

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 890**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/403** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61K 31/501** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2018 PCT/US2018/058331**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.05.2019 WO19089676**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2018 E 18873502 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024 EP 3703680**

54 Título: **Antagonistas del receptor muscarínico de acetilcolina M4**

30 Prioridad:

**31.10.2017 US 201762579678 P**

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

**18.10.2024**

73 Titular/es:

**VANDERBILT UNIVERSITY (100.0%)  
305 Kirkland Hall 2201 West End Avenue  
Nashville, TN 37240, US**

72 Inventor/es:

**LINDSLEY, CRAIG W.;  
CONN, P. JEFFREY;  
ENGERS, DARREN W. y  
TEMPLE, KAYLA J.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 982 890 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Antagonistas del receptor muscarínico de acetilcolina M4

**5 Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a compuestos, composiciones y al tratamiento de trastornos asociados con la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina.

**10 Antecedentes**

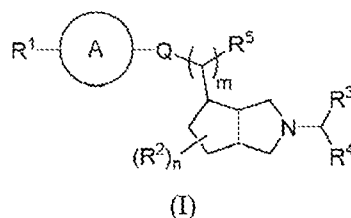
La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común con una prevalencia creciente en función de la edad. Además, la EP de aparición temprana también está aumentando. Una característica distintiva de la EP es la degeneración progresiva y la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN) y los ganglios basales (GB), lo que lleva a síntomas motores pronunciados que incluyen bradicinesia, temblor, rigidez, disfunción de la marcha e inestabilidad postural. En la actualidad, la levodopa (L-DOPA) es el estándar de atención para tratar los síntomas motores, pero no es curativa y el uso prolongado puede generar discinesia inducida por L-DOPA (LID, por sus siglas en inglés).

Antes de la L-DOPA, los compuestos con actividad anticolinérgica representaban el modo preferido de tratamiento de la EP. Las neuronas colinérgicas proporcionan un importante control neuromodulador del circuito motor de los GB. Si bien las acciones de las vías colinérgicas sobre las vías de los ganglios basales son complejas, la activación de los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR) generalmente tiene acciones que se oponen a la señalización de la dopamina (DA). Por ejemplo, los agonistas de mAChR inhiben la liberación de DA e inhiben múltiples efectos conductuales de los fármacos que aumentan los niveles y la señalización de DA. Curiosamente, los antagonistas del receptor muscarínico de acetilcolina (mAChR) fueron los primeros tratamientos disponibles para la EP y todavía se usan ampliamente para el tratamiento de este trastorno. Si bien muchos estudios sobre las acciones de los antagonistas de mAChR se realizaron antes de que se introdujeran los ensayos controlados aleatorios, estudios recientes de diseño cruzado, doble ocultación y bien controlados demuestran una mejora significativa en múltiples aspectos de la función motora en pacientes que reciben antagonistas de mAChR. Desafortunadamente, los antagonistas de mAChR tienen una serie de efectos adversos que limitan la dosis y que limitan gravemente su utilidad clínica, incluidos múltiples efectos adversos periféricos, así como confusión y alteraciones cognitivas graves.

Debido a que los efectos adversos asociados con los antagonistas de mAChR limitan las dosis que pueden tolerarse, los estudios clínicos previos pueden subestimar la eficacia que podría lograrse si las dosis de los antagonistas de mAChR pudieran aumentarse para lograr un bloqueo más completo de los subtipos específicos de mAChR responsables de los efectos antiparkinsonianos de estos agentes. Los mAChR incluyen cinco subtipos, denominados M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>. Los antagonistas de mAChR disponibles, tales como la escopolamina, no son selectivos entre estos subtipos y muchos de sus efectos adversos probablemente estén mediados por subtipos de mAChR que no participan en la actividad antiparkinsoniana. Por lo tanto, los compuestos que poseen un perfil más selectivo para mAChR individuales pueden ofrecer una ventaja en la EP, así como en trastornos relacionados como la distonía. Por ejemplo, algunos estudios indican que el subtipo de mAChR M<sub>4</sub> puede desempeñar un papel dominante en la regulación por parte del mAChR de la función motora de los ganglios basales. El documento WO201707292 describe compuestos de oxima como agonistas del receptor muscarínico M1 y/o M4. El documento WO2014/045031 describe compuestos aza bicíclicos como agonistas del receptor muscarínico M1. El documento WO2013/103931 describe análogos de 1-bencilindolin-2-ona sustituida como moduladores alostéricos positivos de los receptores muscarínicos de acetilcolina M1. El documento WO2016/049165 describe moduladores alostéricos negativos de N-alquil-5-oxiaril-octahidro-ciclopenta[c]pirrol de NR2B. El documento WO2011149995 describe inhibidores de los canales de calcio. El documento WO 2014/160017 describe inhibidores de la piridina CDK9 cinasa.

**50 Sumario**

En un aspecto, se divulgan compuestos de fórmula (I),



55

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

A es un heteroarileno de cinco o seis miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente

de N, O y S;

Q se selecciona de NR<sup>a</sup> y O;

m es 0, 1 o 2;

5 R<sup>1</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, está sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

n es 1 o 2;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y -OR<sup>f</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10 R<sup>4</sup> se selecciona de -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>p</sub>-Y', hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

Y' se selecciona de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo;

cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo;

15 cada R<sup>g</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo; y

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

en donde cada arilo, heteroarilo, arileno, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento de trastornos asociados con una disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo.

30 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden usar para antagonizar mAChR M<sub>4</sub> en un sujeto, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo, se administra al sujeto.

35 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, un trastorno del movimiento o un trastorno cerebral que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo.

40 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, un trastorno del movimiento o un trastorno cerebral.

Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo, puede usarse para antagonizar mAChR M<sub>4</sub> en un sujeto.

45 Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo, puede usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, un trastorno del movimiento o un trastorno cerebral.

50 En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o composición del mismo, e instrucciones para su uso.

55 También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos para preparar los compuestos, kits que comprenden los compuestos y métodos para usar los compuestos, composiciones y kits para el tratamiento de trastornos, tales como trastornos neurológicos y/o psiquiátricos, asociados con la disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero.

### Descripción detallada

60 En el presente documento se divulgan compuestos que son antagonistas del receptor muscarínico de acetilcolina M<sub>4</sub> (mAChR M<sub>4</sub>), método para elaborar los compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos. La referencia a métodos de tratamiento mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento debe interpretarse como una referencia a los compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el método de tratamiento. Los compuestos incluyen compuestos de hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol sustituidos.

65

### 1. Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos y expresiones técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende normalmente un experto en la técnica. En caso de conflicto, prevalecerá el presente documento, incluyendo las definiciones. A continuación, se describen métodos y materiales preferidos, aunque en la práctica o el ensayo de la presente invención, pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento. Los materiales, métodos y ejemplos divulgados en el presente documento son solamente ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

Las expresiones "comprende(n)", "incluye(n)", "que tiene(n)", "tiene", "puede(n)", "contiene(n)", y variantes de las mismas, como se usan en el presente documento, se pretende que sean expresiones, términos o palabras de transición abierta que no excluyen la posibilidad de actos o estructuras adicionales. Las formas singulares "un", "una/o", "el" y "la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. La presente divulgación también contempla otras realizaciones "que comprenden", "que consisten en" y "que consisten esencialmente en", las realizaciones o elementos presentados en el presente documento, ya sea expuestos explícitamente o no.

El modificador "aproximadamente" usado en relación con una cantidad incluye el valor establecido y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye al menos el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular). También se debe considerar que el modificador "aproximadamente" divulga el intervalo definido por los valores absolutos de los dos puntos extremos. Por ejemplo, la expresión "de aproximadamente 2 a aproximadamente 4" también divulga el intervalo "de 2 a 4". El término "aproximadamente" puede referirse a más o menos el 10 % del número indicado. Por ejemplo, "aproximadamente el 10 %" puede indicar un intervalo del 9 % al 11 %, y "aproximadamente e 1" puede significar 0,9-1,1. Otros significados de "aproximadamente" pueden ser evidentes a partir del contexto, tales como el redondeo, por lo que, por ejemplo, "aproximadamente 1" puede significar también de 0,5 a 1,4.

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen a continuación con más detalle. Para los fines de esta divulgación, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., portada interior y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en la misma. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y en March March's Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi y *terc*-butoxi.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarburo saturada, lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" o "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. La expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentan-2-ilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo y *n*-decilo.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y de 2 a 10 átomos de carbono.

El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término "alcoxilfluoroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo fluoroalquilo, como se define en el presente documento.

El término "alquileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 2 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero sin limitación, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que se adjunta al resto molecular precursor a través de un grupo amino, como se define

en el presente documento.

El término "amida", como se usa en el presente documento, significa  $-C(O)NR-$  o  $-NRC(O)-$ , en donde R puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alquenilo o heteroalquilo.

5 El término "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo amino, como se define en el presente documento, que se adjunta al resto molecular precursor a través de un grupo alquileo, como se define en el presente documento.

10 El término "amino", como se usa en el presente documento, significa  $-NR_xR_y$ , en donde  $R_x$  y  $R_y$  pueden ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alquenilo o heteroalquilo. En el caso de un grupo aminoalquilo o cualquier otro resto donde amino se adjunta a otros dos restos, amino puede ser  $-NR_x-$ , en donde  $R_x$  puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alquenilo o heteroalquilo.

15 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo o un sistema anular condensado bicíclico. Los sistemas anulares condensados bicíclicos se ilustran mediante un grupo fenilo adjunto al resto molecular precursor y condensado con un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, un grupo fenilo, un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, o un heterociclo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero sin limitación, indolilo, naftilo, fenilo, benzodioxolilo y tetrahydroquinolinilo.

El término "cianoalquilo", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo  $-CN$ , que se adjunta al resto molecular precursor a través de un grupo alquileo, como se define en el presente documento.

25 El término "cianofluoroalquilo", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo  $-CN$ , que se adjunta al resto molecular precursor a través de un grupo fluoroalquilo, como se define en el presente documento.

