

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 894 637**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 31/451** (2006.01)

**A61K 31/4523** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2016 PCT/GB2016/052385**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17021729**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2016 E 16750222 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.09.2021 EP 3331529**

54 Título: **Agonistas muscarínicos**

30 Prioridad:

**03.08.2015 GB 201513743**

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

**15.02.2022**

73 Titular/es:

**HEPTARES THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)  
Granta Park, Great Abington  
Cambridge CB21 6DG, GB**

72 Inventor/es:

**BROWN, GILES ALBERT;  
CANSFIELD, JULIE;  
PICKWORTH, MARK;  
TEHAN, BENJAMIN GERALD y  
TEOBALD, BARRY JOHN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 894 637 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

## Agonistas muscarínicos

Esta invención se refiere a compuestos que son agonistas del receptor M<sub>1</sub> y/o receptor M<sub>4</sub> muscarínicos y que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M<sub>1</sub>/M<sub>4</sub>. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y los usos terapéuticos de los compuestos.

## Antecedentes de la invención

Los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR) son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G que median las acciones del neurotransmisor acetilcolina tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Se han clonado cinco subtipos de mAChR, M<sub>1</sub> a M<sub>5</sub>. El mAChR M<sub>1</sub> se expresa predominantemente postsinápticamente en la corteza, el hipocampo, el cuerpo estriado y el tálamo; Los mAChR M<sub>2</sub> se encuentran predominantemente en el tronco encefálico y el tálamo, aunque también en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado, donde residen en las terminales sinápticas colinérgicas (Langmead et al., 2008 Br J Pharmacol). Sin embargo, los mAChR M<sub>2</sub> también se expresan periféricamente en el tejido cardíaco (donde median en la inervación vagal del corazón) y en el músculo liso y las glándulas exocrinas. Los mAChR M<sub>3</sub> se expresan a un nivel relativamente bajo en el CNS, pero se expresan ampliamente en el músculo liso y los tejidos glandulares, tal como las glándulas sudoríparas y salivales (Langmead et al., 2008 Br J Pharmacol).

Los receptores muscarínicos del sistema nervioso central, especialmente el mAChR M<sub>1</sub>, juegan un papel crítico en la mediación del procesamiento cognitivo superior. Las enfermedades asociadas con deficiencias cognitivas, tal como la enfermedad de Alzheimer, van acompañadas de la pérdida de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal (Whitehouse et al., 1982 Science). En la esquizofrenia, que también tiene el deterioro cognitivo como un componente importante del cuadro clínico, la densidad de mAChR se reduce en la corteza prefrontal, el hipocampo y el putamen caudado de los sujetos esquizofrénicos (Dean et al., 2002 Mol Psychiatry). Además, en modelos animales, el bloqueo o daño de las vías colinérgicas centrales da como resultado déficits cognitivos profundos y se ha demostrado que los antagonistas de mAChR no selectivos inducen efectos psicomiméticos en pacientes psiquiátricos. La terapia de sustitución colinérgica se ha basado en gran medida en el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa para prevenir la degradación de la acetilcolina endógena. Estos compuestos han demostrado eficacia frente al deterioro cognitivo sintomático en la clínica, pero dan lugar a eventos adversos que limitan la dosis como resultado de la estimulación de los mAChR M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub> periféricos, incluida la motilidad gastrointestinal alterada, bradicardia, náuseas y vómitos. (<http://www.drugs.com/pro/donepezil.html>; <http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html>).

Los esfuerzos de descubrimiento adicionales se han direccionado a la identificación de agonistas directos de mAChR M<sub>1</sub> con el objetivo de inducir mejoras selectivas en la función cognitiva con un perfil de efectos adversos favorable. Tales esfuerzos dieron como resultado la identificación de una variedad de agonistas, ejemplificados por compuestos tales como xanomelina, AF267B, sabcomelina, milamelina y cevimelina. Se ha demostrado que muchos de estos compuestos son muy eficaces en modelos preclínicos de cognición tanto en roedores como en primates no humanos. Milamelina ha demostrado eficacia frente a los déficits inducidos por escopolamina en la memoria de trabajo y espacial en roedores; sabcomelina mostró eficacia en una tarea de discriminación visual de objetos en monos tití y xanomelina invirtió los déficits inducidos por antagonistas de mAChR en el rendimiento cognitivo en un paradigma de evitación pasiva.

La enfermedad de Alzheimer (AD) es el trastorno neurodegenerativo más común (26.6 millones de personas en todo el mundo en 2006) que afecta a las personas mayores, lo que da como resultado una pérdida profunda de la memoria y una disfunción cognitiva. La etiología de la enfermedad es compleja, pero se caracteriza por dos patologías cerebrales distintivas: agregados de placas amiloides, compuestas en gran parte por péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), y ovillos neurofibrilares, formados por proteínas tau hiperfosforiladas. Se cree que la acumulación de  $A\beta$  es la característica central en la progresión de la AD y, como tal, muchas terapias putativas para el tratamiento de la AD se direccionan actualmente a la inhibición de la producción de  $A\beta$ .  $A\beta$  se deriva de la escisión proteolítica de la proteína precursora de amiloide unida a la membrana (APP). La APP se procesa por dos rutas, no amiloidogénica y amiloidogénica. La escisión de APP por la  $\gamma$ -secretasa es común a ambas vías, pero en la primera, la APP es escindida por una  $\alpha$ -secretasa para producir APP $\alpha$  soluble. Sin embargo, en la ruta amiloidogénica, la  $\beta$ -secretasa escinde la APP para producir APP $\beta$  soluble y también  $A\beta$ . Los estudios in vitro han demostrado que los agonistas de mAChR pueden promover el procesamiento de APP hacia la ruta soluble no amiloidogénica. Los estudios in vivo mostraron que el agonista de mAChR, AF267B, alteró la patología similar a una enfermedad en el ratón transgénico 3xTgAD, un modelo de los diferentes componentes de la enfermedad de Alzheimer (Caccamo et al., 2006 Neuron). Se ha demostrado que el agonista de mAChR cevimelina produce una reducción pequeña, pero significativa, de los niveles de  $A\beta$  en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con Alzheimer, demostrando así una potencial eficacia modificadora de la enfermedad (Nitsch et al., 2000 Neurol).

Los estudios preclínicos han sugerido que los agonistas de mAChR muestran un perfil de tipo antipsicótico atípico en un rango de paradigmas preclínicos. El agonista mAChR, xanomelina, revierte una serie de comportamientos mediados por la dopamina, incluida la locomoción inducida por anfetamina en ratas, la escalada inducida por apomorfina en ratones, el giro impulsado por agonista de dopamina en ratas unilaterales lesionadas con 6-OH-DA y

el malestar motor inducido por anfetaminas en monos (sin EPS responsabilidad). También se ha demostrado que inhibe A10, pero no A9, la activación de las células de dopamina y la evitación condicionada e induce la expresión de c-fos en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, pero no en el cuerpo estriado de las ratas. Todos estos datos sugieren un perfil de tipo antipsicótico atípico (Mirza et al., 1999 CNS Drug Rev). Los receptores muscarínicos también se han implicado en la neurobiología de la adicción. Los efectos reforzantes de la cocaína y otras sustancias adictivas están mediados por el sistema de dopamina mesolímbico, donde los estudios neuroquímicos y conductuales han demostrado que los subtipos de receptores muscarínicos colinérgicos desempeñan funciones importantes en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica. Por ejemplo, los ratones M (4) (-/-) demostraron un comportamiento impulsado por la recompensa significativamente mejorado como resultado de la exposición a la cocaína (Schmidt et al. *Psychopharmacology* (2011) Aug; 216 (3): 367-78). Además, se ha demostrado que la xanomelina bloquea los efectos de la cocaína en estos modelos.

Los receptores muscarínicos también están implicados en el control del movimiento y potencialmente representan tratamientos novedosos para trastornos del movimiento tales como enfermedad de Parkinson, TDAH, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette y otros síndromes asociados con la disfunción dopaminérgica como factor patogénico subyacente que conduce a la enfermedad.

La xanomelina, sabcomelina, milamelina y cevimelina han progresado todas a diversas etapas de desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o esquizofrenia. Los estudios clínicos de fase II con xanomelina demostraron su eficacia frente a diversos dominios de síntomas cognitivos, que incluyen alteraciones del comportamiento y alucinaciones asociadas con la enfermedad de Alzheimer (Bodick et al., 1997 Arch Neurol). Este compuesto también se evaluó en un pequeño estudio de fase II de esquizofrénicos y produjo una reducción significativa de los síntomas positivos y negativos en comparación con el control con placebo (Shekhar et al., 2008 Am J Psych). Sin embargo, en todos los estudios clínicos, la xanomelina y otros agonistas de mAChR relacionados han mostrado un margen de seguridad inaceptable con respecto a los eventos adversos colinérgicos, que incluyen náuseas, dolor gastrointestinal, diarrea, diaforesis (sudoración excesiva), sialorrea (salivación excesiva), síncope y bradicardia.

Los receptores muscarínicos están implicados en el dolor central y periférico. El dolor se puede dividir en tres tipos diferentes: agudo, inflamatorio y neuropático. El dolor agudo tiene una importante función protectora para mantener al organismo a salvo de los estímulos que pueden producir daño tisular; sin embargo, se requiere el manejo del dolor posquirúrgico. El dolor inflamatorio puede ocurrir por muchas razones que incluyen daño tisular, respuesta autoinmune e invasión de patógenos y se desencadena por la acción de mediadores inflamatorios tales como neuropéptidos y prostaglandinas que dan como resultado inflamación y dolor neuronal. El dolor neuropático se asocia con sensaciones dolorosas anormales ante estímulos no dolorosos. El dolor neuropático está asociado con un número de enfermedades/traumas diferentes, tales como lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, diabetes (neuropatía diabética), infección viral (tal como VIH o herpes). También es común en el cáncer como resultado de la enfermedad o como efecto secundario de la quimioterapia. Se ha demostrado que la activación de los receptores muscarínicos es analgésica en un número de estados de dolor a través de la activación de los receptores en la médula espinal y los centros superiores del dolor en el cerebro. Se ha demostrado que el aumento de los niveles endógenos de acetilcolina a través de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, la activación directa de los receptores muscarínicos con agonistas o moduladores alostéricos tienen actividad analgésica. Por el contrario, el bloqueo de los receptores muscarínicos con antagonistas o el uso de ratones anulados aumenta la sensibilidad al dolor. La evidencia del papel del receptor M<sub>1</sub> en el dolor es revisada por D. F. Fiorino y M. Garcia-Guzman, 2012.

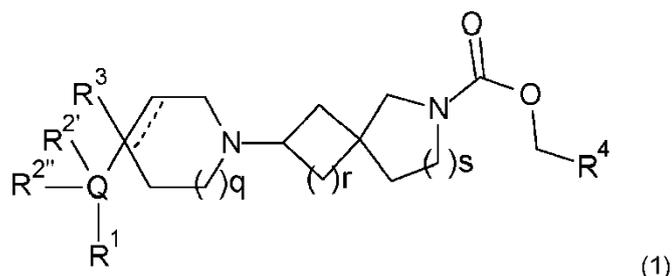
Más recientemente, se ha identificado un pequeño número de compuestos que muestran una selectividad mejorada para el subtipo mAChR M<sub>1</sub> sobre los subtipos mAChR expresados periféricamente (Bridges et al., 2008 Bioorg Med Chem Lett; Johnson et al., 2010 Bioorg Med Chem Lett; Budzik et al., 2010 ACS Med Chem Lett). A pesar de los niveles aumentados de selectividad frente al subtipo mAChR M<sub>3</sub>, algunos de estos compuestos retienen una actividad agonista significativa tanto en este subtipo como en el subtipo mAChR M<sub>2</sub>. Aquí se describe una serie de compuestos que inesperadamente muestran altos niveles de selectividad para el mAChR M<sub>1</sub> y/o M<sub>4</sub> sobre los subtipos de receptores M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub>.

Los documentos WO2014/045031, WO2013/072705 y WO2007/100670 divulgan compuestos como agonistas del receptor muscarínico.

La invención

La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad como agonistas del receptor muscarínico M<sub>1</sub> y/o M<sub>4</sub>. Más particularmente, la invención proporciona compuestos que exhiben selectividad por el receptor M<sub>1</sub> y/o el receptor M<sub>4</sub> en relación con los subtipos de receptores M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub>.

La invención está definida por las reivindicaciones. La invención proporciona un compuesto de fórmula (1):



o una sal del mismo, en la que

q es 1;

r es 1 o 2;

5 s es 0 o 1 donde el total de r y s es 1 o 2;

Q es un anillo de azetidina enlazado al anillo de seis miembros adyacente por el átomo de nitrógeno del anillo de azetidina;

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; metilo; etilo; flúor; oxo y COOMe;

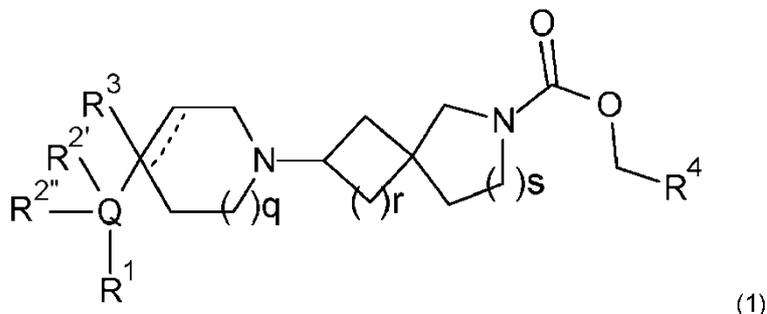
R<sup>2</sup> y R<sup>2''</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno; flúor y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub>

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor;

y la línea de puntos indica un enlace sencillo.

