). La reacción se agitó bajo nitrógeno durante 10 minutos antes de añadirse yodometano (0,083 ml, 1,30 mmol). La reacción se agitó bajo nitrógeno durante 4 horas y luego se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó dando un aceite marrón que se purificó usando cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 100% de diclorometano, aumentando la polaridad a diclorometano/metanol 95/5. Esto dio el compuesto del título como un aceite amarillo (500 mg, 90%). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 3,64 (m, 9H), 3,92 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,51 (s, 1H); EMBR (EI<sup>+</sup>) 349 [MH<sup>+</sup>].

10 Preparación 15

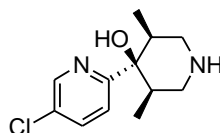
Ácido (3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-carboxílico



- 15 A una disolución del éster de la preparación 14 (500 mg, 1,43 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió hidróxido sódico (172 mg, 4,30 mmol) como una disolución en 5 ml de agua. La reacción se agitó bajo un tubo de secado durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se recogió en agua, se neutralizó con 4 equiv. de HCl 2 M y se evaporó. El residuo se agitó con 20 ml de acetonitrilo y se filtró dando un sólido beige (512 mg que contenían 3 equiv. de NaCl - 338 mg de producto + 174 mg de NaCl). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 3,6 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,7 (t, 1H), 3,9 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H); EMBR (EI<sup>+</sup>) 335 [MH<sup>+</sup>].

Preparación 16

- 20 (3R,4S,5S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol



Etapas A: (3R,4S,5S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

- 25 Una disolución de 2-bromo-5-cloropiridina (6,0 g, 31,2 mmol) en tolueno (90 ml) se enfrió hasta -78°C bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos) (15 ml, 37,5 mmol) durante 12 minutos y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Entonces se añadió gota a gota una disolución de (3R,5S)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ona (preparada según la solicitud de patente internacional número de publicación WO2005/077935) (6,93 g, 28,1 mmol) en tolueno (15 ml) durante 10 minutos y la mezcla se agitó a -78°C durante otras 3 horas antes de dejarse calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se inactivó vertiéndola en cloruro de amonio saturado (100 ml) y, después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y luego se evaporaron a sequedad dando el producto intermedio bruto. La purificación por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con 2% de metanol en diclorometano, aumentando la polaridad al 10% (metanol:amoníaco 880 10:1) en diclorometano, dio (3R,4s,5S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-metoxibencil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol como un aceite naranja (8,48 g, 83%).

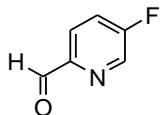
- 35 Etapas B: (3R,4S,5S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

- 40 El producto de la etapa A (6,56 g, 18,2 mmol) se disolvió en diclorometano seco (100 ml), se añadió trietilamina (2,02 g, 20,0 mmol) y la disolución se enfrió hasta 5°C bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (3,1 g, 21,9 mmol) a la disolución con agitación y cuando se completó la adición la mezcla se agitó durante otras 2,5 horas a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad. El aceite bruto se calentó a reflujo en metanol (100 ml) durante 2,5 horas y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) y metanol (10 ml), se añadió carbonato de potasio sólido (10 g) y la mezcla heterogénea se agitó durante

30 minutos. El carbonato de potasio sólido se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. Entonces, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice) eluyendo con 10% de metanol en diclorometano, aumentando la polaridad al 20% (metanol:amoníaco 880 10:1) en diclorometano, dando el compuesto del título (3,37 g, 77%) como un sólido amarillento. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,53 (3H, s), 0,57 (s, 3H), 2,60-2,71 (m, 2H), 3,13 (c, 2H), 3,32 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,50 (1H, d), 9,58 (a, 1H), 9,84 (a, 1H); EMBR (APCI<sup>+</sup>) 241 y 243 [MH<sup>+</sup>].