El término "cicloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

30 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular carbocíclico que contiene de tres a diez átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. El cicloalquilo puede ser monocíclico, bicíclico, puenteado, condensado o espirocíclico. Los ejemplos representativos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, adamantilo y biciclo[1.1.1]pentanilo. "Cicloalquilo" también incluye sistemas anulares carbocíclicos en los que un grupo cicloalquilo se adjunta al resto molecular precursor y se condensa con un grupo arilo como se define en el presente documento (por ejemplo, un grupo fenilo), un grupo heteroarilo como se define en el presente documento, o un heterociclo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de tales grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo y 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo), 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridinilo (por ejemplo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-6-ilo), oxaespiro[3.3]heptanilo (por ejemplo, 2-oxaespiro[3.3]heptan-6-ilo), y 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-ilo).

45 El término "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, significa un sistema anular monocíclico o multicíclico no aromático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene preferentemente 5-10 átomos de carbono por anillo. El cicloalquenilo puede ser monocíclico, bicíclico, puenteado, condensado o espirocíclico. Los anillos cicloalquenilo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y biciclo[2.2.1]heptenilo.

50 El término "fluoroalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de hidrógeno se reemplazan por flúor. Los ejemplos representativos de fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo y trifluoropropilo, tal como 3,3,3-trifluoropropilo.

55 El término "fluoroalcoxi", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo fluoroalquilo, como se define en el presente documento, que se adjunta al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de fluoroalcoxi incluyen, pero sin limitación, difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

60 El término "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, significa Cl, Br, I o F.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno.

65 El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo haloalquilo, como se

define en el presente documento, que se adjunta al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "halocicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno.

El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que uno o más de los átomos de carbono se ha reemplazado por un heteroátomo seleccionado de S, O, P y N. Los ejemplos representativos de heteroalquilos incluyen, pero sin limitación, éteres de alquilo, alquilaminas secundarias y terciarias, amidas y sulfuros de alquilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo monocíclico aromático o un sistema anular bicíclico aromático. Los anillos monocíclicos aromáticos son anillos de cinco o seis miembros que contienen al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O y S (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N). Los anillos monocíclicos aromáticos de cinco miembros tienen dos dobles enlaces y los anillos monocíclicos aromáticos de seis miembros tienen tres dobles enlaces. Los grupos heteroarilo bicíclicos se ilustran mediante un anillo heteroarilo monocíclico adjunto al resto molecular precursor y condensado con un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en el presente documento, un grupo arilo monocíclico, como se define en el presente documento, un grupo heteroarilo monocíclico, como se define en el presente documento, o un heterociclo monocíclico, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, indolilo, piridinilo (incluyendo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, pirrolilo, benzopirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, purinilo, isoindolilo, quinoxalinilo, indazolilo, quinazolinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene cero o un doble enlace, y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los anillos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidínulo, azepánulo, aziridinilo, diazepánulo, 1,3-dioxánulo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiofanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, 2-oxo-3-piperidinilo, 2-oxoazepánulo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, oxepánulo, oxocanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, 1,2-tiazinanilo, 1,3-tiazinanilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopiranilo y tritranilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado a un heterociclo monocíclico, o un grupo espiroheterociclo, o un sistema anular heterociclo monocíclico puenteado en el que dos átomos no adyacentes del anillo están unidos por un puente alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o un puente alqueno de dos, tres o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, benzopiranilo, benzotiopiranilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidroisoquinolina, 2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo (incluyendo 2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo), oxabiciclo[2.2.1]heptanilo (incluyendo 7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-3-ilo), azabiciclo[3.1.0]hexanilo (incluyendo 3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ilo), 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, isoindolinilo, octahidrociclopenta[*c*]pirrolilo, octahidropirrolpiridinilo y tetrahidroisoquinolinilo. Los heterociclos tricíclicos se ilustran por un heterociclo bicíclico condensado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado a un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico en el que dos átomos no adyacentes del anillo bicíclico están unidos por un puente alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o un puente alqueno de dos, tres o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclos tricíclicos incluyen, pero sin limitación, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-2*H*,5-*H*-metanociclopenta[*b*]furano, hexahidro-1*H*,4-metanociclopenta[*c*]furano, aza-adamantano (1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano) y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano). Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos están conectados al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro de los anillos, y pueden estar sin sustituir o sustituidos.

El término "hidroxilo" o "hidroxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo -OH, que se adjunta

al resto molecular precursor a través de un grupo alquileo, como se define en el presente documento.

El término "hidroxifluoroalquilo", como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo -OH, que se adjunta al resto molecular precursor a través de un grupo fluoroalquilo, como se define en el presente documento.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo o cicloalquilo) se indica por el sufijo "C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>", en donde x es el mínimo e y es el máximo número de átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

El término "sulfonamida", como se usa en el presente documento, significa -S(O)<sub>2</sub>NR- o -NRS(O)-, en donde R puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alquenilo o heteroalquilo.

El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en un grupo arilo, heteroarilo, fenilo o piridinilo en cualquier átomo de ese grupo. Cualquier átomo puede estar sustituido.

El término "sustituido" se refiere a un grupo que puede estar además sustituido por uno o más grupos sustituyentes que no son hidrógeno. Los grupos sustituyentes incluyen, pero sin limitación, halógeno, =O (oxo), =S (tioxo), ciano, nitro, fluoroalquilo, alcoxi, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, alcoxialquilo, alquileo, ariloxilalquilo, feniloxilalquilo, benciloxilalquilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfonilalquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, -COOH, cetona, amida, carbamato y acilo. Por ejemplo, si un grupo se describe como "opcionalmente sustituido" (tal como un alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclo u otro grupo, tal como un grupo R), puede tener 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, =O (oxo), =S (tioxo), ciano, nitro, fluoroalquilo, alcoxi, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, hidroxilalquilo, alcoxilalquilo, alcoxialquilo, alquileo, ariloxilalquilo, feniloxilalquilo, benciloxilalquilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilamino, sulfonilalquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, -COOH, cetona, amida, carbamato y acilo.

El término " - - - " designa un enlace sencillo (-) o un doble enlace (=).

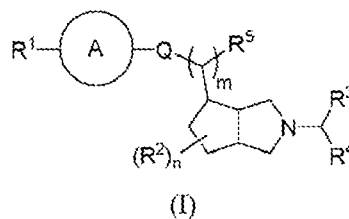
Para los compuestos descritos en el presente documento, pueden seleccionarse grupos y sustituyentes de los mismos de acuerdo con la valencia permitida de los átomos y los sustituyentes, de tal forma que las selecciones y las sustituciones den como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta transformación espontánea, tal como transposición, ciclación y eliminación.

Como se usa en el presente documento, la expresión "antagonista del receptor mAChR M<sub>4</sub>" se refiere a cualquier compuesto o agente administrado de manera exógena que antagoniza directa o indirectamente mAChR M<sub>4</sub>, por ejemplo, en un animal, en particular un mamífero (por ejemplo, un ser humano).

Para la mención de intervalos numéricos en el presente documento, se contempla de manera explícita cada número intermedio entre los mismos con el mismo grado de precisión. Por ejemplo, para el intervalo de 6-9, se contemplan los números 7 y 8 además de 6 y 9, y para el intervalo 6,0-7,0, se contemplan de manera explícita los números 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 y 7,0.

## 2. Compuestos

En un aspecto, se divulga un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- A es un heteroarileno de cinco o seis miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S;
- Q se selecciona de NR<sup>a</sup> y O;
- m es 0, 1 o 2;

R<sup>1</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, está sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

n es 1 o 2;

5 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y -OR<sup>f</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona de -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>p</sub>-Y', hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

Y' se selecciona de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo y heteroarilo;

10 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo;

cada R<sup>g</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo; y

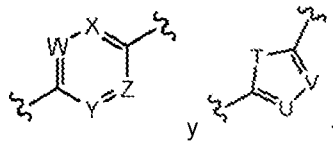
p es 0, 1, 2, 3 o 4;

15 en donde cada arilo, heteroarilo, arileno, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclo está independientemente sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes

En algunas realizaciones, cada arilo, heteroarilo, arileno, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclo está independientemente sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, ciano, -NHCOR<sup>e</sup> y bencilo.

20

En algunas realizaciones, A se selecciona de:



25 en donde:

T se selecciona de O, S y NH;

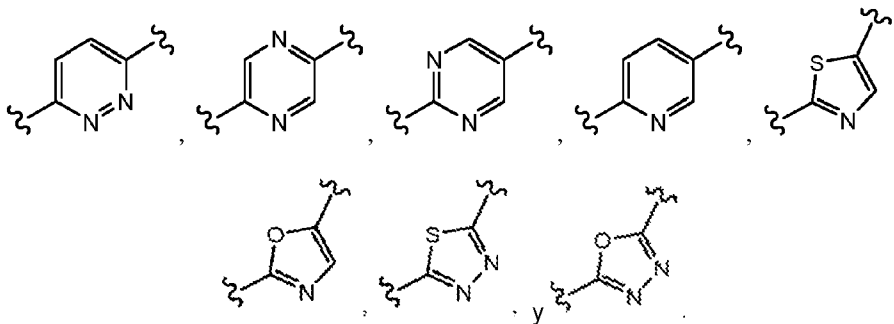
U, V, W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de N y CR<sup>i</sup>, en donde al menos uno de W, X, Y y Z es N, y al menos uno de U y V es N; y

30

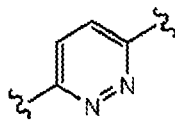
cada R<sup>i</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e hidroxilo.

En algunas realizaciones, A se selecciona de:

35



40 En algunas realizaciones, A es:



En algunas realizaciones, Q es NR<sup>a</sup>, y R<sup>a</sup> es hidrógeno.

45

En algunas realizaciones, Q es O.

En algunas realizaciones, m es 0.

En algunas realizaciones, m es 1.

En algunas realizaciones, m es 2.

5 En algunas realizaciones, m es 1, y R<sup>5</sup> es hidrógeno.

En algunas realizaciones, m es 2, y cada R<sup>5</sup> es hidrógeno.

10 De acuerdo con la invención actualmente reivindicada, R<sup>1</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, está sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, está sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de pirazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales está sustituido por dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de 2,4-dimetilpirazol-3-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo y 3,5-dimetilisoxazolilo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es 2,4-dimetilpirazol-3-ilo.