En una realización de esta divulgación (Realización 1.1), también se divulga un compuesto de fórmula (1):



o una sal del mismo, en el que

q es 0, 1 o 2;

r es 1 o 2;

s es 0 o 1 donde el total de r y s es 1 o 2;

20 Q es un anillo de cuatro miembros que contiene 0 o 1 átomos de nitrógeno;

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxilo; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>; NR<sup>7</sup>COR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>COOR<sup>5</sup>; OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; SR<sup>5</sup>; SOR<sup>5</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos;

R<sup>2</sup> y R<sup>2''</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; hidroxilo; metoxi; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>; NR<sup>7</sup>COR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>COOR<sup>5</sup>; OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; SR<sup>5</sup>; SOR<sup>5</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden unirse para formar un anillo fusionado de 4-7 miembros;

- R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxilo; amino; y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-9</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno, dos o tres, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos;
- 5 R<sup>4</sup> es un hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos;
- R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo hidrocarburo C<sub>1-4</sub> no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; o un grupo de fórmula CH<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)COOR<sup>b</sup>;
- 10 R<sup>a</sup> se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo C<sub>1-4</sub> no aromático;
- R<sup>b</sup> es un grupo hidrocarburo C<sub>1-4</sub> no aromático que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor; cloro; bromo; ciano; hidroxilo; metoxi; amino; o un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;
- y la línea de puntos indica un segundo enlace carbono-carbono opcional, siempre que cuando esté presente un segundo enlace carbono-carbono, R<sup>3</sup> esté ausente.
- 15 Los compuestos particulares de la divulgación de fórmula (1) son como se definen en las Realizaciones 1.2 a 1.104 expuestas a continuación.
- 1.2 Un compuesto en el que Q es un anillo de azetidina.
- 1.3 Un compuesto en el que Q es un anillo de ciclobutilo.
- 1.4 Un compuesto en el que Q es un anillo de azetidina unido al anillo adyacente de cinco, seis o siete miembros mediante un átomo de carbono del anillo de azetidina.
- 20 1.5 Un compuesto en el que Q es un anillo de azetidina unido al anillo adyacente de cinco, seis o siete miembros mediante el átomo de nitrógeno del anillo de azetidina.
- 1.6 Un compuesto en el que Q es bicíclico; que tiene un anillo adicional adjunto a Q.
- 1.7 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxilo; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>, COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>; NR<sup>7</sup>COR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>COOR<sup>5</sup>; OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; SR<sup>5</sup>; SOR<sup>5</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos;
- 30 en el que los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido se seleccionan de un grupo R<sup>8</sup> que consiste en hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxilo; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>; NR<sup>7</sup>COR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>COOR<sup>5</sup>; OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; SR<sup>5</sup>; SOR<sup>5</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.
- 35 1.8 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxilo; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>; NR<sup>7</sup>COR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>COOR<sup>5</sup>; OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; SR<sup>5</sup>; SOR<sup>5</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-5</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos;
- 40 en donde los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido se seleccionan de un grupo R<sup>8</sup> que consiste en flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxilo; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>; NR<sup>7</sup>COR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>COOR<sup>5</sup>; OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; SR<sup>5</sup>; SOR<sup>5</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.
- 45 1.9 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxilo; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>; NR<sup>7</sup>COR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>COOR<sup>5</sup>; OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; SR<sup>5</sup>; SOR<sup>5</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos; y un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6
- 50

miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos;

en el que los sustituyentes opcionales para el anillo de arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido se seleccionan de un grupo R<sup>8</sup> que consiste en flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxilo; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>; NR<sup>7</sup>COR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>COOR<sup>5</sup>; OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; SR<sup>5</sup>; SOR<sup>5</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.

1.10 Un compuesto según en el que R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; ciano; oxo; hidroxilo; OR<sup>5</sup>; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>; NR<sup>7</sup>COR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>COOR<sup>5</sup>; OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos, en el que los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido se seleccionan de un grupo R<sup>8</sup> que consiste en flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxilo; ; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>; NR<sup>7</sup>COR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>COOR<sup>5</sup>; OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; SR<sup>5</sup>; SOR<sup>5</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.

1.11 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; ciano; hidroxilo; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>; NR<sup>7</sup>COR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>COOR<sup>5</sup>; OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.

1.12 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; ciano; hidroxilo; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>; NR<sup>7</sup>COR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NR<sup>7</sup>COOR<sup>5</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>; y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor.

1.13 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; ciano; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup> y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor.

1.14 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; ciano; NH<sub>2</sub>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup> y un grupo hidrocarburo no aromático saturado C<sub>1-4</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor.

1.15 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> y un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

1.16 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup> y un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>.

1.17 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; metilo; etilo y COOR<sup>5</sup>.

1.18 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno.

1.19 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> es metilo o etilo.

1.20 Un compuesto en el que R<sup>1</sup> es COOMe; COOEt; Venir; COEt; CONH<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>; CONHMe; CON(Me)<sub>2</sub>; COCF<sub>3</sub>; CO-ciclopropilo; CO-ciclobutilo; CONHET; COH; NH<sub>2</sub>; OMe;

1.21 Un compuesto en el que R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; hidroxilo; metoxi; y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub>; o se une junto con R<sup>1</sup> para formar un anillo aromático fusionado de 6 miembros.

1.22 Un compuesto en el que R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; hidroxilo; metoxi; y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub>.

1.23 Un compuesto en el que R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; metoxi; y un grupo hidrocarburo saturado C<sub>1-4</sub>.

1.24 Un compuesto en el que R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno; flúor; metoxi; y un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

1.25 Un compuesto en el que R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno y un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>.

1.26 Un compuesto en el que R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo.

1.27 Un compuesto en el que R<sup>2</sup> se une junto con R<sup>1</sup> para formar un anillo fusionado de 4 a 7 miembros.

1.28 Un compuesto en el que R<sup>2</sup> se une junto con R<sup>1</sup> para formar un anillo aromático fusionado de 5 o 6 miembros que puede ser arilo o heteroarilo.

- 1.29 Un compuesto  $R^{2^*}$  se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; hidroxilo; metoxi; y un grupo hidrocarburo no aromático  $C_{1-6}$ ; o se une con  $R^1$  para formar un anillo aromático fusionado de 6 miembros.
- 1.30 Un compuesto en el que  $R^{2^*}$  se selecciona de hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxi y un grupo hidrocarburo no aromático  $C_{1-6}$ .
- 5 1.31 Un compuesto en el que  $R^{2^*}$  se selecciona de hidrógeno, flúor, metoxi y un grupo hidrocarburo saturado  $C_{1-4}$ .
- 1.32 Un compuesto en el que  $R^{2^*}$  se selecciona de hidrógeno, flúor, metoxi y un grupo alquilo  $C_{1-4}$ .
- 1.33 Un compuesto en el que  $R^{2^*}$  se selecciona de hidrógeno y un grupo alquilo  $C_{1-3}$ .
- 1.34 Un compuesto en el que  $R^{2^*}$  se selecciona de hidrógeno y metilo.
- 1.35 Un compuesto en el que la línea de puntos representa un segundo enlace carbono-carbono y  $R^3$  está ausente.
- 10 1.36 Un compuesto en el que  $R^3$  está presente y el segundo enlace carbono-carbono opcional está ausente.
- 1.37 Un compuesto en el que  $R^3$  se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxilo; amino; y un grupo hidrocarburo no aromático  $C_{1-6}$  que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.
- 15 1.38 Un compuesto en el que  $R^3$  se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxilo; amino; y un grupo hidrocarburo no aromático  $C_{1-6}$  que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.
- 1.39 Un compuesto en el que  $R^3$  se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxilo; amino; alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-4}$ , en los que el alquilo  $C_{1-4}$  y el alcoxi  $C_{1-4}$  están cada uno opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor.
- 20 1.40 Un compuesto en el que  $R^3$  se selecciona de hidrógeno; flúor; hidroxilo y metoxi.
- 1.41 Un compuesto en el que  $R^3$  es hidrógeno.
- 1.42 Un compuesto en el que  $R^4$  es hidrógeno o un grupo hidrocarburo  $C_{1-6}$  acíclico.
- 1.43 Un compuesto en el que  $R^4$  es hidrógeno o un grupo hidrocarburo  $C_{1-3}$  acíclico.
- 25 1.44 Un compuesto en el que  $R^4$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o un grupo alquínilo  $C_{2-3}$ .
- 1.45 Un compuesto en el que  $R^4$  se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, etínilo y 1-propinilo.
- 1.46 Un compuesto en el que  $R^4$  se selecciona de hidrógeno y metilo.
- 1.47 Un compuesto en el que  $R^4$  es metilo.
- 1.48 Un compuesto en el que  $R^5$ , cuando está presente, es un grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; o un grupo de fórmula  $CH_2N(R^a)COOR^b$ .
- 30 1.49 Un compuesto en el que el grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  no aromático es un grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  saturado.
- 1.50 Un compuesto en el que  $R^5$ , cuando está presente, es hidrógeno.
- 1.51 Un compuesto en el que  $R^5$ , cuando está presente, se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  saturado.
- 35 1.52 Un compuesto en el que el grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  saturado es un grupo alquilo  $C_{1-4}$ .
- 1.53 Un compuesto en el que el grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  saturado es un grupo alquilo  $C_{1-3}$ .
- 1.54 Un compuesto en el que el grupo alquilo  $C_{1-3}$  se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.
- 1.55 Un compuesto en el que el grupo alquilo  $C_{1-3}$  es etilo.
- 1.56 Un compuesto en el que  $R^6$ , cuando está presente, es un grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  no aromático.
- 40 1.57 Un compuesto en el que el grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  no aromático es un grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  saturado.
- 1.58 Un compuesto en el que  $R^6$ , cuando está presente, es hidrógeno.

- 1.59 Un compuesto en el que el grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  saturado es un grupo alquilo  $C_{1-3}$ .
- 1.60 Un compuesto en el que el grupo alquilo  $C_{1-3}$  se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.
- 1.61 Un compuesto en el que  $R^7$ , cuando está presente, es un grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  no aromático.
- 1.62 Un compuesto en el que el grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  no aromático es un grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  saturado.
- 5 1.63 Un compuesto en el que  $R^7$ , cuando está presente, es hidrógeno.
- 1.64 Un compuesto en el que  $R^7$ , cuando está presente, se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  saturado.
- 1.65 Un compuesto en el que el grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  saturado es un grupo alquilo  $C_{1-4}$ .
- 1.66 Un compuesto en el que el grupo hidrocarburo  $C_{1-4}$  saturado es un grupo alquilo  $C_{1-3}$ .
- 10 1.67 Un compuesto en el que el grupo alquilo  $C_{1-3}$  se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.
- 1.68 Un compuesto en el que, cuando  $R^1$  es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, se selecciona de anillos aromáticos que contienen 0, 1 o 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.
- 1.69 Un compuesto en el que el anillo aromático es carbocíclico.
- 15 1.70 Un compuesto en el que el anillo aromático es heterocíclico.
- 1.71 Un compuesto en el que, cuando  $R^1$  es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, se selecciona de anillos aromáticos que contienen 0, 1 o 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.
- 1.72 Un compuesto en el que el anillo no aromático es carbocíclico.
- 20 1.73 Un compuesto en el que el anillo no aromático es heterocíclico.
- 1.74 Un compuesto en el que el anillo es un anillo de 5 miembros.
- 1.75 Un compuesto en el que el anillo es un anillo de 6 miembros.
- 1.76 Un compuesto en el que, cuando  $R^1$  es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, está sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes  $R^8$ .
- 25 1.77 Un compuesto en el que hay 0, 1 o 2 sustituyentes  $R^8$  presentes.
- 1.78 Un compuesto en el que hay 0 sustituyentes  $R^8$  presentes.
- 1.79 Un compuesto en el que hay 1 sustituyente  $R^8$  presente.
- 1.80 Un compuesto en el que hay 2 sustituyentes  $R^8$  presentes.
- 30 1.81 Un compuesto en el que  $R^8$ , cuando está presente, se selecciona de flúor; ciano; oxo; hidroxilo;  $OR^5$ ;  $NR^5R^6$ ;  $COR^5$ ;  $COOR^5$ ;  $OCOR^5$ ;  $NR^7COR^5$ ;  $CONR^5R^6$ ;  $SR^5$ ;  $SOR^5$  y  $SO_2R^5$ ; y un grupo hidrocarburo no aromático  $C_{1-6}$  que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.
- 35 1.82 Un compuesto en el que  $R^8$  se selecciona de flúor; ciano; oxo; hidroxilo;  $OR^5$ ;  $NR^5R^6$ ;  $COR^5$ ;  $COOR^5$ ;  $OCOR^5$  y  $SO_2R^5$ ; y un grupo hidrocarburo no aromático  $C_{1-4}$  que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.
- 1.83 Un compuesto en el que  $R^8$  se selecciona de flúor; ciano; oxo; hidroxilo;  $OR^5$ ;  $NR^5R^6$ ; y un grupo hidrocarburo no aromático  $C_{1-4}$  que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor.
- 40 1.84 Un compuesto en el que  $R^8$  se selecciona de ciano; oxo; hidroxilo;  $OR^5$ ;  $NR^5R^6$ ; y alquilo  $C_{1-4}$ .
- 1.85 Un compuesto en el que q es 0.
- 1.86 Un compuesto en el que q es 1.
- 1.87 Un compuesto en el que q es 2.

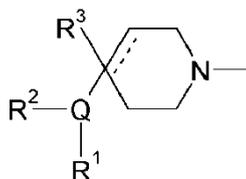
1.88 Un compuesto en el que r es 1.