#### Preparación 17

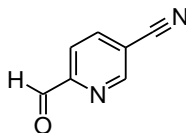
##### 5-Fluoropiridin-2-carbaldehído



10 El compuesto del título se preparó según los procedimientos de las preparaciones 1 y 2 partiendo de 2-bromo-5-fluoropiridina. Esto dio material bruto que contenía tetrahidrofurano y éter dietílico que se usó sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,57 (1H, dt), 8,03 (1H, dd), 8,62 (1H, d), 10,04 (1H, s); EMBR (APCI<sup>+</sup>) 126 [MH<sup>+</sup>].

#### Preparación 18

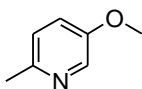
##### 6-Formilnicotinonitrilo



15 Una mezcla de 6-metilnicotinonitrilo (10,0 g, 84,6 mmol) y yodo (20,0 g, 78,8 mmol) en dimetilsulfóxido (150 ml) se calentó a 150°C bajo nitrógeno durante 20 minutos (los gases de reacción se lavaron con lejía para eliminar el sulfuro de dimetilo). Después de enfriarse hasta temperatura ambiente se añadió cuidadosamente bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con tolueno (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron dando el producto deseado como un aceite naranja (5,65 g, 50%) que se usó sin más purificación. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,06 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 9,05 (1H, d), 10,12 (1H, s).

#### Preparación 19

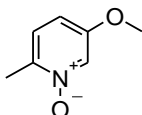
##### 5-Metoxi-2-metilpiridina



25 Se añadió 6-metilpiridin-3-ol (50,0 g, 0,458 mol) a una suspensión de KOH en polvo (103 g, 1,83 mol) en dimetilsulfóxido (750 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1,5 horas. Entonces se añadió gota a gota yoduro de metilo (30 ml, 68,3 g, 0,481 mol) durante 1 hora a la mezcla marrón oscura (exotérmica). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas se añadió agua (1,0 l) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron a 40°C en un rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con pentano, aumentando la polaridad a acetato de etilo, dando el producto volátil como una mezcla ~1:1 con acetato de etilo (40 g, ~23,3 g de producto, 41%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,45 (3H, s), 3,79 (3H, s), 7,02 (1H, d), 7,08 (1H, dd), 8,16 (1H, d).

#### Preparación 20

##### 5-Metoxi-2-metilpiridin-1-óxido

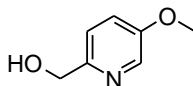


Se añadió en partes ácido m-cloroperbenzoico (51,3 g, 0,297 mol) a una disolución del compuesto de la preparación 19 (40 g de una mezcla 1:1 con acetato de etilo, 23,3 g, 189 mmol) en diclorometano (1500 ml) y la mezcla se agitó

- a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se añadió una disolución de sulfito de sodio (45 g) en agua (250 ml) a la reacción y la mezcla se agitó durante 15 minutos, momento en el cual el papel indicador de almidón/KI dio una prueba negativa de la presencia de oxidante. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó dando un sólido amarillo pálido (54 g) que era una mezcla ~1:1 del producto deseado y ácido m-clorobenzoico (mCBA). Ésta se tomo para la siguiente etapa sin más purificación. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3,84 (3H, s), 6,97 (1H, dd), 7,19 (1H, d), 7,34 (1H, t, mCBA), 7,48 (1H, d, mCBA), 7,94 (1H, d, mCBA), 8,04 (1H, s, mCBA), 8,36 (1H, d).

#### Preparación 21

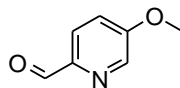
##### (5-Metoxipiridin-2-il)metanol



- Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (28,2 ml, 203 mmol) a una disolución enfriada en hielo del producto de la preparación 20 (~135 mmol) en diclorometano (500 ml), la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El análisis por CCF todavía indicó material de partida en gran parte, así que se añadió gota a gota otra parte de anhídrido trifluoroacético (15 ml, 108 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante otras 27 horas. La reacción se inactivó mediante la cauta adición de metanol (250 ml) y se dejó en agitación durante 30 minutos antes de concentrarse a vacío. Entonces se añadió cuidadosamente hidróxido sódico 2,5 M (100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron dando el producto deseado (12 g, 64%) contaminado con material de partida recuperado (~15% en mol). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3,80 (3H, s), 4,40 (1H, a), 4,66 (2H, s), 7,16 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 8,17 (1H, d).