En algunas realizaciones, n es 1, y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

20 En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona de -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>p</sub>-Y' y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

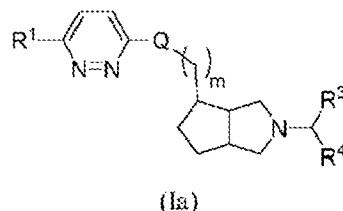
25 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tal como alquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona de 2,2-dimetilpropilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, pentan-2-ilo y sec-butilo.

30 En algunas realizaciones: R<sup>4</sup> es -(CR<sup>9</sup>R<sup>h</sup>)<sub>p</sub>-Y'; R<sup>9</sup> es hidrógeno; R<sup>h</sup> es hidrógeno; p es 0, 1, 2 o 3; e Y' se selecciona de: cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en donde Y' está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, Y' es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo). En algunas realizaciones, Y' es cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptenilo). En algunas realizaciones, Y' es arilo (por ejemplo, fenilo o benzodioxolilo), que puede estar sin sustituir o sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo (por ejemplo, flúor) y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, Y' es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S (por ejemplo, piridilo) que está sin sustituir o sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo (por ejemplo, flúor) y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, Y' es un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S (por ejemplo, tetrahidropiranilo u oxabicyclo[2.2.1]heptanilo).

40 En algunas realizaciones, cada arilo, heteroarilo, arileno, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclo está independientemente sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, ciano, -NHCOR<sup>e</sup> y bencilo.

45 En algunas realizaciones, cada R<sup>5</sup> es hidrógeno.

En algunas realizaciones, se divulga un compuesto de fórmula (Ia):



50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q, R<sup>1</sup>, m, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen en las realizaciones descritas en el presente documento.

55 En algunas realizaciones, Q es NR<sup>a</sup>, y R<sup>a</sup> es hidrógeno.

En algunas realizaciones, Q es O.

En algunas realizaciones, m es 0.

En algunas realizaciones, m es 1.

En algunas realizaciones, m es 2.

5

De acuerdo con la invención actualmente reivindicada, R<sup>1</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, está sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O, está sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de pirazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales está sustituido por dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de 2,4-dimetilpirazol-3-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo y 3,5-dimetilisoxazolilo. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es 2,4-dimetilpirazol-3-ilo.

15

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona de -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>p</sub>-Y' y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

20

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tal como alquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona de 2,2-dimetilpropilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, pentan-2-ilo y *sec*-butilo.

25

En algunas realizaciones: R<sup>4</sup> es -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>p</sub>-Y'; R<sup>g</sup> es hidrógeno; R<sup>h</sup> es hidrógeno; p es 0, 1, 2 o 3; e Y' se selecciona de: cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, arilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, y un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; en donde Y' está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, Y' es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo). En algunas realizaciones, Y' es cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptenilo). En algunas realizaciones, Y' es arilo (por ejemplo, fenilo o benzodioxolilo), que puede estar sin sustituir o sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo (por ejemplo, flúor) y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, Y' es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S (por ejemplo, piridilo) que está sin sustituir o sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo (por ejemplo, flúor) y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo). En algunas realizaciones, Y' es un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S (por ejemplo, tetrahidropiranilo u oxabicyclo[2.2.1]heptanilo).

30

35

En algunas realizaciones, cada arilo, heteroarilo, arileno, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalqueno y heterociclo está independientemente sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, ciano, -NHCOR<sup>e</sup> y bencilo.

40

Los compuestos representativos de fórmula (I) incluyen, pero sin limitación:

2-(3,3-dimetilbutil)-N-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-  
amina;

45

2-(1-adamantilmetil)-N-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-  
amina;

2-(5-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetil)-N-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-  
ciclopenta[c]pirrol-4-amina;

50

4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-2-[(3-metil-2-piridil)metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-  
ciclopenta[c]pirrol;

2-(3,3-dimetilbutil)-4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol;

2-(1-adamantilmetil)-4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol;

2-(5-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetil)-4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-  
ciclopenta[c]pirrol;

55

2-bencil-4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol;

4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-2-(2-feniletil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol;

N-[2-[2-(3,3-dimetilbutil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-il]etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-  
3-amina;

60

6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-N-[2-[2-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-  
il]etil]piridazin-3-amina;

6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-N-[2-[2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-  
il]etil]piridazin-3-amina;

N-[2-[2-(5-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-il]etil]-6-(2,4-  
dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina;

65

6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-N-[2-[2-[(3-metil-2-piridil)metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-  
il]etil]piridazin-3-amina;

- $N$ -[2-(2-bencil-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-il)etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina;  
 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- $N$ -[2-[2-(2-feniletíl)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-il]etil]piridazin-3-  
 amina;  
 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- $N$ -[2-[2-(3-fenilpropil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-il]etil]piridazin-3-  
 amina;  
 5  $N$ -[2-[2-(1-adamantilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-il]etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-  
 il)piridazin-3-amina;  
 $N$ -[[2-(3,3-dimetilbutil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-il]metil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-  
 amina;  
 10  $N$ -[[2-(1-adamantilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-il]metil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-  
 il)piridazin-3-amina;  
 $N$ -[[2-(5-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-il]metil]-6-(2,4-  
 dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina;  
 15 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- $N$ -[[2-[(3-metil-2-piridil)metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-  
 il]metil]piridazin-3-amina;  
 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- $N$ -[[2-(2-feniletíl)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-il]metil]piridazin-3-  
 amina;  
 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- $N$ -[[2-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-  
 il]metil]piridazin-3-amina;  
 20 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- $N$ -[[2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-  
 il]metil]piridazin-3-amina; y  
 $N$ -[(2-bencil-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-il)metil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 Los nombres de los compuestos se pueden asignar/determinar usando el algoritmo de nomenclatura Struct=Name  
 como parte de CHEMDRAW® ULTRA.

El compuesto puede existir como un estereoisómero en donde están presentes centros asimétricos o quirales. El  
 estereoisómero es "*R*" o "*S*" según la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los  
 30 términos "*R*" y "*S*" usados en el presente documento son configuraciones como se definen en las IUPAC 1974  
 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, en Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. La divulgación  
 contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos y estos se incluyen específicamente dentro del alcance  
 de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros y mezclas de enantiómeros o  
 diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse sintéticamente a partir de  
 35 materiales de partida disponibles comercialmente, que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la  
 preparación de mezclas racémicas seguidas de métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la técnica.  
 Estos métodos de resolución se ilustran mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral,  
 separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación opcional del  
 producto ópticamente puro del auxiliar como se describe en Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, "Vogel's Textbook  
 40 of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2)  
 separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales, o (3) métodos de  
 recristalización fraccionada.

45 Debe entenderse que el compuesto puede poseer formas tautoméricas, así como isómeros geométricos, y que éstos  
 también constituyen realizaciones de la divulgación.

La presente divulgación también incluye un compuesto marcado isotópicamente, que es idéntico a los enumerados en  
 la fórmula (I), excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica  
 o un número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza.  
 50 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención son hidrógeno, carbono,  
 nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  
 $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede  
 proporcionar determinadas ventajas terapéuticas generadas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo,  
 aumento de la semivida *in vivo* o reducción de las necesidades de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en  
 55 algunas circunstancias. El compuesto puede incorporar isótopos emisores de positrones para imágenes médicas y  
 estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para determinar la distribución de  
 receptores. Los isótopos emisores de positrones adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de fórmula  
 (I) son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{18}\text{F}$ . Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente  
 mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los  
 60 descritos en los Ejemplos adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente en lugar de un reactivo no marcado  
 isotópicamente.

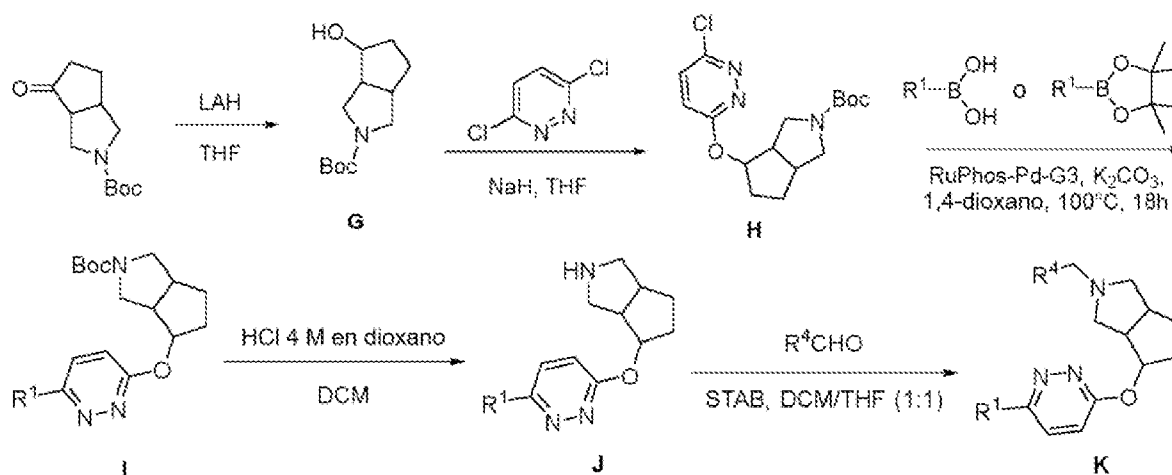
#### a. Sales farmacéuticamente aceptables

65 Los compuestos divulgados pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal  
 farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales o zwitteriones de compuestos que son solubles o dispersables en