1.89 Un compuesto en el que s es 0.

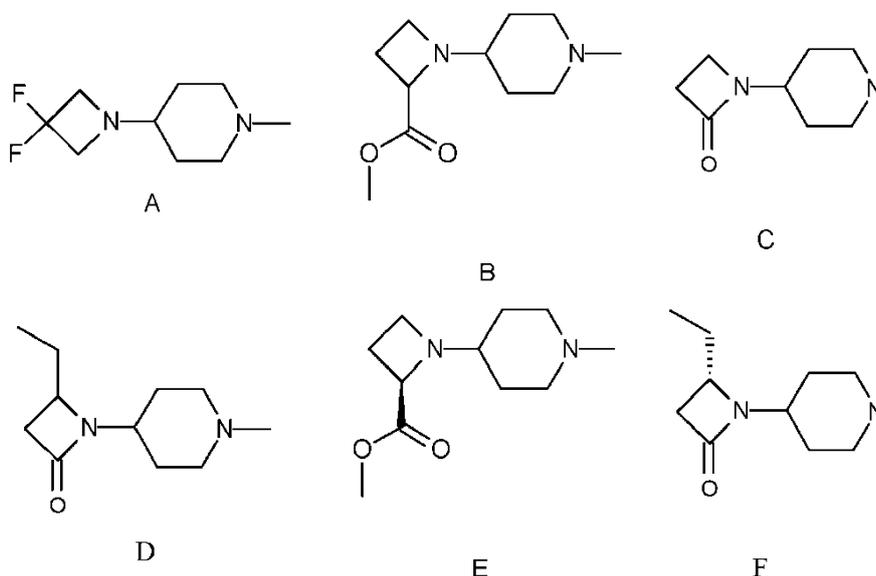
1.90 Un compuesto en el que r es 1 y s es 1.

1.91 Un compuesto en el que r es 2 y s es 0.

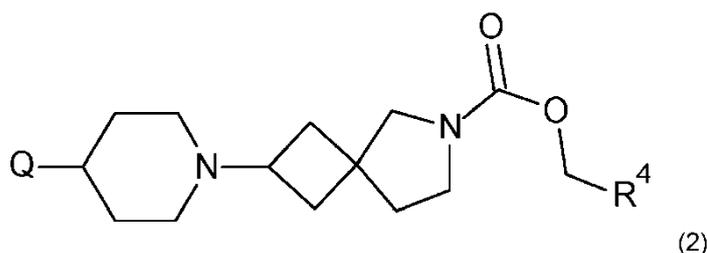
5 1.92 Un compuesto en el que la unidad estructural:



se selecciona de los grupos A a F a continuación:



10 1.92 Un compuesto de acuerdo con que tiene la fórmula (2):



en la que Q es un anillo de 4 miembros opcionalmente sustituido, y R<sup>4</sup> es como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.35 a 1.40.

15 1.93 Un compuesto de acuerdo con la fórmula (2) en la que Q tiene uno o más sustituyentes, por ejemplo uno o dos sustituyentes que se seleccionan de (L)-R<sup>10</sup>, (L)-R<sup>11</sup> y (L)-R<sup>12</sup>, donde L es un enlace o un grupo CH<sub>2</sub>; R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR<sup>15</sup>; NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; COR<sup>15</sup>; CSR<sup>15</sup>; COOR<sup>15</sup>; COSR<sup>15</sup>; OCOR<sup>15</sup>; NR<sup>17</sup>COR<sup>15</sup>; CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; CSNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; NR<sup>17</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; R<sup>17</sup>COOR<sup>15</sup>; OCONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; SR<sup>15</sup>; SOR<sup>15</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>; un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos;

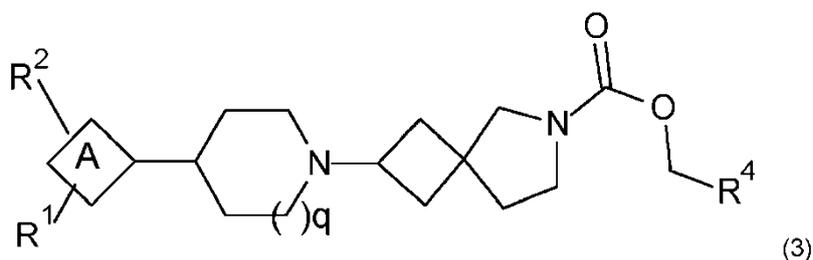
20 en la que los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido se seleccionan de un grupo R<sup>8</sup> que consiste en hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR<sup>5</sup>; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; COR<sup>5</sup>; COOR<sup>5</sup>; OCOR<sup>5</sup>;

$\text{NR}^7\text{COR}^5$ ;  $\text{CONR}^5\text{R}^6$ ;  $\text{NR}^7\text{CONR}^5\text{R}^6$ ;  $\text{NR}^7\text{COOR}^5$ ;  $\text{OCONR}^5\text{R}^6$ ;  $\text{SR}^5$ ;  $\text{SOR}^5$  y  $\text{SO}_2\text{R}^5$ ; y un grupo hidrocarburo no aromático  $\text{C}_{1-6}$  que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos;

- 5 en la que  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$  y  $\text{R}^{17}$  son iguales o diferentes, o pueden unirse para formar un anillo, y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo hidrocarburo  $\text{C}_{1-6}$  no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor y en la que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos; o un grupo de fórmula  $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{COOR}^b$ ; o un grupo de fórmula  $(\text{L})\text{-R}^{18}$  en la que L es un enlace o un grupo  $\text{CH}_2$  y  $\text{R}^{18}$  es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y oxidados formas de los mismos;
- 10

en la que los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido se seleccionan de un grupo  $\text{R}^8$ .

1.94 Un compuesto que tiene la fórmula (3):

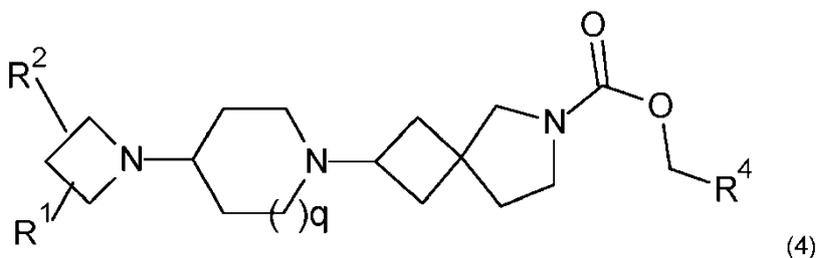


en la que q,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^4$  son como se definieron anteriormente y el anillo A es ciclobutilo o azetidina.

1.95 Un compuesto en el que el anillo A es ciclobutilo.

1.96 Un compuesto en el que el anillo A es azetidina.

1.97 Un compuesto que tiene la fórmula (4):



en la que q,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^4$  son como se definieron anteriormente.

1.98 Un compuesto que es como se define en uno cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-7.

1.99 Un compuesto que tiene un peso molecular de menos de 550.

1.100 Un compuesto que tiene un peso molecular de menos de 500.

- 25 1.101 Un compuesto que tiene un peso molecular de, o menos de 450.

1.102 Un compuesto que está en forma de una sal.

1.103 Un compuesto en el que la sal es una sal de adición de ácido.

1.104 Un compuesto en el que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

#### Definiciones

- 30 En esta solicitud, se aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique otra cosa.

El término "tratamiento", en relación con los usos de los compuestos de fórmula (1), se utiliza para describir cualquier forma de intervención donde se administra un compuesto a un sujeto que padece o corre el riesgo de padecerlo, o potencialmente en riesgo de padecer la enfermedad o trastorno en cuestión. Por tanto, el término "tratamiento" cubre

tanto el tratamiento preventivo (profiláctico) como el tratamiento en el que se muestran síntomas medibles o detectables de la enfermedad o trastorno.

5 El término "cantidad terapéutica eficaz" como se utiliza en este documento (por ejemplo en relación con métodos de tratamiento de una enfermedad o afección) se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz para producir un efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, si la afección es dolor, entonces la cantidad terapéutica eficaz es una cantidad suficiente para proporcionar el nivel deseado de alivio del dolor. El nivel deseado de alivio del dolor puede ser, por ejemplo, la eliminación completa del dolor o una reducción de la gravedad del dolor.

10 El término "grupo hidrocarburo no aromático" como en "grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-10</sub>" o "grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-5</sub> acíclico" se refiere a un grupo que consiste en átomos de carbono e hidrógeno y que no contiene anillos aromáticos. El grupo hidrocarburo puede estar completamente saturado o puede contener uno o más enlaces carbono-carbono o triples enlaces carbono-carbono, o mezclas de dobles y triples enlaces. El grupo hidrocarburo puede ser un grupo de cadena lineal o ramificada o puede consistir en un grupo cíclico o contenerlo. Por tanto, el término hidrocarburo no aromático incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo.

15 Los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilo" arilo, heteroarilo y "cicloalquenilo" se usan en su sentido convencional (por ejemplo, como se define en el Libro de Oro de la IUPAC) a menos que se indique otra cosa.

20 El término "grupo hidrocarburo saturado" como en "grupo hidrocarburo saturado C<sub>1-4</sub>" se refiere a un grupo hidrocarburo que no contiene dobles enlaces carbono-carbono o triples enlaces. Por tanto, el grupo hidrocarburo saturado puede ser un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo, un grupo alquilocicloalquilo o un grupo alquilocicloalquilalquilo.

Ejemplos de grupos hidrocarburos saturados C<sub>1-4</sub> incluyen grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopropilmetilo.

25 El término "cicloalquilo" como se usa en este documento, cuando el número especificado de átomos de carbono lo permite, incluye grupos cicloalquilo monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y grupos bicíclicos y tricíclicos. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos con puentes tales como bicicloheptano, biciclooctano y adamantano.

30 En las definiciones de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> anteriores, cuando se indique, uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden opcionalmente ser reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y (en el caso de R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup>) formas oxidadas de los mismos. Se apreciará que cuando un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo, las valencias más bajas de los heteroátomos en comparación con el carbono significan que se unirán menos átomos a los heteroátomos de los que se habrían unido al átomo de carbono que se ha reemplazado. Así, por ejemplo, la sustitución de un átomo de carbono (valencia de cuatro) en un grupo CH<sub>2</sub> por oxígeno (valencia de dos) significará que la molécula resultante contendrá dos átomos de hidrógeno menos y la sustitución de un átomo de carbono (valencia de cuatro) en un grupo CH<sub>2</sub> por nitrógeno (valencia de tres) significará que la molécula resultante contendrá un átomo de hidrógeno menos.

35 Ejemplos de reemplazos de heteroátomos para átomos de carbono incluyen el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- con oxígeno o azufre para dar un éter -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- o tioéter -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-, sustitución de un átomo de carbono en un grupo CH<sub>2</sub>-C≡CH con nitrógeno para dar un grupo nitrilo (ciano) CH<sub>2</sub>-C≡N, sustitución de un átomo de carbono en un grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- con C=O para dar una cetona -CH<sub>2</sub>-C(O)-CH<sub>2</sub>-, sustitución de un átomo de carbono en un grupo -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- con S=O o SO<sub>2</sub> para dar un sulfóxido -CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>2</sub>- o sulfona -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- con C(O)NH para dar una amida -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- con nitrógeno para dar una amina -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, y reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- con C(O)O para dar un éster (o ácido carboxílico)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-O-. En cada uno de estos reemplazos, debe permanecer al menos un átomo de carbono del grupo hidrocarburo.

#### Sales

40 Muchos compuestos de fórmula (1) pueden existir en forma de sales, por ejemplo sales de adición de ácido o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta divulgación, y las referencias a compuestos de fórmula (1) incluyen las formas de sal de los compuestos de la divulgación.

Las sales son típicamente sales de adición de ácido.

55 Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida mediante métodos químicos convencionales tales como los métodos descritos en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, tapa dura, 388 páginas, agosto de 2002. Generalmente, estas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con la base o el ácido apropiados. en agua o en un

disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se utilizan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

5 Las sales de adición de ácido (como se definieron anteriormente) se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen mono- o di-sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, alginico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canfor-sulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactarico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico),  $\alpha$ -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, ácidos hidrohálidos (por ejemplo, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico), isetiónico, láctico (por ejemplo (+)-L-láctico, ( $\pm$ )-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ( $\pm$ )-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalen-2-sulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, p-toluensulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

10 Cuando los compuestos de fórmula (1) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo por reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por la persona con experiencia. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (1).

20 Los compuestos de la invención pueden existir como mono o di-sales dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y se analizan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al., 1977, Pharmaceutically Acceptable Salts, J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar como formas intermedias que luego se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. 25 Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

#### Estereoisómeros

30 Los estereoisómeros son moléculas isoméricas que tienen la misma fórmula molecular y secuencia de átomos enlazados pero que difieren sólo en las orientaciones tridimensionales de sus átomos en el espacio. Los estereoisómeros pueden ser, por ejemplo, isómeros geométricos o isómeros ópticos.

#### Isómeros geométricos

35 Con isómeros geométricos, el isomerismo se debe a las diferentes orientaciones de un átomo o grupo alrededor de un doble enlace, como en el isomerismo cis y trans (Z y E) alrededor de un doble enlace carbono-carbono, o los isómeros cis y trans alrededor de un enlace amida, o *syn* y *anti* isomerismo alrededor de un doble enlace carbono-nitrógeno (por ejemplo, en una oxima), o isomerismo rotacional alrededor de un enlace donde hay rotación restringida, o isomerismo cis y trans alrededor de un anillo tal como un anillo cicloalcano.

Por consiguiente, en otra realización (Realización 1.121), la divulgación proporciona un isómero geométrico de un compuesto de la divulgación.

#### Isómeros ópticos

40 Cuando los compuestos de fórmula contienen uno o más centros quirales, y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos incluyen todas sus formas ópticas isoméricas (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales, o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto requiera otra cosa.

45 Por consiguiente, en otra realización (Realización 1.132) la divulgación proporciona un compuesto de la divulgación que contiene un centro quiral.

Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o isómeros d y l) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y véase también Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. En t. Ed. Inglés*, 1966, 5, 385-415. Los isómeros ópticos pueden separarse mediante varias técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y tales técnicas son bien conocidas por los expertos en la técnica. Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como el ácido (+)-tartárico, el ácido (-)-piroglutámico, el ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico y (-)- canforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial y luego disociando las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

Cuando los compuestos de la invención existen como dos o más formas ópticas isoméricas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede presentar ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por tanto, en determinadas circunstancias, puede ser deseable utilizar como agente terapéutico sólo uno de un par de enantiómeros, o sólo uno de una pluralidad de diastereoisómeros.