#### 20 Preparación 22

##### 5-Metoxipiridin-2-carbaldehído

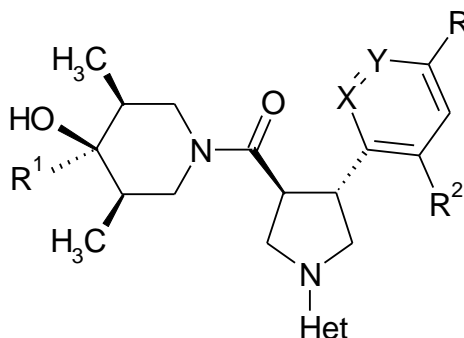


- Se añadió  $\text{MnO}_2$  (97,0 g, 360 mmol) en una parte a una disolución del alcohol de la preparación 21 (12 g, 86 mmol) en diclorometano (500 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el disolvente se eliminó a vacío dando el producto deseado (8,6 g, 73%) contaminado con 5-metoxi-2-metilpiridin-1-óxido (15% en mol) como un aceite naranja. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

$\delta$  3,93 (3H, s), 7,26 (1H, dd), 7,91 (1H, d), 8,37 (1H, d), 9,94 (1H, s).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

- 5 uno de X y Y es N y el otro es CH,  
 R es F, Cl, CN, CF<sub>3</sub> o metoxi, con la condición de que cuando Y sea N, R no sea F o Cl,  
 R<sup>1</sup> es fenilo, 2-piridilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o CH<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), en el que el resto de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN, metilo y metoxi,
- 10 R<sup>2</sup> es H, F o Cl, con la condición de que cuando Y sea N, R<sup>2</sup> no sea F o Cl,  
 Het es un anillo de 6 miembros que contiene uno o 2 átomos de N, siendo el anillo bien aromático o contiene 2 dobles enlaces en el anillo y un sustituyente =O, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, OH, CN, metilo, etilo, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y metoxi
- 15 o alternativamente Het es un anillo de 6 miembros que contiene uno o 2 átomos de N condensados en las posiciones 3,4 respecto a la unión con el anillo de pirrolidina a un anillo aromático de 5 miembros que contiene uno o dos átomos de N adicionales, estando dicho anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido con OH,  
 y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 20
2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que X es N y Y es CH, y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables del mismo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 en el que R es cloro, y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 25 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, CN, metilo y metoxi.
5. Un compuesto según la reivindicación 4, y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sup>1</sup> es fenilo, 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo.
- 30 6. Un compuesto según una cualquiera de reivindicaciones 1 a 3, y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.
7. Un compuesto según la reivindicación 6, y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sup>1</sup> es ciclopropilo o ciclohexilo.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que R<sup>2</sup> es H o F.
- 35 9. Un compuesto según la reivindicación 8, y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente



aceptables del mismo, en el que R<sup>2</sup> es H.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que Het es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilo o 6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, OH, CN, metilo, etilo y metoxi.
11. Un compuesto según la reivindicación 10, y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que Het es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-3-ilo o 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, F, metilo y metoxi.
12. Un compuesto según la reivindicación 11, y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que Het es piridin-2-ilo o piridazin-3-ilo, estando cada uno sustituido en la posición para respecto al enlace que se une al resto de pirrolidina con OH, CN o metoxi.
13. Un compuesto según la reivindicación 12, y las sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que Het es piridazin-3-ilo sustituido en la posición para respecto al enlace que se une al resto de pirrolidina con OH, CN o metoxi.
14. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-piridin-2-ilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
- 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-ciclohexil-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
- (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-1-(6-cloropiridazin-3-il)-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-ciclopropil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]nicotinonitrilo;
- 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-hidroxi-3,5-dimetil-4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-