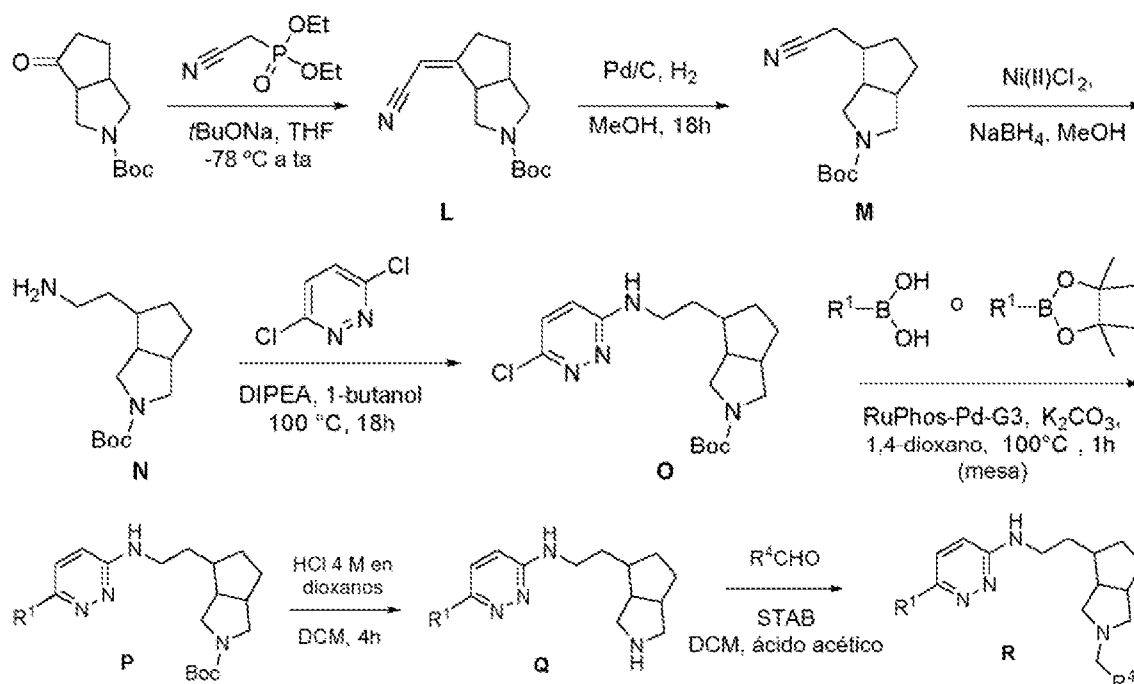
Como se muestra en el Esquema 1, el 2-boc-4-oxo-hexahidrociclopenta[c]pirrol (n.º CAS 879686-42-7; Combi-Blocks, Inc, n.º de catálogo SS-2033) se puede hacer reaccionar con bencilamina para generar el compuesto **A**, que se puede desbencilar para formar el compuesto de amina **B**. La reacción del compuesto **B** con 3,6-dicloropiridazina puede generar el compuesto **C**. El acoplamiento con un ácido o éster borónico adecuado proporciona el compuesto **D**, que se puede desproteger (por ejemplo, con ácido clorhídrico) para generar el compuesto **E**. Finalmente, la reacción con un aldehído adecuado forma el compuesto **F**.

## Esquema 2



Como se muestra en el Esquema 2, el 2-boc-4-oxo-hexahidrociclopenta[c]pirrol se puede reducir para generar el compuesto **G**, que se puede hacer reaccionar con 3,6-dicloropiridazina para generar el compuesto **H**. El acoplamiento con un ácido o éster borónico adecuado proporciona el compuesto **I**, que se puede desproteger (por ejemplo, con ácido clorhídrico) para generar el compuesto **J**. Finalmente, la reacción con un aldehído adecuado forma el compuesto **K**.

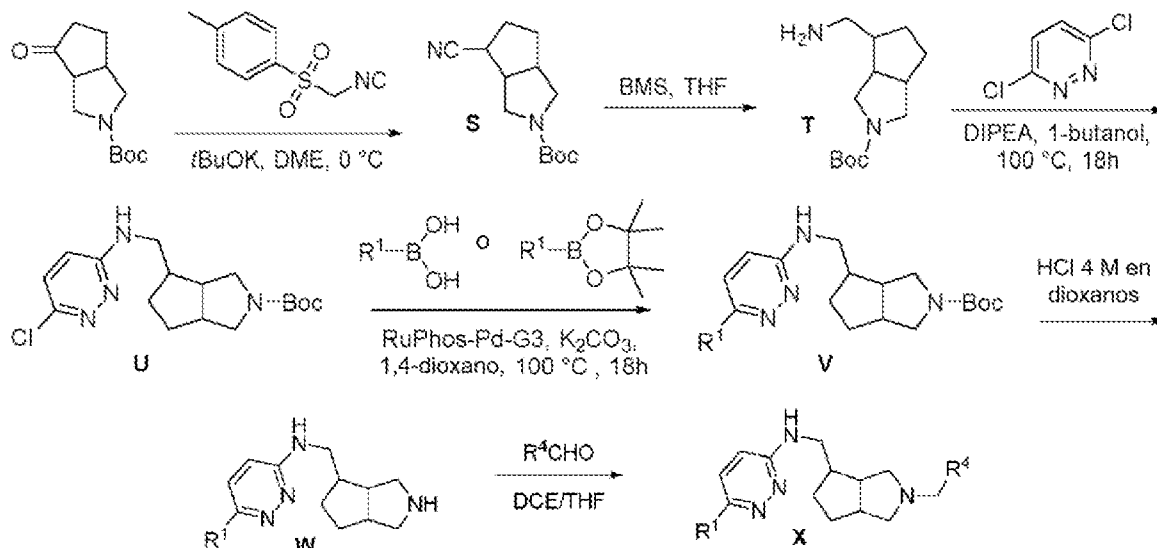
## Esquema 3



Como se muestra en el Esquema 3, el 2-boc-4-oxo-hexahidrociclopenta[c]pirrol se puede hacer reaccionar con

- fosfonato de cianometilo para generar el compuesto **L**, que se puede hidrogenar para formar el compuesto **M**. La reducción del nitrilo del compuesto **M** proporciona el compuesto **N**, que se puede hacer reaccionar con 3,6-dicloropiridazina para generar el compuesto **O**. El acoplamiento con un ácido o éster borónico adecuado proporciona el compuesto **P**, que se puede desproteger (por ejemplo, con ácido clorhídrico) para generar el compuesto **Q**. Finalmente, la reacción con un aldehído adecuado forma el compuesto **R**.

## Esquema 4



- Finalmente, como se muestra en el Esquema 4, el 2-boc-4-oxo-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol se puede hacer reaccionar con isocianuro de tosilmetilo para generar el compuesto **S**, y la reducción del nitrilo proporciona el compuesto **T**. La reacción de la amina con 3,6-dicloropiridazina genera el compuesto **U**. El acoplamiento con un ácido o éster borónico adecuado proporciona el compuesto **V**, que se puede desproteger (por ejemplo, con ácido clorhídrico) para generar el compuesto **W**. Finalmente, la reacción con un aldehído adecuado forma el compuesto **X**.
- La 2-bromo-5-cloropirazina, 3-bromo-6-fluoropiridina y 2-cloro-tiazoles pueden reemplazar la 3,6-dicloropiridazina en los métodos de los Esquemas 1-4 para preparar compuestos adicionales donde el anillo A en la fórmula (I) es pirazina, piridina o tiazol opcionalmente sustituido. Las condiciones de reacción (por ejemplo, tiempo, temperatura, disolvente) y coreactivos (por ejemplo, bases) pueden modificarse según sea necesario para promover la reacción de sustitución aromática nucleófila.
- Los compuestos y los intermedios pueden aislarse y purificarse mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los ejemplos de métodos convencionales para aislar y purificar compuestos pueden incluir, pero sin limitación, cromatografía en soportes sólidos tales como gel de sílice, alúmina o sílice derivatizada con grupos alquilsilano, por recristalización a alta o baja temperatura con un pretratamiento opcional con carbón activado, cromatografía de capa fina, destilación a diversas presiones, sublimación al vacío y trituración, como se describe por ejemplo en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), de Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.
- Un compuesto divulgado puede tener al menos un nitrógeno básico por lo que el compuesto se puede tratar con un ácido para formar una sal deseada. Por ejemplo, un compuesto puede hacerse reaccionar con un ácido a temperatura ambiente o superior para proporcionar la sal deseada, que se deposita y se recoge por filtración después del enfriamiento. Los ejemplos de ácidos adecuados para la reacción incluyen, pero sin limitación, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, así como ácido mandélico, atroláctico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, carbónico, fumárico, maleico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico, hidroxibutírico, alcanforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico y/o glutámico.
- Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y los sustituyentes presentes en los reactivos usados. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos. Las reacciones pueden elaborarse de manera convencional, por ejemplo, eliminando el disolvente del residuo y purificarse adicionalmente de acuerdo con metodologías generalmente conocidas en la técnica, tales como, pero sin limitación, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se describa de otro modo, los materiales de partida y los reactivos están disponibles comercialmente o se pueden preparar por un experto en la técnica a partir de materiales disponibles comercialmente

usando métodos descritos en la bibliografía química. Los materiales de partida, si no están disponibles en el mercado, se pueden preparar mediante procedimientos seleccionados de técnicas químicas orgánicas estándar, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a los esquemas descritos anteriormente o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.

5 Los experimentos de rutina, incluyendo la manipulación adecuada de las condiciones de reacción, los reactivos y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que no pueda ser compatible con las condiciones de reacción y la desprotección en un punto adecuado en la secuencia de reacción del método se incluyen en el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica; cuyos ejemplos se pueden encontrar en PGM Wuts y TW Greene, en el libro de Greene titulado *Protective Groups in Organic Synthesis* (4<sup>a</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (2006). La síntesis de los compuestos de la invención se puede realizar mediante métodos análogos a los descritos en los esquemas de síntesis descritos anteriormente y en ejemplos específicos.

15 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto divulgado, se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos descritos en el presente documento usando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, mediante inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o mediante resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o intermedios usando un procedimiento estándar (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

20 De manera similar, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto, se puede obtener realizando uno de los procedimientos anteriores usando un isómero geométrico puro como material de partida, o mediante la resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o intermedios usando un procedimiento estándar tal como separación cromatográfica.

25 Puede apreciarse que los esquemas sintéticos y los ejemplos específicos que se describen son ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos sintéticos y ejemplos específicos se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones.