- 5 Por consiguiente, en otra realización (Realización 1.133), la divulgación proporciona composiciones que contienen un compuesto de la divulgación que tiene uno o más centros quirales, en los que al menos el 55% (por ejemplo, al menos el 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto está presente como un único isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

- 10 En una realización general (Realización 1.134), el 99% o más (por ejemplo, sustancialmente todo) de la cantidad total del compuesto (o compuesto para uso) está presente como un solo isómero óptico.

Por ejemplo, en una realización (Realización 1.135) el compuesto está presente como un solo enantiómero.

En otra realización (Realización 1.136), el compuesto está presente como un solo diastereoisómero.

La divulgación también proporciona mezclas de isómeros ópticos, que pueden ser racémicos o no racémicos. Por lo tanto, la divulgación proporciona:

- 15 1.137 Un compuesto de la divulgación que está en forma de una mezcla racémica de isómeros ópticos.

1.138 Un compuesto de la divulgación que está en forma de una mezcla no racémica de isómeros ópticos.

#### Isótopos

- 20 Los compuestos de la divulgación pueden contener una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D), y  $^3\text{H}$  (T). De manera similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$  y  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ .

- 25 De manera análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye dentro de su alcance variaciones isotópicas, a menos que el contexto indique otra cosa. Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo tal como un grupo etilo también cubre variaciones en las que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo está en forma de un isótopo de deuterio o tritio, por ejemplo como en un grupo etilo en el que los cinco átomos de hidrógeno están en forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuterioetilo).

- 30 Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la divulgación (Realización 1.140), el compuesto de la divulgación no contiene isótopos radiactivos. Estos compuestos se prefieren para uso terapéutico. En otra realización (Realización 1.141), sin embargo, el compuesto de la divulgación puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

#### Solvatos

- 35 Los compuestos de fórmula (1) pueden formar solvatos. Los solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación en la estructura en estado sólido (por ejemplo, estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un disolvente no tóxico farmacéuticamente aceptable (al que se hace referencia a continuación como disolvente solvatante). Ejemplos de tales disolventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos se pueden preparar recristalizando los compuestos de la invención con un disolvente o una mezcla de disolventes que contienen el disolvente solvatante. Se puede determinar si se ha formado o no un solvato en un caso dado sometiendo cristales del compuesto a análisis usando técnicas conocidas y estándar tales como el análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y cristalografía de rayos X.
- 40 Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos particularmente preferidos son los hidratos, y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

En consecuencia, en las realizaciones adicionales 1.150 y 1.151, la divulgación proporciona:

1.151 Un compuesto de la divulgación en forma de solvato.

1.152 Un compuesto de la divulgación en el que el solvato es un hidrato.

- 45 Para una discusión más detallada de los solvatos y los métodos usados para producirlos y caracterizarlos, véase Bryn et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, Segunda Edición, publicado por SSCI, Inc de West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

- 50 Alternativamente, en lugar de existir como un hidrato, el compuesto de la invención puede ser anhidro. Por lo tanto, en otra realización (Realización 1.153), la divulgación proporciona un compuesto de la divulgación en forma anhidra (por ejemplo, forma cristalina anhidra).

## Formas cristalinas y amorfas

Los compuestos pueden existir en un estado cristalino o no cristalino (por ejemplo, amorfo). Si un compuesto existe o no en estado cristalino se puede determinar fácilmente mediante técnicas estándar tales como la difracción de rayos X en polvo (XRPD). Los cristales y sus estructuras cristalinas se pueden caracterizar utilizando una serie de técnicas que incluyen cristalografía de rayos X de cristal único, difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y espectroscopia de infrarrojos, por ejemplo espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR). El comportamiento de los cristales bajo condiciones de humedad variable se puede analizar mediante estudios gravimétricos de sorción de vapor y también mediante XRPD. La determinación de la estructura cristalina de un compuesto se puede realizar mediante cristalografía de rayos X que se puede realizar de acuerdo con métodos convencionales tales como los descritos en este documento y como se describe en *Fundamentals of Crystallography*, C. Giacovazzo, HL Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti y M. Catti, (International Union of Crystallography/ Oxford University Press, 1992 ISBN 0-19-855578-4 (p/b), 0-19-85579-2 (h/b)). Esta técnica implica el análisis e interpretación de la difracción de rayos X de monocristales. En un sólido amorfo, la estructura tridimensional que normalmente existe en forma cristalina no existe y las posiciones de las moléculas entre sí en la forma amorfa son esencialmente aleatorias, véase, por ejemplo, Hancock et al. *J. Pharm. Sci.* (1997), 86, 1).

En consecuencia, en realizaciones adicionales, la divulgación proporciona:

1.160 Un compuesto de la divulgación en forma cristalina.

1.161 Un compuesto de la divulgación que es:

(a) de 50% a 100% cristalino, y más particularmente es al menos 50% cristalino, o al menos 60% cristalino, o al menos 70% cristalino, o al menos 80% cristalino, o al menos 90% cristalino, o al menos 95% cristalino, o al menos 98% cristalino, o al menos 99% cristalino, o al menos 99.5% cristalino, o al menos 99.9% cristalino, por ejemplo 100% cristalino.

1.162 Un compuesto de la divulgación que está en forma amorfa.

## Complejos y clatratos

También se incluyen en la divulgación los complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos de la divulgación.

Por consiguiente, en otra realización (Realización 1.180), la divulgación proporciona un compuesto de la divulgación en forma de complejo o clatrato.

## Actividad biológica y usos terapéuticos

Los compuestos de la presente invención tienen actividad como agonistas del receptor muscarínico  $M_1$  y/o  $M_4$ . La actividad muscarínica de los compuestos se puede determinar usando el ensayo Phospho-ERK1/2 descrito en el Ejemplo A a continuación.

Una ventaja significativa de los compuestos de la invención es que son altamente selectivos para el receptor  $M_1$  y/o  $M_4$  en relación con los subtipos de receptor  $M_2$  y  $M_3$ . Los compuestos de la invención no son agonistas de los subtipos de receptores  $M_2$  y  $M_3$ . Por ejemplo, mientras que los compuestos de la invención típicamente tienen valores de  $pEC_{50}$  de al menos 6 (preferiblemente al menos 6.5) y valores de  $E_{m\acute{a}x}$  mayores de 80 (preferiblemente mayores de 95) contra el receptor  $M_1$  y/o  $M_4$  en el ensayo funcional descrito en el Ejemplo A, pueden tener valores de  $pEC_{50}$  de menos de 5 y valores de  $E_{m\acute{a}x}$  de menos de 20% cuando se prueban contra los subtipos  $M_2$  y  $M_3$  en el ensayo funcional del Ejemplo A.

Por consiguiente, en las Realizaciones 2.1 a 2.9 de la divulgación, se describen:

2.1 Un compuesto de la divulgación para uso en medicina.

2.2 Un compuesto de la divulgación para uso como agonista del receptor muscarínico  $M_1$  y/o  $M_4$ .

2.3 Un compuesto de la divulgación que es un agonista del receptor muscarínico  $M_1$  que tiene una  $pEC_{50}$  en el rango de 6.0 a 7.5 y una  $E_{m\acute{a}x}$  de al menos 90 contra el receptor  $M_1$  en el ensayo del Ejemplo A en este documento o un ensayo sustancialmente similar al mismo.

2.4 Un compuesto de la divulgación que es un agonista del receptor muscarínico  $M_1$  que tiene una  $pEC_{50}$  en el rango de 6.5 a 7.5.

2.5 Un compuesto de la divulgación que tiene una  $E_{m\acute{a}x}$  de al menos 95 contra el receptor  $M_1$ .

- 2.6 Un compuesto de la divulgación que es un agonista del receptor muscarínico  $M_4$  que tiene una  $pEC_{50}$  en el rango de 6.0 a 8.0 y una  $E_{m\acute{a}x}$  de al menos 90 contra el receptor  $M_4$  en el ensayo del Ejemplo A de este documento o un ensayo sustancialmente similar al mismo.
- 5 2.7 Un compuesto de la divulgación que es un agonista del receptor muscarínico  $M_4$  que tiene una  $pEC_{50}$  en el rango de 6.5 a 8.0.
- 2.8 Un compuesto de la divulgación que tiene una  $E_{m\acute{a}x}$  de al menos 95 contra el receptor  $M_4$ .
- 2.9 Un compuesto de la divulgación es selectivo para el receptor  $M_1$  y/o  $M_4$  en comparación con los receptores muscarínicos  $M_2$  y  $M_3$ .
- 10 2.10 Un compuesto de la divulgación que es selectivo para el receptor  $M_1$  en comparación con los receptores muscarínicos  $M_2$  y  $M_3$ .
- 2.11 Un compuesto de la divulgación que es selectivo para el receptor  $M_4$  en comparación con los receptores muscarínicos  $M_2$  y  $M_3$ .
- 2.12 Un compuesto de la divulgación que es selectivo para el receptor  $M_1$  en comparación con los receptores muscarínicos  $M_2$ ,  $M_3$  y  $M_4$ .
- 15 2.13 Un compuesto de la divulgación que es selectivo para el receptor  $M_4$  en comparación con los receptores muscarínicos  $M_1$ ,  $M_2$  y  $M_3$ .
- 2.14 Un compuesto de la divulgación que es selectivo para el receptor  $M_1$  y  $M_4$  en comparación con los receptores muscarínicos  $M_2$  y  $M_3$ .
- 20 2.15 Un compuesto de la divulgación que tiene una  $pEC_{50}$  de menos de 5 y una  $E_{m\acute{a}x}$  de menos de 50 contra los subtipos de receptores muscarínicos  $M_2$  y  $M_3$ .
- 2.16 Un compuesto de la divulgación que tiene una  $pEC_{50}$  de menos de 4.5 y/o una  $E_{m\acute{a}x}$  de menos de 30 contra los subtipos de receptores muscarínicos  $M_2$  y  $M_3$ .
- 2.17 Un compuesto de la divulgación para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por el receptor muscarínico  $M_1$ .
- 25 En virtud de su actividad agonista del receptor muscarínico  $M_1$  y/o  $M_4$ , los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos cognitivos y otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico  $M_1$  y/o  $M_4$ , y también se puede utilizar en el tratamiento de diversos tipos de dolor.
- Por consiguiente, en las Realizaciones 2.18 a 2.37 de la divulgación, también se describen:
- 30 2.18 Un compuesto de la divulgación para uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico.
- 2.19 Un compuesto de la divulgación para uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico en el que el trastorno cognitivo o trastorno psicótico comprende, surge de o está asociado con una afección seleccionada entre deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve, demencia frontotemporal, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia presenil, demencia senil, ataxia de Friederich, síndrome de Down, corea de Huntington, hipercinesia, manía, síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, deterioro de las funciones cognitivas que incluyen atención, orientación, trastornos del aprendizaje, memoria (es decir, trastornos de la memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de amnesia global transitoria y deterioro de la memoria asociado con la edad) y función del lenguaje; deterioro cognitivo como resultado de accidente cerebrovascular, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con el sida u otros estados de demencia tales como demencia por infarto múltiple, demencia alcohólica, demencia relacionada con hipotiroidismo y demencia asociada con otros trastornos degenerativos tales como atrofia cerebelosa y esclerosis lateral amiotrópica; otras afecciones agudas o subagudas que pueden causar deterioro cognitivo, tal como delirio o depresión (estados de pseudodemencia), trauma, traumatismo craneoencefálico, deterioro cognitivo relacionado con la edad, accidente cerebrovascular, neurodegeneración, estados inducidos por fármacos, agentes neurotóxicos, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo relacionado con el autismo, síndrome de Down, déficit cognitivo relacionado con la psicosis y trastornos cognitivos relacionados con el tratamiento post-electroconvulsivo; trastornos cognitivos debidos al abuso de drogas o abstinencia de drogas que incluyen nicotina, cannabis, anfetamina, cocaína, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD) y trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesias tardías, esquizofrenia, enfermedades esquizofreniformes, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoicos, alucinógenos y delirantes, trastornos de la personalidad, trastornos obsesivo compulsivos, trastornos esquizotípicos, trastornos delirantes, psicosis debido a malignidad, trastorno metabólico, enfermedad endocrina o narcolepsia, psicosis debido al abuso o abstinencia de drogas, trastornos bipolares, epilepsia y trastorno esquizoafectivo.
- 50

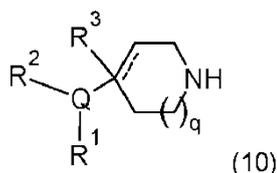
- 2.20 Un compuesto de la divulgación para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. 2.21 Un compuesto de la divulgación para uso en el tratamiento de la esquizofrenia.
- 2.22 Un compuesto de la divulgación para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o demencia con cuerpos de Lewy.
- 5 2.23 Un método de tratamiento de un trastorno cognitivo en un sujeto (por ejemplo, un paciente mamífero tal como un humano, por ejemplo, un humano que necesita tal tratamiento), cuyo método comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación.
- 2.24 Un método de tratamiento de un trastorno cognitivo en un sujeto (por ejemplo, un paciente mamífero tal como un humano, por ejemplo, un humano que necesita tal tratamiento), cuyo método comprende la administración de una  
10 dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación en el que el trastorno cognitivo comprende, surge de o está asociado con una condición como se define en la Realización 2.19.
- 2.25 Un método de tratamiento de un trastorno cognitivo en un sujeto (por ejemplo, un paciente mamífero tal como un humano, por ejemplo, un humano que necesita tal tratamiento), cuyo método comprende la administración de una  
15 dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación en el que el trastorno cognitivo surge de o está asociado con la enfermedad de Alzheimer.
- 2.26 Un método de tratamiento de un trastorno cognitivo en un sujeto (por ejemplo, un paciente mamífero tal como un humano, por ejemplo, un humano que necesita tal tratamiento), cuyo método comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación en el que el trastorno cognitivo es la esquizofrenia.
- 2.27 El uso de un compuesto de la divulgación para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un  
20 trastorno cognitivo.
- 2.28 El uso de un compuesto de la divulgación para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cognitivo en el que el trastorno cognitivo comprende, surge de o está asociado con una afección como se define en la Realización 2.11.
- 2.29 El uso de un compuesto de la divulgación para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un  
25 trastorno cognitivo en el que el trastorno cognitivo surge de o está asociado con la enfermedad de Alzheimer.
- 2.30 El uso de un compuesto de la divulgación para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cognitivo en el que el trastorno cognitivo es la esquizofrenia.
- 2.31 Un compuesto de la divulgación para el tratamiento o la disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias  
30 generales, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico o dolor por cáncer.
- 2.32 Un método de tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor visceral,  
35 dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico o dolor por cáncer, cuyo método comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación.
- 2.33 Un compuesto de la divulgación para el tratamiento de trastornos periféricos tales como la reducción de la presión intraocular en el glaucoma y el tratamiento de ojos secos y boca seca, incluido el síndrome de Sjogren.
- 40 2.34 Un método de tratamiento de trastornos periféricos tal como la reducción de la presión intraocular en el glaucoma y el tratamiento de ojos secos y boca seca que incluye el síndrome de Sjogren, cuyo método comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación.
- 2.35 El uso de un compuesto de la divulgación para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la  
45 disminución de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico o dolor por cáncer o para el tratamiento de trastornos periféricos tales como reducción de la presión intraocular en el glaucoma y tratamiento de ojos secos y boca seca, incluido el síndrome de Sjogren.
- 50 2.36 El uso de un compuesto de la divulgación para el tratamiento de la adicción.
- 2.37 El uso de un compuesto de la divulgación para el tratamiento de trastornos del movimiento tal como la enfermedad de Parkinson, ADHD, enfermedad de Huntingdon, síndrome de Tourette y otros síndromes asociados con la disfunción dopaminérgica como factor patogénico subyacente que conduce a la enfermedad.