- il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 5 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cianopiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 10 6-[(3S,4R)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- (3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-1-[(3S,4R)-1-(5-fluoropiridin-3-il)-4-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- 15 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
- 20 (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilpirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- 25 4-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]pirimidin-2(1H)-ona;
- 4-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-1-metilpirimidin-2(1H)-ona;
- (3R,4R,5S)-1-[(3S,4S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(6-metoxipiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-4-(4-fluorofenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol;
- 30 6-[(3S,4S)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;
- 35 6-[(3S,4S)-3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
- 6-[(3S,4S)-3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 6-[(3S,4S)-3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;
- 40 6-[(3S,4S)-3-(3,5-difluoropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;
- 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;
- 45 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;

6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;

y sus sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto según la reivindicación 15 seleccionado de:

5 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;

6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;

10 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;

6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;

6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;

15 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona;

6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;

20 6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3-carbonitrilo;

6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;

6-[(3S,4S)-3-(5-cloropiridin-2-il)-4-[(3R,4R,5S)-4-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]pirrolidin-1-il]piridazin-3(2H)-ona;

25 y sus sales y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto farmacéutico según la reivindicación 1 que es la 6-[(3S,4S)-3-[(3R,4R,5S)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiperidin-1-il]carbonil]-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]-2-metilpiridazin-3(2H)-ona, o una sal o solvato (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal o solvato (incluyendo hidrato) farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal o solvato (incluyendo hidrato) farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

35 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal o solvato (incluyendo hidrato) farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de disfunción sexual, obesidad, diabetes o de una afección urológica.

Figura 1

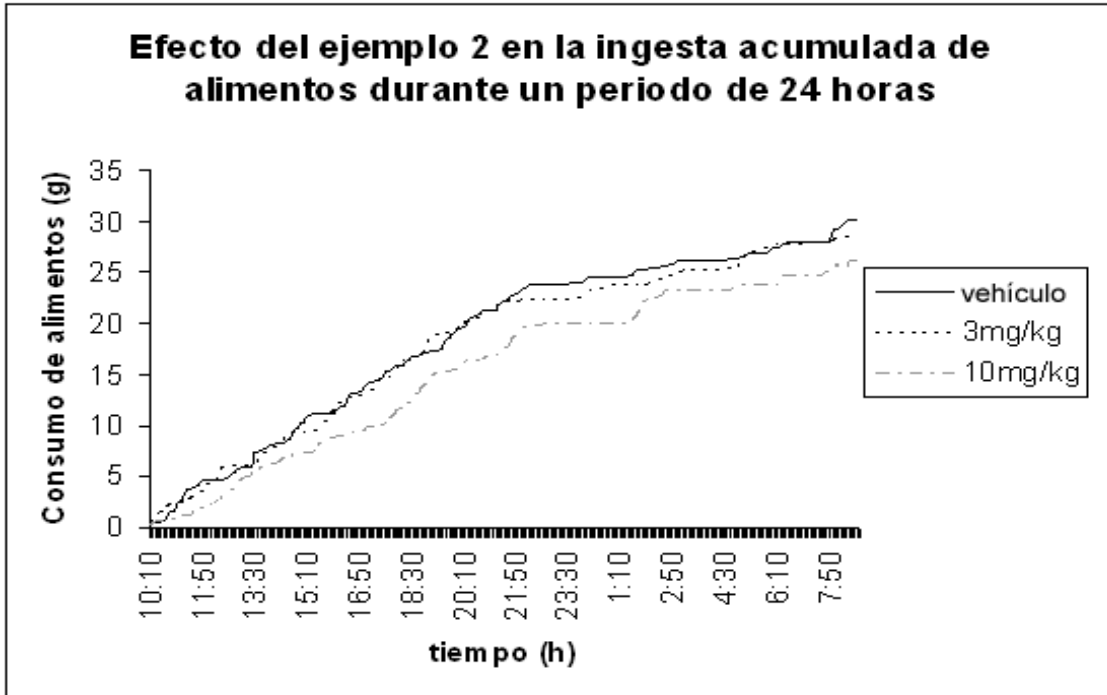


Figura 2