### c. Actividad del receptor muscarínico de acetilcolina M<sub>4</sub>

35 M<sub>4</sub> es el subtipo de mAChR más expresado en el cuerpo estriado y su expresión es similar en roedores y primates. Debido a la falta de antagonistas selectivos de M<sub>4</sub>, la comprensión mecanicista del papel de M<sub>4</sub> se ha guiado por estudios bioquímicos y genéticos, así como por el uso de moduladores alostéricos positivos (PAM) de M<sub>4</sub> altamente selectivos. Los PAM de M<sub>4</sub> altamente selectivos inducen fuertes disminuciones en las respuestas conductuales a los estimulantes psicomotores que actúan aumentando los niveles de DA estriatal. Además, la delección genética de M<sub>4</sub> aumenta la actividad locomotora exploratoria, potencia las respuestas locomotoras a la anfetamina y otros estimulantes, y elimina los efectos de los PAM de M<sub>4</sub> en la actividad locomotora, y estos efectos también se observan con la eliminación selectiva de M<sub>4</sub> de las neuronas de proyección espinosas del cuerpo estriado que expresan el subtipo D1 del receptor de DA (D1-SPN). Los estudios de microdiálisis *in vivo* revelan que la administración de PAM de M<sub>4</sub> reduce la liberación de DA inducida por anfetamina en el cuerpo estriado dorsal y ventral y los estudios de RMN funcional muestran que los PAM de M<sub>4</sub> invierten los aumentos inducidos por anfetamina en el flujo sanguíneo cerebral (CBV) en el cuerpo estriado y otros núcleos de los ganglios basales. Más recientemente, la voltamperometría cíclica de barrido rápido (FSCV, por sus siglas en inglés) y los estudios genéticos demostraron que los PAM de M<sub>4</sub> actúan, al menos en parte, mediante la inhibición de la liberación de DA desde los terminales DA presinápticos en el cuerpo estriado mediante la liberación de un endocannabinoide de las neuronas de proyección espinosas (SPN, por sus siglas en inglés) del cuerpo estriado y la activación de los receptores cannabinoides CB2 en los terminales DA.

50 M<sub>4</sub> se expresa intensamente en un subconjunto de SPN que también expresan el subtipo D<sub>1</sub> del receptor de DA (D<sub>1</sub>DR), que forma la vía directa (D1-SPN) que envía proyecciones inhibitorias a la sustancia negra pars reticulata (SNr). Curiosamente, los D<sub>1</sub>DR activan una proteína de unión a GTP única en las D1-SPN, denominada G<sub>α<sub>olf</sub></sub>, que acopla los D<sub>1</sub>R con la activación de la adenilil ciclasa, la formación de AMPc y la activación de la proteína cinasa A (PKA). Esta vía de señalización es fundamental para muchas de las acciones conductuales de la activación de la actividad motora mediada por DA. Curiosamente, M<sub>4</sub> se acopla a las proteínas G G<sub>α<sub>1/o</sub></sub>, que inhiben la adenilil ciclasa y tienen el potencial de contrarrestar directamente la señalización del receptor D<sub>1</sub> y los efectos sobre la función motora. Estos estudios plantean la posibilidad de que, además de la inhibición de la liberación de DA, los PAM de M<sub>4</sub> puedan inhibir directamente la señalización mediada por D1R en las D<sub>1</sub>-SPN mediante la inhibición directa de la formación de AMPc y esto también podría contribuir al poderoso efecto inhibitorio de la activación selectiva de M<sub>4</sub> de la señalización de DA en los ganglios basales. De acuerdo con esto, los PAM de M<sub>4</sub> inhiben los efectos estimulantes del aparato locomotor de un agonista D<sub>1</sub> de acción directa. Además, una serie de estudios farmacológicos, genéticos y moleculares/celulares revelan que esta respuesta está mediada por la inhibición de la señalización de D<sub>1</sub>DR en las D1-SPN. Por lo tanto, la acción principal de los PAM de M<sub>4</sub> en la señalización de D<sub>1</sub>DR no se produce en el cuerpo estriado, sino en los terminales GABAérgicos de las D<sub>1</sub>-SPN en la SNr, donde la activación de los D<sub>1</sub>DR induce un fuerte aumento en la liberación de GABA. Esto desafía la opinión generalizada de que la regulación colinérgica de la

función estriatal está mediada casi exclusivamente a través de la ACh liberada por interneuronas colinérgicas (ChI) estriatales tónicamente activas y plantea la posibilidad de que la inervación colinérgica de la SNr a partir de proyecciones colinérgicas del núcleo pedunculopontino también pueda desempeñar un papel crítico en la regulación de la actividad motora y otras funciones de la vía directa de los ganglios basales. En conjunto, estos datos sugieren que, además de inhibir la liberación de DA, la activación de M<sub>4</sub> también actúa postsinápticamente en las SPN que expresan D<sub>1</sub> para inhibir la función motora.

De acuerdo con un papel destacado de M<sub>4</sub> como el subtipo primario de mAChR implicado en la regulación de la función motora, múltiples informes indican que los efectos de activación locomotora del antagonista de mAChR, la escopolamina, se reducen drásticamente en ratones inactivados para M<sub>4</sub>, pero no en los otros cuatro subtipos de mAChR (M<sub>1,3,5</sub>). Además, la catalepsia inducida por haloperidol, un modelo de discapacidad motora parkinsoniana, se reduce en ratones inactivados para M<sub>4</sub> en comparación con los controles de tipo natural. La evaluación de los efectos antiparkinsonianos de la escopolamina, mediante la evaluación de los efectos de este compuesto sobre la catalepsia inducida por el antagonista del receptor de DA haloperidol, muestra una fuerte catalepsia que la escopolamina revirtió por completo en ratones WT. La reversión por la escopolamina fue inusualmente fuerte y más pronunciada de lo que se observa con agentes dirigidos a otras dianas que se están evaluando para determinar posibles efectos antiparkinsonianos, incluidos los receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu), mGlu<sub>4</sub> o mGlu<sub>5</sub>, los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> y los receptores NMDA. Es importante destacar que la escopolamina fue ineficaz para reducir la catalepsia en ratones M<sub>4</sub>KO, lo que sugiere que el efecto anticataléptico de la escopolamina requiere acciones sobre mAChR M<sub>4</sub>. En conjunto con los extensos estudios sobre la modulación de M<sub>4</sub> de los ganglios basales y la función motora, estos estudios proporcionan evidencia convincente de que M<sub>4</sub> es el subtipo dominante de mAChR implicado en los efectos antiparkinsonianos de los antagonistas no selectivos de mAChR y brindan apoyo para el descubrimiento y desarrollo de antagonistas selectivos de M<sub>4</sub> para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como EP, distonía, discinesia tardía y otros trastornos del movimiento.

A pesar de los avances en la investigación de mAChR, todavía hay una escasez de compuestos que sean antagonistas potentes, eficaces y selectivos del mAChR M<sub>4</sub>. Los antagonistas de M<sub>4</sub> altamente selectivos representan un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la EP, distonía, discinesia tardía y otros trastornos del movimiento, y pueden ofrecer el beneficio clínico de la escopolamina, sin los efectos adversos mediados por la inhibición del pan-mAChR.

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados son antagonistas de mAChR M<sub>4</sub>. Tal actividad se puede demostrar mediante metodología conocida en la técnica. Por ejemplo, el antagonismo de la actividad de mAChR M<sub>4</sub> se puede determinar midiendo el flujo de calcio en respuesta al agonista, por ejemplo, acetilcolina, en células cargadas con un tinte fluorescente sensible a Ca<sup>2+</sup> (por ejemplo, Fluo-4) y la expresión conjunta de una proteína G quimérica o promiscua. En algunas realizaciones, el flujo de calcio se puede medir como un aumento en la relación estática fluorescente. En algunas realizaciones, la actividad antagonista se puede analizar como un aumento dependiente de la concentración en la respuesta CE<sub>80</sub> de acetilcolina (es decir, la respuesta de mAChR M<sub>4</sub> a una concentración de acetilcolina que produce el 80 % de la respuesta máxima).

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados antagonizan mAChR M<sub>4</sub> como una disminución en la fluorescencia del calcio en células CHO-K1 transfectadas con mAChR M<sub>4</sub> en presencia del compuesto. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado antagoniza mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 10 μM, menos de aproximadamente 5 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 100 nM o menos de aproximadamente 50 nM. En algunas realizaciones, las células CHO-K1 transfectadas con mAChR M<sub>4</sub> se transfectan con mAChR M<sub>4</sub> humano. En algunas realizaciones, las células CHO-K1 transfectadas con mAChR M<sub>4</sub> se transfectan con mAChR M<sub>4</sub> de rata. En algunas realizaciones, las células CHO-K1 transfectadas con mAChR M<sub>4</sub> se transfectan con mAChR M<sub>4</sub> de perro o de macaco cangrejero.

Los compuestos divulgados pueden antagonizar la respuesta de mAChR M<sub>4</sub> en células CHO-K1 transfectadas con mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> menor que la CI<sub>50</sub> para una o más de las células CHO-K1 transfectadas con mAChR M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> o M<sub>5</sub>. Es decir, un compuesto divulgado puede tener selectividad por el receptor mAChR M<sub>4</sub> frente a uno o más de los receptores mAChR M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> o M<sub>5</sub>. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede antagonizar la respuesta de mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de aproximadamente 5 veces menos, aproximadamente 10 veces menos, aproximadamente 20 veces menos, aproximadamente 30 veces menos, aproximadamente 50 veces menos, aproximadamente 100 veces menos, aproximadamente 200 veces menos, aproximadamente 300 veces menos, aproximadamente 400 veces menos o más de aproximadamente 500 veces menos que la del mAChR M<sub>1</sub>. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede antagonizar la respuesta de mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de aproximadamente 5 veces menos, aproximadamente 10 veces menos, aproximadamente 20 veces menos, aproximadamente 30 veces menos, aproximadamente 50 veces menos, aproximadamente 100 veces menos, aproximadamente 200 veces menos, aproximadamente 300 veces menos, aproximadamente 400 veces menos o más de aproximadamente 500 veces menos que la del mAChR M<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede antagonizar la respuesta de mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de aproximadamente 5 veces menos, aproximadamente 10 veces menos, aproximadamente 20 veces menos, aproximadamente 30 veces menos, aproximadamente 50 veces menos, aproximadamente 100 veces menos, aproximadamente 200 veces menos, aproximadamente 300 veces menos, aproximadamente 400 veces menos o más de aproximadamente 500 veces menos que la del mAChR M<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede antagonizar la respuesta de mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de aproximadamente 5 veces menos, aproximadamente 10 veces menos, aproximadamente 20 veces menos, aproximadamente 30 veces menos, aproximadamente 50 veces menos, aproximadamente 100 veces menos, aproximadamente 200 veces menos, aproximadamente 300 veces menos, aproximadamente 400 veces menos o más de aproximadamente 500 veces menos que la del mAChR M<sub>5</sub>.