Métodos para la preparación de compuestos de Fórmula (1)

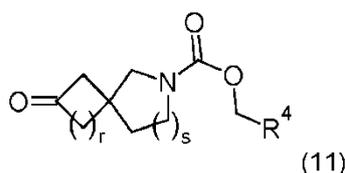
Los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar de acuerdo con métodos sintéticos bien conocidos por la persona con experiencia y como se describe en el presente documento.

5 Por consiguiente, en otra realización (Realización 3.1), la divulgación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la divulgación, cuyo proceso comprende:

(A) la reacción de un compuesto de fórmula (10)

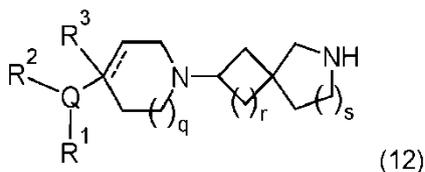


con un compuesto de fórmula (11):



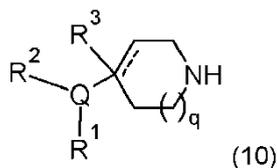
10 bajo condiciones de aminación reductora; en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y Q son como se definieron anteriormente; o

(B) la reacción de un compuesto de fórmula (12):



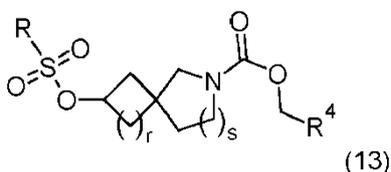
con un compuesto de fórmula Cl-C(=O)-CH<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, en presencia de una base; o

(C) la reacción de un compuesto de fórmula (10)



15

con un compuesto de fórmula (13):



bajo condiciones de sustitución nucleofílica; en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y Q son como se definieron anteriormente; y opcionalmente:

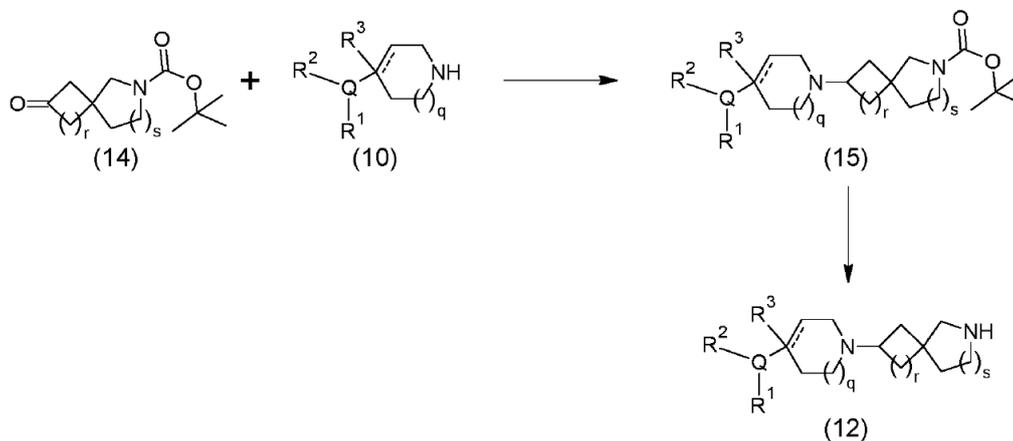
20 (D) convertir un compuesto de fórmula (1) en otro compuesto de fórmula (1).

En la variante de proceso (A), el heterociclo de piperidina (10) se hace reaccionar con la cetona sustituida (11) bajo condiciones de aminación reductora. La reacción de aminación reductora se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente usando un agente reductor de borohidruro tal como triacetoxi-borohidruro de sodio en un disolvente tal como diclorometano o dicloroetano que contiene ácido acético.

25 En la variante de proceso (C), el heterociclo de piperidina (10) se hace reaccionar con el éster sulfónico (13, R = metilo, trifluorometilo o 4-metilfenilo) en una reacción de sustitución nucleofílica que típicamente se lleva a cabo con

calentamiento suave (por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C) ya sea puro, sin disolvente, o en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilacetamida.

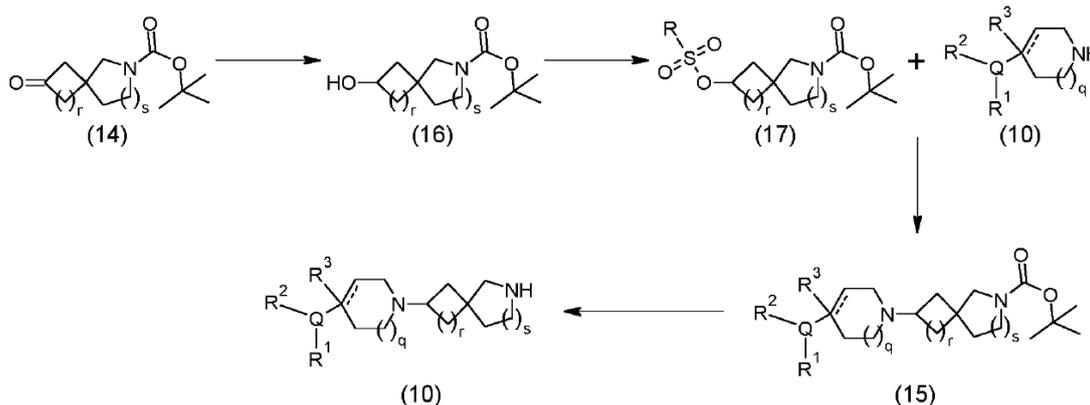
Los compuestos intermedios de fórmula (12) se pueden preparar mediante la serie de reacciones que se muestran en el Esquema 1 a continuación.



Esquema 1

5 En el Esquema de reacción 1, el heterociclo de piperidina (10) se hace reaccionar con la espirocetona protegida con Boc (14) bajo condiciones de aminación reductora. La reacción de aminación reductora se lleva a cabo típicamente con calentamiento suave (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C) en presencia de cianoborohidruro de sodio en combinación con cloruro de zinc o triacetoxiborohidruro de sodio en combinación con isopropóxido de titanio en un disolvente tal como diclorometano o dicloroetano que contiene ácido acético para dar un compuesto de piperidina intermedio (15) que luego se desprotege mediante la eliminación del grupo Boc por tratamiento con ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano) para dar el compuesto (12).

Los compuestos de fórmula (12) también se pueden preparar mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 2 a continuación.



Esquema 2

15 En el esquema 2, la espirocetona protegida con Boc (14) se reduce al alcohol (16) usando borohidruro de sodio en metanol. El alcohol (16) se activa luego como el éster sulfónico (17, R = metilo, trifluorometilo o 4-metilfenilo) usando el correspondiente cloruro de sulfonilo en diclorometano en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o N, N-diisopropiletilamina. El éster sulfónico (17) se hace reaccionar con el heterociclo de piperidina (10) en una reacción de sustitución nucleofílica que típicamente se lleva a cabo con calentamiento suave (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C) o bien puro, sin disolvente, o en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilacetamida para dar el compuesto (15) que luego se desprotege mediante la eliminación del grupo Boc mediante tratamiento con ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano) para dar el compuesto (12).

Una vez formado, un compuesto de fórmula (1), o un derivado protegido del mismo, se puede convertir en otro compuesto de fórmula (1) mediante métodos bien conocidos por la persona con experiencia. Ejemplos de procedimientos sintéticos para convertir un grupo funcional en otro grupo funcional se establecen en textos estándar tales como *Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses* (véase referencias arriba) o *Fiesers 'Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17*, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2). Ejemplos de estas transformaciones incluyen la formación de enlaces amida, formación de urea, formación de carbamato, reacciones de alquilación, reacción de N-arilación y reacciones de acoplamiento de enlaces C-C.

En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que la reacción tenga lugar en una ubicación no deseada de la molécula. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores y métodos para proteger y desproteger grupos funcionales en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Greene and P. Wuts; 3ª edición; John Wiley and Sons, 1999).

Los compuestos preparados mediante los métodos anteriores pueden aislarse y purificarse mediante cualquiera de una variedad de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica y los ejemplos de dichos métodos incluyen recristalización y técnicas cromatográficas tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía instantánea) y HPLC.

#### Formulaciones farmacéuticas

Aunque es posible que el compuesto activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación).

Por consiguiente, en otra realización (Realización 4.1) de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (1) junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización (Realización 4.2), la composición es una composición de tableta.

En otra realización (Realización 4.3), la composición es una composición en cápsula.

El excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar de, por ejemplo, vehículos (por ejemplo, un vehículo sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes (por ejemplo, diluyentes sólidos tales como agentes de relleno o de carga; y diluyentes líquidos tales como disolventes y codisolventes), agentes de granulación, aglutinantes, auxiliares de flujo, agentes de recubrimiento, agentes de control de la liberación (por ejemplo, polímeros o ceras retardantes o que retrasan la liberación), agentes aglutinantes, desintegrantes, agentes reguladores, lubricantes, conservantes, antifúngicos y agentes antibacterianos, antioxidantes, agentes reguladores, agentes ajustadores de la tonicidad, agentes espesantes, agentes saborizantes, edulcorantes, pigmentos, plastificantes, agentes enmascaradores del sabor, estabilizadores o cualquier otro excipiente usado convencionalmente en composiciones farmacéuticas.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, significa compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada excipiente también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (1) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE. UU.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen tabletas (recubiertas o sin recubrir), cápsulas (de cubierta dura o blanda), capsuletas, píldoras, comprimidos para deshacer en la boca, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, tabletas sublinguales, obleas o parches tales como parches bucales.

Las composiciones de tabletas pueden contener una dosificación unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio o una celulosa o derivado de los mismos tal como celulosa microcristalina (MCC), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y almidones tal como almidón de maíz. Las tabletas también pueden contener ingredientes estándar tales como agentes aglutinantes y granulantes tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros reticulados hinchables tal como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes reguladores (por ejemplo, reguladores de fosfato o citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Tales excipientes son bien conocidos y no es necesario discutirlos aquí en detalle.

Las tabletas pueden diseñarse para liberar el fármaco al entrar en contacto con los fluidos del estómago (tabletas de liberación inmediata) o para que se liberen de forma controlada (tabletas de liberación controlada) durante un período de tiempo prolongado o con una región específica del tracto GI.

5 Las composiciones farmacéuticas comprenden típicamente de aproximadamente 1% (p/p) a aproximadamente 95%, preferiblemente % (p/p) de ingrediente activo y de 99% (p/p) a 5% (p/p) de un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, como se define anteriormente) o combinación de tales excipientes. Preferiblemente, las composiciones comprenden de aproximadamente 20% (p/p) a aproximadamente 90% (p/p) de ingrediente activo y de 80% (p/p) a 10% de un excipiente farmacéutico o combinación de excipientes. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 95%, preferiblemente de aproximadamente un 20% a 10% de un excipiente farmacéutico o combinación de excipientes. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, jeringas precargadas, grageas, polvos, tabletas o cápsulas.

15 Las tabletas y cápsulas pueden contener, por ejemplo, 0-20% de desintegrantes, 0-5% de lubricantes, 0-5% de coadyuvantes de flujo y/o 0-99% (p/p) de agentes de relleno/o de carga (dependiendo de dosis de fármaco). También pueden contener 0-10% (p/p) de aglutinantes poliméricos, 0-5% (p/p) de antioxidantes, 0-5% (p/p) de pigmentos. Además, las tabletas de liberación lenta contendrían típicamente 0-99% (p/p) de polímeros que controlan la liberación (por ejemplo, retardadores) (dependiendo de la dosis). Las capas de película de la tableta o cápsula contienen típicamente 0-10% (p/p) de polímeros, 0-3% (p/p) de pigmentos y/o 0-2% (p/p) de plastificantes.

20 Las formulaciones parenterales contienen típicamente 0-20% (p/p) de reguladores, 0-50% (p/p) de codisolventes y/o 0-99% (p/p) de agua para inyección (WFI) (dependiendo de dosis y si se seca por congelación). Las formulaciones para depósitos intramusculares también pueden contener 0-99% (p/p) de aceites.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en "paquetes para pacientes" que contienen un ciclo completo de tratamiento en un solo paquete, usualmente un paquete tipo blíster.

25 Los compuestos de fórmula (1) generalmente se presentarán en forma de dosificación unitaria y, como tales, normalmente contendrán suficiente compuesto para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo de 1 nanogramo a 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de estos rangos, sub-rangos particulares de compuestos son de 0.1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo (más usualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 50 miligramos a 500 miligramos), o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo, 1 microgramo a 10 miligramos), por ejemplo, 0.1 miligramo a 2 miligramos de ingrediente activo).

30 Para las composiciones orales, una forma de dosificación unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más típicamente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo de 50 miligramos a 1 gramo, por ejemplo 100 miligramos a 1 gramo de compuesto activo.

35 El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesite (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado (cantidad eficaz). Las cantidades precisas de compuesto administradas pueden ser determinadas por un médico supervisor de acuerdo con procedimientos estándar.

Ejemplos

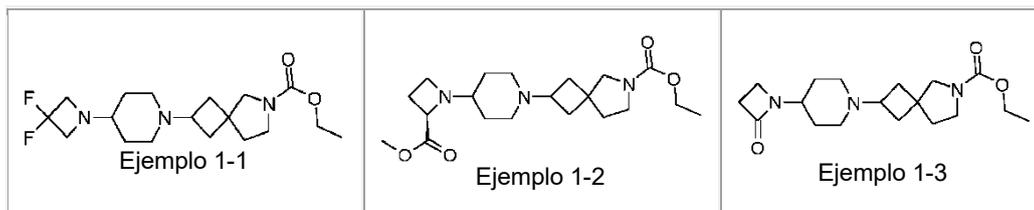
La invención se ilustrará ahora, pero no se limitará, con referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos.

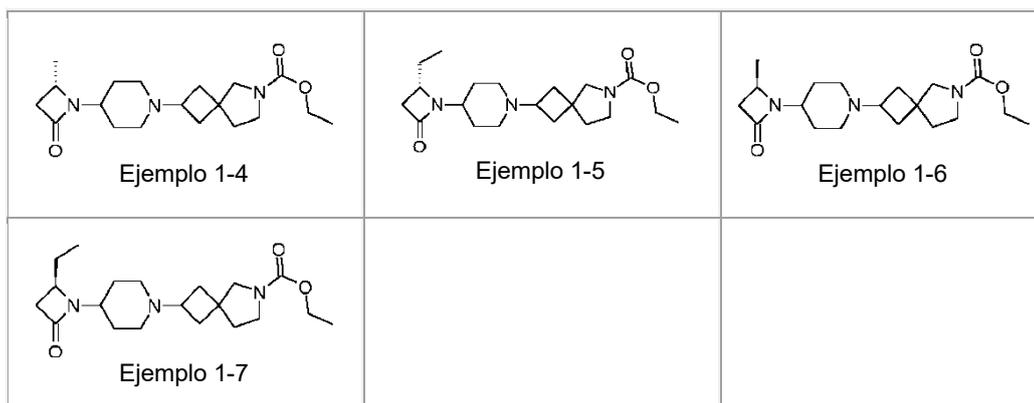
40 Ejemplos 1-1 a 1-7

Se han preparado los compuestos de los Ejemplos 1-1 a 1-7 que se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Sus propiedades de RMN y LCMS y los métodos utilizados para prepararlas se exponen en la Tabla 3.

Tabla 1





### Procedimientos generales

5 Cuando no se incluyen rutas preparativas, el intermedio relevante está disponible comercialmente. Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente (ta) se refiere a aproximadamente 20-27°C. Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker o Jeol. Los valores de desplazamiento químico se expresan en partes por millón (ppm), es decir, (δ)- valores. Las siguientes abreviaturas se utilizan para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, br = ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quint = quinteto, td = triplete de dobletes, tt = triplete de tripletes, qd = cuarteto de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, ddt = doblete de doblete de tripletes, m = multiplete. Las constantes de acoplamiento se listan como valores *J*, medidos en Hz. Los resultados de la RMN y la espectroscopia de masas se corrigieron para tener en cuenta los picos de fondo. La cromatografía se refiere a la cromatografía en columna realizada usando sílica gel de malla 60-120 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía instantánea). La TLC para monitorizar las reacciones se refiere a la ejecución de la TLC utilizando la fase móvil especificada y sílica gel F254 (Merck) como fase estacionaria.

Las reacciones mediadas por microondas se realizaron en reactores de microondas Biotage Initiator o CEM Discover.

15 Los experimentos de LCMS se llevaron a cabo típicamente usando condiciones de electroaspersión como se especifica para cada compuesto bajo las siguientes condiciones:

#### Método A de LCMS:

20 Instrumentos: Waters 2695, Photo Diode Array, Detector ZQ-2000; Columna: X-Bridge C18, 3.5 micrones, 150 x 4.6 mm; Gradiente [tiempo (min)/disolvente B en A (%): 0.00/5, 5.00/90, 5.80/95, 10/95; Disolventes: disolvente A = amoniaco al 0.1% en H<sub>2</sub>O; disolvente B = amoniaco al 0.1% en MeCN; Volumen de inyección 10 µL; Detección UV de 200 a 400 nM; Detección de masas de 60 a 1000 AMU (electroaspersión + ve); columna a temperatura ambiente; Tasa de flujo 1.0 mL/min.

#### Método B de LCMS:

25 Instrumentos: Waters 2695, Photo Diode Array, Detector ZQ-2000; Columna: X-Bridge C18, 3.5 micrones, 50 x 4.6 mm; Gradiente [tiempo (min)/disolvente B en A (%): 0.01/0, 0.20/0, 5.00/90, 5.80/95, 7.20/95, 7.21/100, 10.00/100; Disolventes: disolvente A = amoniaco al 0.1% en H<sub>2</sub>O; disolvente B = amoniaco al 0.1% en MeCN; Volumen de inyección 10 µL; Detección UV de 200 a 400 nM; Detección de masas de 60 a 1000 AMU (electroaspersión + ve); columna a temperatura ambiente; Tasa de flujo 1.0 mL/min.

#### Método C de LCMS

30 Instrumentos: LC Agilent 1260 Infinity con detector de matriz de diodos, MS de cuadrupolo simple Agilent 6120B con fuente API-ES; Columna: Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micrómetros, 2.0 x 30 mm; Gradiente [tiempo (min)/disolvente B en A (%): Método: 0.00/5, 2.00/95, 2.50/95, 2.60/5, 3.00/5; Disolventes: disolvente A = 2.5 L de H<sub>2</sub>O + 2.5 ml de (NH<sub>3</sub> al 28% en H<sub>2</sub>O); disolvente B = 2.5 L de MeCN + 129 ml de H<sub>2</sub>O + 2.7 ml de (NH<sub>3</sub> al 28% en H<sub>2</sub>O); Volumen de inyección 0.5 µL; Detección UV de 190 a 400 nM; temperatura de la columna 40°C; Tasa de flujo 1.5 ml/min.

#### Métodos D y E de LCMS

40 Instrumentos: HP 1100 con G1315A DAD, Micromasa ZQ; Columna: Waters X-Bridge C-18, 2.5 micrómetros, 2.1 x 20 mm o Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micrómetros, 2.0 x 30 mm; Gradiente [tiempo (min)/disolvente D en C (%): Método D: 0.00/2, 0.10/2, 2.50/95, 3.50/95, 3.55/2, 4.00/2 o Método E: 0.00/2, 0.10/2, 8.40/95, 9.40/95, 9.50/2, 10.00/2; Disolventes: disolvente C = 2.5 L H<sub>2</sub>O + 2.5 ml de amoniaco al 28% en solución H<sub>2</sub>O; disolvente D = 2.5 L de MeCN + 135 mL de H<sub>2</sub>O + 2.5 mL de amoniaco al 28% en solución de H<sub>2</sub>O); Volumen de inyección 1 µL; Detección UV de 230

a 400 nM; Detección de masas 130 a 800 AMU (electroaspersión +ve y -ve); temperatura de la columna 45°C; Tasa de flujo 1.5 ml/min.

Los datos de LCMS en la sección experimental se dan en el formato: ión de masa, tiempo de retención, actividad UV.

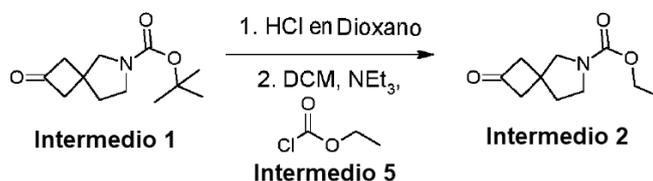
#### Abreviaturas

- 5 AcOH = ácido acético  
 CDI = 1,1'-carbonyldiimidazol  
 d = día (s)  
 DAST = trifluoruro de dietilaminosulfuro  
 DCE = dicloroetano  
 10 DCM = diclorometano  
 DIPEA = diisopropiletilamina  
 DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo  
 DMF = dimetilformamida  
 DMP = peryodiano de Dess-Martin  
 15 DMSO = dimetilsulfóxido  
 ES = ionización por electroaspersión  
 EtOAc = acetato de etilo  
 h = hora (s)  
 HATU = 3-óxido hexafluorofosfato de 1- [bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo [4,5-b]piridinio  
 20 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento  
 LC = cromatografía líquida  
 LiAlH<sub>4</sub>/LAH = hidruro de litio y aluminio  
 MeCN = acetonitrilo  
 MeOH = metanol  
 25 min = minuto (s)  
 MS = espectrometría de masas  
 Et<sub>3</sub>N = trietilamina  
 RMN = resonancia magnética nuclear  
 ta = temperatura ambiente  
 30 sat. = saturado  
 sol. = solución  
 STAB = triacetoxiborohidruro de sodio  
 THF = tetrahidrofurano  
 TLC = cromatografía en capa fina
- 35 Los prefijos n-, s-, i-, t- y tert- tienen sus significados habituales: normal, secundario, iso y terciario.

Procedimientos sintéticos generales para intermedios:

#### Ruta 1

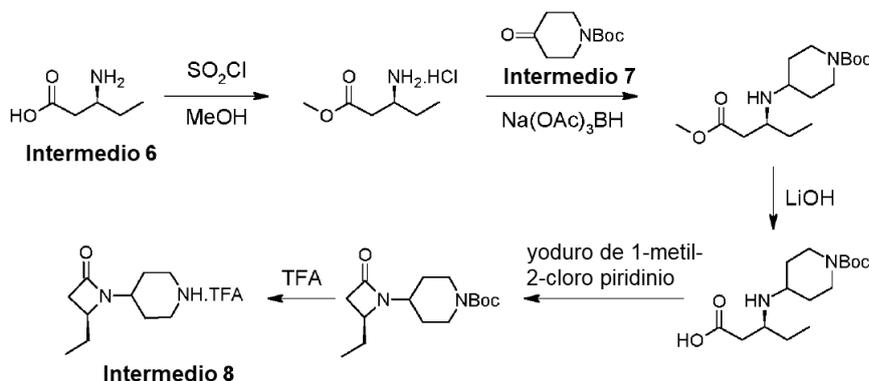
Procedimiento para la preparación de Intermedio 2, 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



- 40 Se añadió en porciones 6-Boc-2-oxo-6-azaespiro[3,4]octano (3.37 g, 15 mmol) a cloruro de hidrógeno (solución de dioxano 4 M, 50 ml, 210 mmol). Precaución: eferescencia. Después de 24 h, la reacción se concentró al vacío y el sólido residual se disolvió en una mezcla de Et<sub>3</sub>N (4.18 ml, 30 mmol) y DCM (66 ml). Una vez completada la disolución, la solución se enfrió inmediatamente a 0°C y luego se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (1.57 ml, 16.5 mmol). Después de 18 h, la mezcla se vertió en diclorometano (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (acuoso) (100 ml) y se extrajo (2 x 100 ml).
- 45 Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, luego el residuo después de la evaporación se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [Biotage SNAP cartucho KP-sil 100 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 ml por minuto, gradiente de MeOH del 0% al 4% en DCM]) para dar el Intermedio 2, 2-oxo-6-azaespiro [3.4]octano-6-carboxilato de etilo (2.47 g, 83%) como un aceite incoloro. Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

- 50 Ruta 2

Procedimiento para la preparación de Intermedio 8, (4S)-4-etil-1-(piperidin-4-il)azetidín-2-ona



A una solución de MeOH (60 ml) a  $-10^{\circ}\text{C}$  se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (1.25 ml, 17.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. A continuación, se añadió ácido (3S)-3-aminopentanoico (1.0 g, 8.5 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se eliminó al vacío para producir (3S)-3-aminopentanoato.HCl de metilo (1.69 g) como un aceite de color marrón claro, que se usó crudo en la siguiente etapa.

LC/MS (método C): m/z 132 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 0.56 min, inactivo a UV.

A metilo (3S)-3-aminopentanoato.HCl (250 mg, asumido 1.3 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió DIPEA (1.30 ml, 7.5 mmol), AcOH (0.13 ml, 2.3 mmol), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (297 mg, 1.5 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (632 mg, 3.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Luego, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó sobre sílica (Biotage Isolera, cartucho SNAP de 25 g, 0 - 10% de  $\text{NH}_3$  0.7 M en MeOH/DCM) y las fracciones relevantes se combinaron para producir 4-[[[(3S)-1-metoxi-1-oxopentan-3-il]amino]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.14 g) como un aceite de color amarillo, que cristalizó al reposar a temperatura ambiente hasta un sólido blanco, y se usó crudo en la siguiente etapa.

LC/MS (método C): m/z 315 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.40 min, activo a UV.

A una solución de 4-[[[(3S)-1-metoxi-1-oxopentan-3-il]amino]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo crudo (1.14 g, asumido 1.3 mmol) en THF (30 mL) se añadió LiOH (313 mg, 7.5 mmol) y  $\text{H}_2\text{O}$  (7.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 h. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h antes de la adición de más LiOH (313 mg, 7.5 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h más. Después, los volátiles se eliminaron al vacío y la capa acuosa se acidificó a pH 3 con 1 M ac. HCl y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se concentró al vacío hasta un aceite incoloro que se purificó sobre sílica (Biotage Isolera, cartucho SNAP de 50 g,  $\text{NH}_3$  0.7 M en MeOH/DCM, 4: 1) para producir ácido (3S)-3-[[1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il]amino] pentanoico (0.91 g) como un polvo blanco, que se usó crudo en la siguiente etapa.