menos, aproximadamente 400 veces menos o más de aproximadamente 500 veces menos que la del mAChR M<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede antagonizar la respuesta de mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de aproximadamente 5 veces menos, aproximadamente 10 veces menos, aproximadamente 20 veces menos, aproximadamente 30 veces menos, aproximadamente 50 veces menos, aproximadamente 100 veces menos, aproximadamente 200 veces menos, aproximadamente 300 veces menos, aproximadamente 400 veces menos o más de aproximadamente 500 veces menos que la del mAChR M<sub>5</sub>. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado puede antagonizar la respuesta de mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de 5 veces menos, aproximadamente 10 veces menos, aproximadamente 20 veces menos, aproximadamente 30 veces menos que la de los receptores M<sub>2</sub>-M<sub>5</sub>, de aproximadamente 50 veces menos, aproximadamente 100 veces menos, aproximadamente 200 veces menos, aproximadamente 300 veces menos, aproximadamente 400 veces menos, o más de aproximadamente 500 veces menos que la de los receptores mAChR M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> o M<sub>5</sub>.

Los compuestos divulgados pueden antagonizar la respuesta de mAChR M<sub>4</sub> en células CHO-K1 transfectadas con M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 10 µM y presentan una selectividad para el receptor M<sub>4</sub> frente a uno o más de los receptores mAChR M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> o M<sub>5</sub>. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto puede tener una CI<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 10 µM, de menos de aproximadamente 5 µM, de menos de aproximadamente 1 µM, de menos de aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 100 nM o de menos de aproximadamente 50 nM; y el compuesto también puede antagonizar la repuesta de mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de aproximadamente 5 veces menos, 10 veces menos, 20 veces menos, 30 veces menos, 50 veces menos, 100 veces menos, 200 veces menos, 300 veces menos, 400 veces menos, o más de aproximadamente 500 veces menos que la de mAChR M<sub>1</sub>. En algunas realizaciones, el compuesto puede tener una CI<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 10 µM, de menos de aproximadamente 5 µM, de menos de aproximadamente 1 µM, de menos de aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 100 nM o de menos de aproximadamente 50 nM; y el compuesto también puede antagonizar la repuesta de mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de aproximadamente 5 veces menos, aproximadamente 10 veces menos, aproximadamente 20 veces menos, aproximadamente 30 veces menos, aproximadamente 50 veces menos, aproximadamente 100 veces menos, aproximadamente 200 veces menos, aproximadamente 300 veces menos, aproximadamente 400 veces menos o más de aproximadamente 500 veces menos que la del mAChR M<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, el compuesto puede tener una CI<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 10 µM, de menos de aproximadamente 5 µM, de menos de aproximadamente 1 µM, de menos de aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 100 nM o de menos de aproximadamente 50 nM; y el compuesto también puede antagonizar la repuesta de mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de aproximadamente 5 veces menos, aproximadamente 10 veces menos, aproximadamente 20 veces menos, aproximadamente 30 veces menos, aproximadamente 50 veces menos, aproximadamente 100 veces menos, aproximadamente 200 veces menos, aproximadamente 300 veces menos, aproximadamente 400 veces menos o más de aproximadamente 500 veces menos que la del mAChR M<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, el compuesto puede tener una CI<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 10 µM, de menos de aproximadamente 5 µM, de menos de aproximadamente 1 µM, de menos de aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 100 nM o de menos de aproximadamente 50 nM; y el compuesto también puede antagonizar la repuesta de mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de aproximadamente 5 veces menos, aproximadamente 10 veces menos, aproximadamente 20 veces menos, aproximadamente 30 veces menos, aproximadamente 50 veces menos, aproximadamente 100 veces menos, aproximadamente 200 veces menos, aproximadamente 300 veces menos, aproximadamente 400 veces menos o más de aproximadamente 500 veces menos que la del mAChR M<sub>5</sub>. En algunas realizaciones, el compuesto puede tener una CI<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 10 µM, de menos de aproximadamente 5 µM, de menos de aproximadamente 1 µM, de menos de aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 100 nM o de menos de aproximadamente 50 nM; y el compuesto también puede antagonizar la respuesta de mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de 5 veces menos, aproximadamente 10 veces menos, aproximadamente 20 veces menos, aproximadamente 30 veces menos que la de los receptores M<sub>2</sub>-M<sub>5</sub>, de aproximadamente 50 veces menos, aproximadamente 100 veces menos, aproximadamente 200 veces menos, aproximadamente 300 veces menos, aproximadamente 400 veces menos, que la de los receptores M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> o M<sub>5</sub>, o más de aproximadamente 500 veces menos que la de los receptores mAChR M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> o M<sub>5</sub>.

La eficacia *in vivo* de los compuestos divulgados en modelos que predicen la actividad antiparkinsoniana se puede medir en varios modelos preclínicos en ratas. Por ejemplo, los compuestos divulgados pueden revertir los déficits en la función motora inducida por el antagonista del receptor de dopamina en ratones o ratas. Además, estos compuestos pueden revertir los déficits en la función motora que se observan con otras manipulaciones que reducen la señalización dopaminérgica, tales como las lesiones selectivas de las neuronas dopaminérgicas. Además, es posible que estos compuestos tengan eficacia en modelos animales de distonía y puedan aumentar la atención, la función cognitiva y las medidas de motivación en modelos animales.

### 3. Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Los compuestos divulgados pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a un sujeto (tal como un paciente, que puede ser humano o no humano). Los compuestos divulgados también pueden proporcionarse como formulaciones, tales como formulaciones de dispersión secadas por aspersión.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas pueden incluir una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad profilácticamente eficaz" del agente. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz,

en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Un experto en la técnica puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición y puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, la edad, el sexo y el peso del individuo y la capacidad de la composición para desencadenar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) queda superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Típicamente, dado que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes de o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), puede ser de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 950 mg/kg, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 900 mg/kg, de aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 850 mg/kg, de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 800 mg/kg, de aproximadamente 25 mg/kg a aproximadamente 750 mg/kg, de aproximadamente 30 mg/kg a aproximadamente 700 mg/kg, de aproximadamente 35 mg/kg a aproximadamente 650 mg/kg, de aproximadamente 40 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg, de aproximadamente 45 mg/kg a aproximadamente 550 mg/kg, de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 55 mg/kg a aproximadamente 450 mg/kg, de aproximadamente 60 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg, de aproximadamente 65 mg/kg a aproximadamente 350 mg/kg, de aproximadamente 70 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, de aproximadamente 75 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, de aproximadamente 80 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 85 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg y de aproximadamente 90 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas pueden incluir portadores farmacéuticamente aceptables. La expresión "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa una carga no tóxica, sólida inerte, semisólida o líquida, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero sin limitación, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como, pero sin limitación, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como, pero sin limitación, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero sin limitación, manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como, pero sin limitación, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres, tales como, pero sin limitación, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como, pero sin limitación, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como, pero sin limitación, lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Por lo tanto, los compuestos y sus sales fisiológicamente aceptables pueden formularse para su administración mediante, por ejemplo, dosificación sólida, colirio, en una formulación tópica a base de aceite, inyección, inhalación (ya sea por la boca o la nariz), implantes o administración oral, bucal, parenteral o rectal. Pueden encontrarse generalmente técnicas y formulaciones en "Remington's Pharmaceutical Sciences", (Meade Publishing Co., Easton, Pa.). Típicamente, las composiciones terapéuticas deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento.

La vía por la que se administran los compuestos divulgados y la forma de la composición dictarán el tipo de portador a usar. La composición puede encontrarse en diversas formas, adecuadas, por ejemplo, para administración sistémica (por ejemplo, oral, rectal, nasal, sublingual, bucal, implantes o parenteral) o administración tópica (por ejemplo, dérmica, pulmonar, nasal, ótica, ocular, sistemas de suministro en liposomas o iontoforesis).

Los portadores para administración sistémica típicamente incluyen al menos uno de diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, colorantes, saporíferos, edulcorantes, antioxidantes, conservantes, deslizantes, disolventes, agentes de suspensión, agentes humectantes, tensioactivos y combinaciones de los mismos. Todos los portadores son opcionales en las composiciones.

Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tales como glucosa, lactosa, dextrosa y sacarosa; dioles, tales como propilenglicol; carbonato de calcio; carbonato de sodio; alcoholes de azúcar, tal como glicerina; manitol; y sorbitol. La cantidad de diluyente o diluyentes en una composición sistémica o tópica es típicamente de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 90 %.

Los lubricantes adecuados incluyen sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y sales de calcio, sulfato de calcio; y lubricantes líquidos, tales como polietilenglicol, y aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma. La cantidad de lubricante o lubricantes en una composición sistémica o tópica es típicamente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el

10 %.

5 Los aglutinantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona; silicato de magnesio y aluminio; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; gelatina; tragacanto; y celulosa y sus derivados, tal como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio. La cantidad de aglutinante o aglutinantes en una composición sistémica es típicamente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 50 %.

10 Los disgregantes adecuados incluyen agar, ácido algínico y la sal de sodio del mismo, mezclas efervescentes, croscarmelosa, crospovidona, carboximetil almidón de sodio, almidón glicolato de sodio, arcillas y resinas de intercambio iónico. La cantidad de disgregante o disgregantes en una composición sistémica o tópica es típicamente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 %.

15 Los colorantes adecuados incluyen un colorante tal como un tinte FD&C. Cuando se usa, la cantidad de colorante en una composición sistémica o tópica es típicamente de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 0,1 %.

20 Los saporíferos adecuados incluyen saporíferos de mentol, menta y frutas. La cantidad de saporífero o saporíferos, cuando se usan, en una composición sistémica o tópica es típicamente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1,0 %.

Los edulcorantes adecuados incluyen aspartamo y sacarina. La cantidad de edulcorante o edulcorantes en una composición sistémica o tópica es típicamente de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 1 %.

25 Los antioxidantes adecuados incluyen hidroxianisol butilado ("BHA"), hidroxitolueno butilado ("BHT") y vitamina E. La cantidad de antioxidante o antioxidantes en una composición sistémica o tópica es típicamente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 %.

30 Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metilparabeno y benzoato de sodio. La cantidad de conservante conservantes en una composición sistémica o tópica es típicamente de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5 %.

Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio. La cantidad de deslizante o deslizantes en una composición sistémica o tópica es típicamente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 %.

35 Los disolventes adecuados incluyen agua, solución salina isotónica, oleato de etilo, glicerina, aceites de ricino hidroxilados, alcoholes tales como etanol y soluciones tampón de fosfato. La cantidad de disolvente o disolventes en una composición sistémica o tópica es típicamente de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 100 %.

40 Los agentes de suspensión adecuados incluyen AVICEL RC-591 (de FMC Corporation de Filadelfia, PA) y alginato de sodio. La cantidad de agente o agentes de suspensión en una composición sistémica o tópica es típicamente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 8 %.

45 Los tensioactivos adecuados incluyen lecitina, Polisorbato 80 y laurilsulfato de sodio y TWEENS de Atlas Powder Company de Wilmington, Delaware. Los tensioactivos adecuados incluyen los divulgados en C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, págs. 587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed. 1975, págs. 335-337; y Volumen 1 de McCutcheon, Emulsifiers & Detergents, 1994, edición norteamericana, págs. 236-239. La cantidad de tensioactivo o tensioactivos en la composición sistémica o tópica es típicamente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %.

50 Aunque las cantidades de componentes en las composiciones sistémicas pueden variar según el tipo de composición sistémica preparada, en general, las composiciones sistémicas incluyen del 0,01 % al 50 % de un compuesto activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) y del 50 % al 99,99 % de uno o más portadores. Las composiciones para administración parenteral típicamente incluyen del 0,1 % al 10 % de principios activos y del 90 % al 99,9 % de un portador que incluye un diluyente y un disolvente.

55 Las composiciones para administración oral pueden tener diversas formas farmacéuticas. Por ejemplo, las formas sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Estas formas farmacéuticas orales incluyen una cantidad segura y eficaz, normalmente al menos aproximadamente del 5 %, y más particularmente de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 % de los principios activos. Las composiciones de dosificación oral incluyen de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 % de portadores y, más particularmente, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 %.

65 Los comprimidos pueden comprimirse, ser comprimidos triturados, recubrirse entéricamente, recubrirse con azúcar, recubrirse con película, o comprimirse de múltiples formas. Los comprimidos típicamente incluyen un componente activo y un portador que comprende ingredientes seleccionados de diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, colorantes, saporíferos, edulcorantes, deslizantes y combinaciones de los mismos. Los diluyentes específicos incluyen

carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa. Los aglutinantes específicos incluyen almidón, gelatina y sacarosa. Los disgregantes específicos incluyen ácido algínico y croscarmelosa. Los lubricantes específicos incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los colorantes específicos son los tintes FD&C, que se pueden añadir para mejorar el aspecto. Los comprimidos masticables contienen preferentemente edulcorantes tales como aspartamo y sacarina, o saporíferos tales como saporíferos de mentol, menta, frutas, o una combinación de los mismos.

Las cápsulas (incluidos los implantes, las formulaciones de liberación prolongada y de liberación sostenida) típicamente incluyen un compuesto activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)) y un portador que incluye uno o más diluyentes divulgados anteriormente en una cápsula que comprende gelatina. Los gránulos típicamente comprenden un compuesto divulgado y preferentemente deslizantes tales como dióxido de silicio para mejorar las características de flujo. Los implantes pueden ser del tipo biodegradable o no biodegradable.

La selección de ingredientes en el portador para composiciones orales depende de consideraciones secundarias tales como el sabor, el coste y la estabilidad durante el almacenamiento, que no son críticos para los fines de la presente invención.

Las composiciones sólidas pueden recubrirse por métodos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de tal manera que un compuesto divulgado se libere en el tubo gastrointestinal cerca de la aplicación deseada o en diversos puntos y tiempos para prolongar la acción deseada. Los recubrimientos típicamente incluyen uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos EUDRAGIT® (disponibles en Evonik Industries en Essen, Alemania), ceras y laca.

Las composiciones para administración oral pueden tener formas líquidas. Por ejemplo, las formas líquidas adecuadas incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, preparados efervescentes reconstituidos a partir de gránulos efervescentes, elixires, tinturas y jarabes. Las composiciones líquidas administradas por vía oral típicamente incluyen un compuesto divulgado y un portador, concretamente, un portador seleccionado de diluyentes, colorantes, saporíferos, edulcorantes, conservantes, disolventes, agentes de suspensión y tensioactivos. Las composiciones líquidas perorales incluyen, preferentemente, uno o más ingredientes seleccionados de colorantes, saporíferos y edulcorantes.

Otras composiciones útiles para lograr el suministro sistémico de los compuestos objeto incluyen formas farmacéuticas sublinguales, bucales y nasales. Dichas composiciones incluyen típicamente una o más sustancias de carga solubles tales como diluyentes, incluyendo sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Tales composiciones pueden incluir además lubricantes, colorantes, saporíferos, edulcorantes, antioxidantes y deslizantes.

Los compuestos divulgados se pueden administrar por vía tópica. Las composiciones tópicas que se pueden aplicar localmente a la piel pueden estar en cualquier forma, incluidos sólidos, soluciones, aceites, cremas, ungüentos, geles, lociones, champús, acondicionadores para el cabello sin aclarar y sin enjuague, leches, limpiadores, hidratantes, aerosoles y parches cutáneos. Las composiciones tópicas incluyen: un compuesto divulgado (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)), y un portador. El portador de la composición tópica preferentemente ayuda a la penetración de los compuestos en la piel. El portador puede incluir además uno o más componentes opcionales.

La cantidad de portador empleado junto con un compuesto divulgado es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de composición para la administración por dosis unitaria del compuesto. Las técnicas y composiciones para elaborar formas farmacéuticas útiles en los métodos de la invención se describen en las siguientes referencias: *Modern Pharmaceutics*, Capítulos 9 y 10, Banker y Rhodes, eds. (1979); Lieberman *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1981); y Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 2ª ed., (1976).

Un portador puede incluir un solo ingrediente o una combinación de dos o más ingredientes. En las composiciones tópicas, el portador incluye un portador tópico. Los portadores tópicos adecuados incluyen uno o más ingredientes seleccionados de una solución salina tamponada con fosfato, agua isotónica, agua desionizada, alcoholes monofuncionales, alcoholes simétricos, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, propionato de miristilo PPG-2, dimetil isosorbida, aceite de ricino y combinaciones de los mismos. Más particularmente, los portadores para aplicaciones en la piel incluyen propilenglicol, isosorbida de dimetilo y agua y aún más particularmente, solución salina tamponada con fosfato, agua isotónica, agua desionizada, alcoholes monofuncionales y alcoholes simétricos.

El portador de una composición tópica puede incluir además uno o más ingredientes seleccionados de emolientes, propulsores, disolventes, humectantes, espesantes, polvos, fragancias, pigmentos y conservantes, todos los cuales son opcionales.

Los emolientes adecuados incluyen alcohol estearílico, monoricinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo,

5 propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoesterato de isopropilo, ácido esteárico, palmitato de isobutilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, palmitato de cetilo, sebacato de di-n-butilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, vaselina, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo, miristato de miristilo y combinaciones de los mismos. Los emolientes específicos para la piel incluyen alcohol estearílico y polidimetilsiloxano. La cantidad de emoliente o emolientes en una composición tópica basada en la piel es típicamente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 95 %.

10 Los propulsores adecuados incluyen propano, butano, isobutano, éter de dimetilo, dióxido de carbono, óxido nitroso y combinaciones de los mismos. La cantidad de propulsor o propulsores en una composición tópica es típicamente de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 95 %.

15 Los disolventes adecuados incluyen agua, alcohol etílico, cloruro de metileno, isopropanol, aceite de ricino, etilenglicol monoetiléter, dietilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monoetil éter, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano y combinaciones de los mismos. Los disolventes específicos incluyen alcohol etílico y alcoholes homotópicos. La cantidad de disolvente o disolventes en una composición tópica es típicamente de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 95 %.

20 Los humectantes adecuados incluyen glicerina, sorbitol, 2-pirrolidon-5-carboxilato de sodio, colágeno soluble, ftalato de dibutilo, gelatina y combinaciones de los mismos. Los humectantes específicos incluyen glicerina. La cantidad de humectante o humectantes en una composición tópica típicamente es del 0 % al 95 %.

25 La cantidad de espesante o espesantes en una composición tópica es típicamente de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 95 %.

30 Los polvos adecuados incluyen beta-ciclodextrinas, hidroxipropilciclodextrinas, creta, talco, tierra de batán, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato de sodio, esmectitas de tetraalquilamonio, esmectitas de trialquilarilamonio, silicato de aluminio y magnesio modificado químicamente, arcilla de tipo montmorillonita modificada orgánicamente, silicato de aluminio hidratado, sílice pirógena, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa de sodio, monoestearato de etilenglicol y combinaciones de los mismos. La cantidad de polvo o polvos en una composición tópica típicamente es del 0 % al 95 %.

35 La cantidad de fragancia en una composición tópica típicamente es de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 0,5 %, particularmente, de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,1 %.

40 Los aditivos adecuados para ajustar el pH incluyen HCl o NaOH en cantidades suficientes para ajustar el pH de una composición farmacéutica tópica.

45 La composición o formulación farmacéutica puede antagonizar mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 10 µM, menos de aproximadamente 5 µM, menos de aproximadamente 1 µM, menos de aproximadamente 500 nM o menos de aproximadamente 100 nM. La composición o formulación farmacéutica puede antagonizar mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de entre aproximadamente 10 µM y aproximadamente 1 mM, aproximadamente 1 µM y aproximadamente 1 nM, aproximadamente 100 M y aproximadamente 1 nM o entre aproximadamente 10 nM y aproximadamente 1 nM.