LC/MS (método C): m/z 301 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 0.62 min, activo a UV.

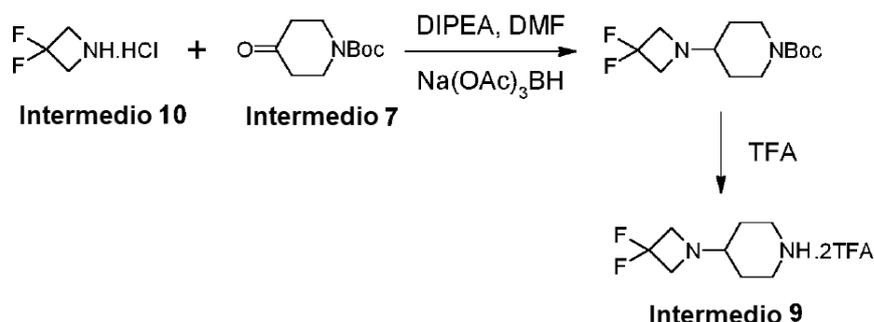
4-[[[(3S)-1-metoxi-1-oxopentan-3-il]amino]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (624 mg, asumido 0.9 mmol), yoduro de 1-metil-2-cloropiridinio (584 mg, 2.3 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.64 ml, 4.6 mmol) en MeCN (40 ml) se calentaron hasta reflujo durante 22 h. La mezcla se purificó sobre sílica (Biotage isolera, cartucho SNAP de 50 g, EtOAc/isohehexano, 1;1 hasta 100% de EtOAc sobre 5 CV y luego EtOAc al 100% sobre 10 CV) para producir 4-[(2S)-2-etil-4-oxoazetidín-1-il]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (194 mg, 80%) como un aceite incoloro.

LC/MS (método C): m/z 305 (M+Na)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.26 min, activo a UV.

A 4-[(2S)-2-etil-4-oxoazetidín-1-il]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (194 mg, 0.7 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó al vacío para producir el intermedio 8, sal de TFA de (4S)-4-etil-1-(piperidin-4-il)azetidín-2-ona (374 mg) como un aceite de color marrón, que se usó crudo en la siguiente etapa. Los datos del compuesto del título están en la tabla 2.

Ruta 3

Procedimiento para la preparación de Intermedio 9, 4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piperidina



Una solución de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (300 mg, 2.3 mmol), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (461 mg, 2.3 mmol) y DIPEA (0.40 ml, 2.3 mmol) en DMF (6 mL) se calentó a 50°C durante 16 h antes de enfriar hasta ta, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.23 g, 5.8 mmol) y AcOH (0.13 mL, 2.3 mmol) y se calentó adicionalmente a 40°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta, se inactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (3 mL) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (15 mL) y salmuera (15 mL). Los orgánicos se secaron (separador de fases Biotage) y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó sobre sílica (Biotage Isolera, cartucho SNAP de 25 g, 0-10% de MeOH/DCM) y posteriormente cartucho SNAP de 25 g, 0-5% de MeOH/DCM) para producir 4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (273 mg, 43%) como un sólido cristalino blanco, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

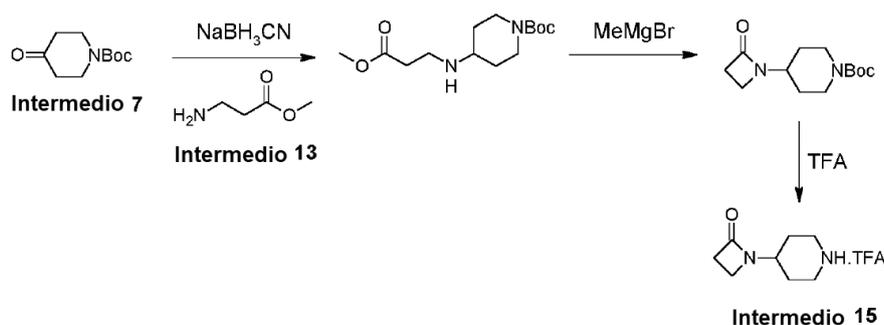
A 4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-1-carboxilato de tert-butilo (273 mg, 1.0 mmol) en DCM (8 ml) a 0°C se le añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para producir el intermedio 9, 4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piperidina.2TFA como un aceite de color rosa, que se usó directamente en la siguiente etapa. Los datos del compuesto del título están en la tabla 2.

#### 15 Etapa 1: Procedimiento de elaboración alternativo

La reacción se trató con H<sub>2</sub>O (0.5 ml) y se concentró al vacío. El residuo crudo se aplicó directamente a un cartucho de cromatografía SNAP de 25 g y se eluyó con un gradiente de 0-10% de MeOH/DCM (Biotage Isolera).

#### Ruta 4

Procedimiento para la preparación de Intermedio 15, 1-(piperidin-4-il)azetidina-2-ona.TFA



A 4-oxopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (5.0 g, 25.1 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió 3-aminopropanoato de metilo (3.5 g, 25.1 mmol) y Et<sub>3</sub>N (10.7 ml, 75.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 7 h. Después, la mezcla se enfrió a ta, seguido de la adición de NaBH<sub>3</sub>CN (4.75 g, 75.1 mmol) en porciones y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 17 h. Después, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se sometió a partición entre H<sub>2</sub>O (250 ml) y EtOAc (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina activada básica normal, EtOAc al 10-13%/hexano) para dar 4-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3.30 g, 47%) como una goma de color amarillo.

LC/MS (método A): m/z 287 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 3.82 min, activo a UV.

A una solución de 4-((3-metoxi-3-oxopropil) amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2.0 g, 7.0 mmol) en THF (20 ml) se le añadió bromuro de metil magnesio (3.5 ml, 10.5 mmol) gota a gota a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 h. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac., el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se sometió a partición entre H<sub>2</sub>O (150 ml) y EtOAc (120 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 120 ml). Los orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), el disolvente se

eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (alúmina activada básica normal, EtOAc al 8-10%/hexano) para dar 4-(2-oxoazetidín-1-ilo)piperidín-1-carboxilato de tert-butilo (600 mg, 35%) como una goma de color amarillo.

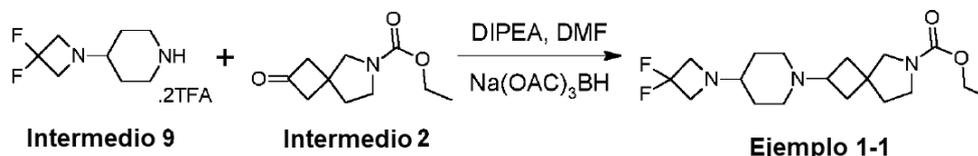
LC/MS (método B): m/z 255 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 3.63 min, activo a UV.

- 5 A 4-(2-oxoazetidín-1-ilo) piperidín-1-carboxilato de tert-butilo (600 mg, 2.4 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C se le añadió ácido trifluoroacético (0.4 ml, 4.7 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Después, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante trituración con éter (3 x 2 ml) para dar el Intermedio 15, 1-(piperidín-4-ilo)azetidín-2-ona.TFA (510 mg, 81%) como una goma de mascar de color amarillo. Los datos del compuesto del título están en la tabla 2.

- 10 Procedimientos sintéticos generales para Ejemplos:

Ruta a

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora, como se ejemplifica en la preparación del Ejemplo 1-1 2-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-ilo) piperidín-1-ilo]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



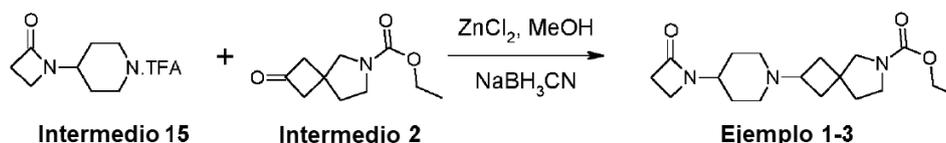
- 15 Una solución de 4-(3,3-difluoroazetidín-1-ilo) piperidina cruda (se asume 1.0 mmol), 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (183 mg, 0.9 mmol) y DIPEA (0.34 ml, 2.0 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 40°C durante 2 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (522 mg, 2.5 mmol) y AcOH (60 µl, 1.0 mmol) y se agitó adicionalmente a 40°C durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Los orgánicos combinados se secaron (cartucho separador de fases Biotage) y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó sobre sílica (Biotage Isolera, cartucho SNAP de 25 g, 0-10% MeOH/DCM) y posteriormente mediante HPLC preparativa [fase reversa (Gemini-NX, C18, 5 µ, 100 x 30 mm), 30 ml por minuto, gradiente 30% (0.3 min), luego 30 - 60% (durante 8.7 min), luego 60% (durante 0.5 min), luego 60 - 100% (durante 0.2 min), luego 100% (durante 1 min), luego 30% (durante 0.8 min), MeCN/0.2% NH<sub>3</sub> en agua] para producir 2-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-ilo)piperidín-1-ilo]-6-azaespiro [3.4]octano-6-carboxilato de etilo (29 mg, 9%) como un aceite incoloro y Ejemplo 1-1, isómero 2 de 2-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-ilo)piperidín-1-ilo]-6-azaespiro [3.4]octano-6-carboxilato de etilo (30 mg, 9%) como un aceite incoloro. Los datos para el compuesto del título están en la tabla 3.
- 20
- 25

Ruta a Procedimiento de elaboración alternativo

- 30 La reacción se dejó enfriar hasta ta, se trató con H<sub>2</sub>O (0.5 ml) y se concentró al vacío. El residuo crudo se aplicó directamente a un cartucho de cromatografía SNAP de 10 g y se eluyó con un gradiente de 0-10% de MeOH/DCM (Biotage Isolera). Las fracciones relevantes se combinaron y se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase reversa.

Ruta b

- 35 Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora, como se ejemplifica en la preparación del Ejemplo 1-3 2-[4-(2-oxoazetidín-1-ilo)piperidín-1-ilo]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

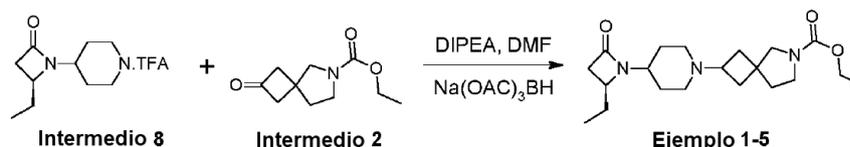


- 40 Una solución de 1-(piperidín-4-ilo)azetidín-2-ona.TFA (200 mg, 0.8 mmol), 2-oxo-6-azaespiro [3.4]octano-6-carboxilato de etilo (254 mg, 1.3 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.6 ml, 3.9 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 55°C durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C antes de la adición de NaBH<sub>3</sub>CN (246 mg, 3.9 mmol) en porciones y se agitó adicionalmente a 25°C durante 17 h. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se sometió a partición entre H<sub>2</sub>O (100 ml) y DCM (80 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 80 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa [fase reversa (X-BRIDGE C-18, 150 x 19 mm, 5 µm), 17 ml por minuto, gradiente del 20% (durante 30.0 minutos),

100% (durante 2.0 minutos), luego 20% (durante 2.0 min), 0.1% de NH<sub>3</sub> en MeCN/agua] para dar isómero 1 de 2-(4-(2-oxoazetidín-1-il)piperidín-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (45 mg, 18%) como una goma de color amarillo y Ejemplo 1-3, isómero 2 de 2-(4-(2-oxoazetidín-1-il)piperidín-1-il)-6-azaespiro [3.4]octano-6-carboxilato de etilo (28 mg, 11%) como una goma de color amarillo. Los datos del compuesto del título se encuentran en la tabla 3.

## 5 Ruta c

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora, como se ejemplifica en la preparación del Ejemplo 1-5, 2-{4-[(2S)-2-etil-4-oxoazetidín-1-il]piperidín-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



10 A la sal de TFA de (4S)-4-etil-1-(piperidín-4-il)azetidín-2-ona cruda (374 mg, se asume 0.7 mmol) en DMF (5 ml) se  
añadió DIPEA (0.60 ml, 3.4 mmol), AcOH (60 µL, 1.1 mmol), 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (136  
15 mg, 0.7 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (437 mg, 2.1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante  
65 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar DMF y el residuo se purificó sobre sílica (Biotage Isolera,  
20 cartucho SNAP de 25 g, 0-10% de NH<sub>3</sub> 0.7 M en MeOH/DCM sobre 10 CV) para producir una mezcla de dos isómeros  
como un residuo de color amarillo. Esto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa [fase reversa (Gemini-  
NX, C18, 5 µ, 100 x 30 mm), 30 ml por minuto, gradiente 30% (0.3 min), luego 30-60% (durante 8.7 min), luego 60%  
(durante 0.5 min), luego 60-100% (durante 0.2 min), luego 100% (durante 1 min), luego 30% (durante 0.8 min),  
MeCN/0.2% NH<sub>3</sub> en agua] para producir el isómero 1 de 2-{4-[(2S)-2-etil-4-oxoazetidín-1-il]piperidín-1-il}-6-azaespiro  
[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (100 mg, 40%) como un goma y Ejemplo 1-5, isómero 2 de 2-{4-[(2S)-2-etil-4-  
oxoazetidín-1-il]piperidín-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo 2 (76 mg, 30%) como una goma. Los datos  
del compuesto del título se encuentran en la tabla 3.

Tabla 2

Caracterización de datos y fuentes comerciales para materiales de partida e intermedios.			
Tabla 2			
Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
1		6-Boc-2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano	Comercialmente disponible, CAS: 203661-71-6
2	Ruta 1 e intermedios 1 y 5	2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	<sup>1</sup> H RMN: (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.94 - 3.17 (m, 4H), 3.49 - 3.59 (m, 4H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H)
3	Ruta 1 e intermedios 1 y 4	2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	<sup>1</sup> H RMN: (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 2.06 - 2.15 (m, 2 H), 2.94 - 3.04 (m, 2 H), 3.05 - 3.17 (m, 2 H), 3.47 (td, J = 6.8, 2.5 Hz, 2 H), 3.54 (d, J = 2.5 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H)
4		Cloroformiato de metilo	Comercialmente disponible, CAS: 79-22-1
5		Cloroformiato de etilo	Comercialmente disponible, CAS: 541-41-3
6		Ácido (3S)-3-aminopentanoico	Comercialmente disponible. CAS: 14389-77-6
7		4-oxopiperidín-1-carboxilato de tert-butilo	Comercialmente disponible. CAS: 79099-07-3
8	Ruta 2 e intermedios 6 y 7	(4S)-4-Etil-1-(piperidín-4-il)azetidín-2-ona.TFA	m/z 183 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )
9	Ruta 3 e intermedios 7 y 10	4-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)piperidina. 2TFA	R <sub>f</sub> = 0.10 (MeOH/DCM, 1:9)
10		Clorhidrato de 3,3-Difluoroazetidina	Comercialmente disponible. CAS: 288315-03-7
11		(R)-Metil-2-azetidín carboxilato.HCl	Comercialmente disponible CAS: 647854-63-5

Caracterización de datos y fuentes comerciales para materiales de partida e intermedios.			
Tabla 2			
Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
12	Ruta 3 con etapa 2 HCl en lugar de TFA. Intermedios 7 y 11	Metil (2R)-1-(piperidin-4-il)azetidín-2-carboxilato.2HCl	R <sub>f</sub> = 0 (MeOH/DCM, 1:9)
13		Metil β-alaninato	Comercialmente disponible. CAS: 4138-35-6
14		MeMgBr	Comercialmente disponible. CAS: 75-16-1
15	Ruta 4 e intermedios 7 y 13	1-(piperidin-4-il)azetidín-2-ona.TFA	(LC/MS método A) m/z 155 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 1.87 min, activo a UV
16	Ruta 2 e intermedios 7 y 17	(4R)-4-Etil-1-(piperidin-4-il)azetidín-2-ona.TFA	(LC/MS método D) m/z 183 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 1.29 min, activo a UV
17		Ácido (3R)-3-aminopentanoico	Comercialmente disponible. CAS: 131347-76-7
18	Ruta 2 e intermedios 7 y 19	(4R)-4-metil-1-(piperidin-4-il)azetidín-2-ona	m/z 169 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )
19		Ácido (3R)-3-aminobutanoico	Comercialmente disponible. CAS: 3775-73-3
20	Ruta 2 e intermedios 7 y 21	(4S)-4-metil-1-(piperidin-4-il)azetidín-2-ona	m/z 169 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> )
21		Ácido (3S)-3-aminobutanoico	Comercialmente disponible. CAS: 3775-72-2

Tabla 3						
Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	<sup>1</sup> H RMN	Método LCMS	LCMS data
1-1	Isómero 2: 2-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 9	Ruta a	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.13 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 1.57 - 1.60 (m, 2 H), 1.70 - 1.82 (m, 6 H), 1.91 - 1.96 (m, 2 H), 2.53 - 2.64 (m, 3 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 3.10 - 3.26 (m, 6 H), 3.48 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 4 H), 3.96 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H)	E	m/z 358 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 3.20 min, inactivo a UV
1-2	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)azetidín-1-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 12	Ruta a con procedimiento de elaboración alternativo	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 0.99 - 1.15 (m, 5 H), 1.47 - 2.14 (m, 13 H), 2.53 - 2.65 (m, 2 H), 2.81 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 3.11 - 3.27 (m, 6 H), 3.58 (s, 3 H), 3.67 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 3.97 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2 H)	E	m/z 380 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 5.41 min, activo a UV
1-3	Isómero 2: 2-[4-(2-oxoazetidín-1-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 15	Ruta b	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.22 - 1.30 (m, 3 H), 1.66 - 2.54 (m, 12 H), 2.66 - 3.03 (m, 5 H), 3.21 - 3.68 (m, 7 H), 4.08 - 4.19 (m, 2 H)	A	m/z 336 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 3.30 min, activo a UV

Tabla 3						
Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	<sup>1</sup> H RMN	Método LCMS	LCMS data
1-4	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-2-metil-4-oxoazetidín-1-il]piperidín-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 20	Ruta c	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.19 - 1.22 (m, 3 H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.56 - 1.91 (m, 10 H), 1.97 - 2.07 (m, 2 H), 2.41 (dd, J = 14.5, 2.0 Hz, 1 H), 2.57 - 2.69 (m, 1 H), 2.76 - 2.90 (m, 2 H), 2.97 (dd, J = 14.5, 5.0 Hz, 1 H), 3.23 (d, J = 20.5 Hz, 2 H), 3.35 (dt, J = 20.0, 6.5 Hz, 2 H), 3.46 - 3.58 (m, 1 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	E	m/z 350 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 3.38 min, activo a UV
1-5	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-2-etil-4-oxoazetidín-1-il]piperidín-1-il}-6-azaespiro [3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 8	Ruta c	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.24 (t, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.39 - 1.50 (m, 1 H), 1.55 - 2.16 (m, 13 H), 2.48 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.56 - 2.71 (m, 1 H), 2.76 - 2.94 (m, 3 H), 3.24 - 3.43 (m, 4 H), 3.48 - 3.64 (m, 2 H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	E	m/z 364 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 3.77 min, activo a UV
1-6	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-2-metil-4-oxoazetidín-1-il]piperidín-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 18	Ruta c	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.20 - 1.25 (m, 3 H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.57 - 2.09 (m, 10 H), 2.30 - 3.59 (m, 12 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 4.05 - 4.17 (m, 2 H)	E	m/z 350 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 3.38 min, activo a UV
1-7	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-2-etil-4-oxoazetidín-1-il]piperidín-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 16	Ruta c	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.85 - 0.92 (m, 3 H), 1.19 - 1.25 (m, 3 H), 1.37 - 1.48 (m, 1 H), 1.56 - 2.07 (m, 11 H), 2.43 - 3.55 (m, 13 H), 4.05 - 4.17 (m, 2 H)	E	m/z 364 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ) a 3.73 min, activo a UV

## Actividad biológica

## Ejemplo A

## Ensayos de fosfo-ERK1/2

- 5 Se realizaron ensayos funcionales usando el ensayo Alphascreen Surefire phospho-ERK1/2 (Crouch & Osmond, Comb. Chem. High Throughput Screen, 2008). La fosforilación de ERK1/2 es una consecuencia corriente abajo de la activación del receptor acoplado a proteínas Gq/11 y Gi/o, lo que lo hace muy adecuado para la evaluación de los receptores M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> (acoplado Gq/11) y M<sub>2</sub>, M<sub>4</sub> (acoplado Gi/o), en lugar de utilizar diferentes formatos de ensayo para diferentes subtipos de receptores. Las células CHO que expresan de forma estable el receptor muscarínico humano
- 10 M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> o M<sub>4</sub> se sembraron (25K/pocillo) en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos en MEM-alfa + FBS dializado al 10%. Una vez adheridas, las células fueron sometidas a ausencia de suero durante la noche. La estimulación con agonista se realizó mediante la adición de 5 µl de agonista a las células durante 5 min (37°C). Se retiró el medio y se añadieron 50 µl de regulador de lisis. Después de 15 min, se transfirió una muestra de 4 µL a una placa de 384 pocillos y se agregaron 7 µL de mezcla de detección. Las placas se incubaron durante 2 h con agitación suave en la oscuridad
- 15 y luego se leyeron en un lector de placas PHERAstar.

Las cifras de pEC<sub>50</sub> y E<sub>máx</sub> se calcularon a partir de los datos resultantes para cada subtipo de receptor.

Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Para cada ejemplo con el sistema 4-5 espiro existen dos diastereómeros que se han separado, a menos que se indique otra cosa, y se han asignado en base a su tiempo de retención en la traza analítica LCMS. En la mayoría de los ejemplos, el isómero 1 no es activo. Los datos analíticos para los isómeros activos se presentan en la Tabla 3. Los datos para varios compuestos débilmente activos se incluyen en la Tabla 4 para resaltar la preferencia de la estereoquímica absoluta.

5

Tabla 4				
	Actividad muscarínica			
Ej.No.	pEC <sub>50</sub> M <sub>1</sub> (% E <sub>máx</sub> cf. ACh)	pEC <sub>50</sub> M <sub>2</sub> (% E <sub>máx</sub> cf. ACh)	pEC <sub>50</sub> M <sub>3</sub> (% E <sub>máx</sub> cf. ACh)	pEC <sub>50</sub> M <sub>4</sub> (% E <sub>máx</sub> cf. ACh)
ACh	8.3 (102)	7.8 (105)	8.1 (115)	8.1 (110)
1-1 Isómero 2	6.0 (24)	NT	NT	6.8 (26)
1-2 Isómero 2	<4.7 (37)	<4.7 (7)	<4.7 (7)	7.2 (67)
1-3 Isómero 2	<4.7 (20)	NT	NT	6.7 (23)
1-4 Isómero 2	<4.7 (18)	NT	NT	6.8 (41)
1-5 Isómero 2	6.5 (69)	<4.7 (37)	<4.7 (0)	7.0 (56)
1-6 Isómero 2	<4.7 (13)	NT	NT	6.6 (74)
1-7 Isómero 2	6.1 (94)	*6.3 (26)	<4.7 (21)	7.1 (101)
* - resultados variables, NT - No probado				

## Ejemplo B

## Formulaciones farmacéuticas

## (i) Formulación de tabletas

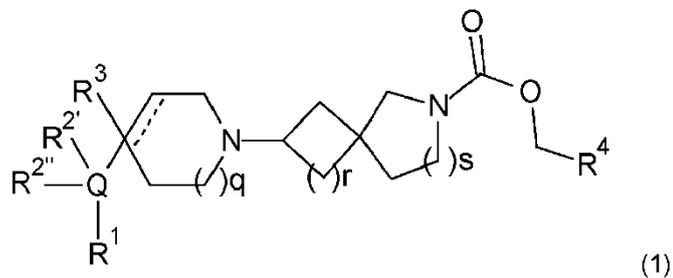
- 10 Se prepara una composición de tableta que contiene un compuesto de fórmula (1) mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y comprimiendo para formar una tableta en manera conocida.

## (ii) Formulación de cápsulas

- 15 Se prepara una formulación en cápsula mezclando 100 mg de un compuesto de fórmula (1) con 100 mg de lactosa y opcionalmente 1% en peso de estearato de magnesio y llenando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura opacas estándar.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1):



o una sal del mismo, en el que

5 q es 1;

r es 1 o 2;

s es 0 o 1 donde el total de r y s es 1 o 2;

Q es un anillo de azetidina unido al anillo de seis miembros adyacente por el átomo de nitrógeno del anillo de azetidina;

R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno; metilo; etilo; flúor; oxo y COOMe;

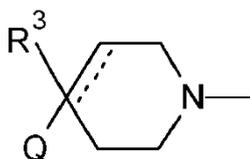
10 R<sup>2</sup> y R<sup>2''</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno; flúor y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub>

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

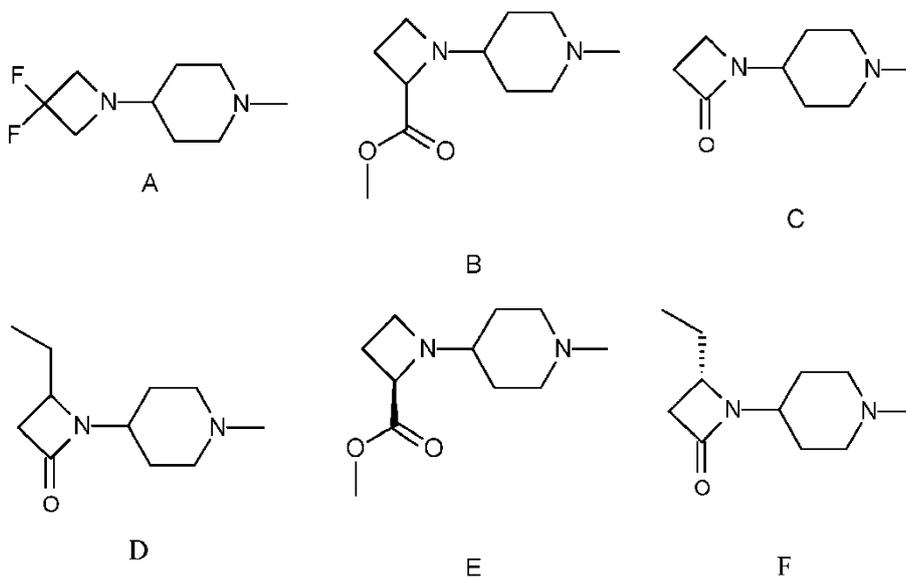
R<sup>4</sup> es hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub> que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor;

y la línea de puntos indica un enlace sencillo.

15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la unidad estructural:



se selecciona de los grupos A a F:



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es
- 2-[4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piperidín-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,
- 5 2-{4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)azetidín-1-il]piperidín-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,
- 2-[4-(2-oxoazetidín-1-il)piperidín-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,
- 2-{4-[(2S)-2-metil-4-oxoazetidín-1-il]piperidín-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,
- 2-{4-[(2S)-2-etil-4-oxoazetidín-1-il]piperidín-1-il}-6-azaespiro [3.4]octano-6-carboxilato de etilo,
- 2-{4-[(2R)-2-metil-4-oxoazetidín-1-il]piperidín-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,
- 10 2-{4-[(2R)-2-etil-4-oxoazetidín-1-il]piperidín-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,
- o una sal del mismo.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico o para el tratamiento o la disminución de la gravedad de un dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio o para el tratamiento de la adicción, o para el tratamiento de trastornos del movimiento.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy o esquizofrenia.