#### a. Formulaciones de dispersión secadas por pulverización

50 Los compuestos divulgados pueden formularse como una dispersión secada por pulverización (SDD, por sus siglas en inglés). Una SDD es una dispersión molecular amorfa monofásica de un fármaco en una matriz polimérica. Es una solución sólida con el compuesto molecularmente "disuelto" en una matriz sólida. Las SDD se obtienen disolviendo el fármaco y un polímero en un disolvente orgánico y a continuación secando por pulverización la solución. El uso de secado por pulverización para aplicaciones farmacéuticas puede dar como resultado dispersiones amorfas con mayor solubilidad de los fármacos del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) clase II (alta permeabilidad, baja solubilidad) y clase IV (baja permeabilidad, baja solubilidad). Las condiciones de formulación y proceso se seleccionan de modo que el disolvente se evapore rápidamente de las gotículas, permitiendo así un tiempo insuficiente para la separación de fases o la cristalización. Las SDD han demostrado estabilidad y capacidad de fabricación a largo plazo. Por ejemplo, se han demostrado semividas de más de 2 años con SDD. Las ventajas de las SDD incluyen, pero sin limitación, mayor biodisponibilidad oral de compuestos poco solubles en agua, suministro usando formas farmacéuticas sólidas tradicionales (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), un proceso de fabricación reproducible, controlable y escalable y amplia aplicabilidad a compuestos insolubles estructuralmente diversos con una amplia gama de propiedades físicas.

65 Por lo tanto, en una realización, la divulgación puede proporcionar una formulación de dispersión secada por pulverización que comprende un compuesto de fórmula (I).

#### 4. Métodos de uso

5 Los compuestos divulgados, composiciones y formulaciones farmacéuticas divulgados pueden usarse en métodos  
 para el tratamiento de trastornos, tales como trastornos neurológicos y/o psiquiátricos, asociados con la disfunción del  
 receptor muscarínico de acetilcolina. Los compuestos y composiciones farmacéuticas divulgados también pueden  
 usarse en métodos para disminuir la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero. Los  
 compuestos divulgados, composiciones y formulaciones farmacéuticas divulgados pueden usarse en métodos  
 10 coterapéuticos para mejorar los resultados del tratamiento. Pueden administrarse uno o más agentes terapéuticos  
 adicionales de forma simultánea o secuencial con los compuestos y composiciones divulgados.

##### a. Tratamiento de trastornos

15 Los compuestos divulgados, composiciones y formulaciones farmacéuticas divulgados pueden usarse en métodos  
 para tratar, prevenir, mejorar, controlar, reducir o reducir el riesgo de una diversidad de trastornos, o síntomas de los  
 trastornos, en los que un paciente se beneficiaría del antagonismo de mAChR M<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, el  
 trastorno puede ser un trastorno neurodegenerativo, un trastorno del movimiento o un trastorno cerebral. A un sujeto  
 que necesita dicho tratamiento se le puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula  
 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad  
 20 terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los trastornos en los que un paciente se beneficiaría del antagonismo de mAChR M<sub>4</sub> pueden incluir trastornos  
 neurodegenerativos y trastornos del movimiento. Por ejemplo, los trastornos de ejemplo pueden incluir enfermedad  
 de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, distonía, síndrome de Tourette, discinesias (por ejemplo,  
 25 discinesia tardía o discinesia inducida por levodopa), esquizofrenia, déficits cognitivos asociados con esquizofrenia,  
 somnolencia diurna excesiva (por ejemplo, narcolepsia), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH),  
 enfermedad de Huntington, corea (por ejemplo, corea asociada con la enfermedad de Huntington), parálisis cerebral  
 y parálisis supranuclear progresiva.

30 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente  
 aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un  
 compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar  
 los síntomas motores en un sujeto que tiene la enfermedad de Parkinson, comprendiendo el método administrar a un  
 sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o  
 35 composición farmacéutica. En algunas realizaciones, los síntomas motores se seleccionan de bradicinesia, temblor,  
 rigidez, disfunción de la marcha e inestabilidad postural. El método puede tratar los síntomas motores, controlar los  
 síntomas motores y/o reducir los síntomas motores en el sujeto.

40 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente  
 aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un  
 compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar  
 los síntomas motores en un sujeto que tiene distonía, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad  
 terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica. Los  
 45 compuestos, sales y composiciones farmacéuticas pueden tratar los síntomas motores, controlar los síntomas motores  
 y/o reducir los síntomas motores en el sujeto. Por ejemplo, el tratamiento puede reducir las contracciones o espasmos  
 musculares en un sujeto que tiene distonía.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en un  
 método para tratar los síntomas motores en un sujeto que tiene discinesia tardía, en donde una cantidad  
 50 terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una  
 composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o  
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un sujeto que lo necesita. Los compuestos, sales y  
 composiciones farmacéuticas pueden tratar los síntomas motores, controlar los síntomas motores y/o reducir los  
 síntomas motores en el sujeto. Por ejemplo, el tratamiento puede reducir los movimientos involuntarios en un sujeto  
 55 que tiene discinesia tardía.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente  
 aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un  
 compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para prevenir  
 60 o retrasar la discinesia tardía en un sujeto con riesgo de desarrollar discinesia tardía, comprendiendo el método  
 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o  
 composición farmacéutica. Por ejemplo, el sujeto puede ser un sujeto que está siendo tratado con una medicación  
 neuroléptica (por ejemplo, un antipsicótico típico o un antipsicótico atípico), un antagonista de dopamina o un  
 antiemético.

65 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la catalepsia en un sujeto que padece esquizofrenia, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica. Por ejemplo, el sujeto que padece esquizofrenia puede tener catalepsia inducida por un agente neuroléptico (por ejemplo, un antipsicótico típico o un antipsicótico atípico).

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar un trastorno cerebral caracterizado por una alteración de la dopamina y la señalización colinérgica que podría beneficiarse del antagonismo de mAChR M<sub>4</sub>, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica. Por ejemplo, el tratamiento puede aumentar la motivación o el comportamiento dirigido a objetivos en pacientes que padecen trastornos caracterizados por una motivación reducida para el comportamiento dirigido a objetivos, tal como esquizofrenia y otros trastornos cerebrales.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para aumentar la vigilia y/o reducir la somnolencia diurna excesiva en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que padece narcolepsia.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar los síntomas motores en un sujeto que tiene un trastorno del movimiento inducido por fármacos, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento inducido por fármacos se selecciona de parkinsonismo inducido por fármacos, discinesia tardía, distonía tardía, acatisia, mioclono y temblor. Los compuestos, sales y composiciones farmacéuticas pueden tratar los síntomas motores, controlar los síntomas motores y/o reducir los síntomas motores en el sujeto.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar los síntomas motores en un sujeto que tiene un trastorno del movimiento inducido por fármacos, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento inducido por fármacos se selecciona de parkinsonismo inducido por fármacos, discinesia tardía, distonía tardía, acatisia, mioclono y temblor. Los compuestos, sales y composiciones farmacéuticas pueden tratar los síntomas motores, controlar los síntomas motores y/o reducir los síntomas motores en el sujeto.

Los compuestos y composiciones pueden ser útiles además en un método para la prevención, tratamiento, control, mejoría o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones que se indican en el presente documento. Los compuestos y composiciones pueden ser útiles además en un método para la prevención, tratamiento, control, mejoría o reducción del riesgo de las enfermedades mencionadas anteriormente, trastornos y afecciones, junto con otros agentes.

En el tratamiento de afecciones como las que se beneficiarían del antagonismo de mAChR M<sub>4</sub>, un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. El nivel de dosificación puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg al día. Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 o 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variarse y dependerán de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedador que se somete a la terapia.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas divulgados de la invención pueden usarse para antagonizar el receptor mAChR M<sub>4</sub> en al menos una célula, que comprende la etapa de poner en contacto la al menos una célula con al menos un compuesto divulgado o al menos un producto de un método divulgado en una cantidad eficaz para antagonizar mAChR M<sub>4</sub> en la al menos una célula. En algunas realizaciones, la célula es de mamífero, por ejemplo, ser humano. En algunas realizaciones, la célula se ha aislado de un sujeto antes de la etapa de contacto. En algunas realizaciones, el contacto es a través de la administración a un sujeto.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse para antagonizar el receptor mAChR M<sub>4</sub> en un sujeto, en donde al menos un compuesto divulgado o al menos un producto de un método divulgado en una dosis y cantidad eficaz para antagonizar el receptor mAChR M<sub>4</sub> en un sujeto se administra al sujeto. El sujeto puede ser un mamífero, por ejemplo, ser humano. Es posible que al mamífero se le haya diagnosticado la necesidad de antagonismo de mAChR M<sub>4</sub> antes de la etapa de administración. Es posible que al mamífero se le haya diagnosticado la necesidad de antagonismo de mAChR M<sub>4</sub> antes de la etapa de administración. El tratamiento puede comprender la etapa de identificar un sujeto que necesita antagonismo de mAChR M<sub>4</sub>.

#### **b. Antagonismo del receptor muscarínico de acetilcolina**

Los compuestos, sales y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse para antagonizar mAChR M<sub>4</sub> en un mamífero, en donde al mamífero se le administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El antagonismo del receptor muscarínico de acetilcolina puede disminuir la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina.

El compuesto administrado puede antagonizar mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de menos de aproximadamente 10 µM, menos de aproximadamente 5 µM, menos de aproximadamente 1 µM, menos de aproximadamente 500 nM o menos de aproximadamente 100 nM. En algunas realizaciones, el compuesto administrado antagoniza mAChR M<sub>4</sub> con una CI<sub>50</sub> de entre aproximadamente 10 µM y aproximadamente 1 nM, aproximadamente 1 µM y aproximadamente 1 nM, aproximadamente 100 nM y aproximadamente 1 nM, o aproximadamente 10 nM y aproximadamente 1 nM.

El mamífero puede ser un ser humano. Es posible que al mamífero se le haya diagnosticado la necesidad de reducir la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina antes de la etapa de administración. Es posible que se haya identificado que el mamífero necesita reducir la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina. El antagonismo del receptor muscarínico de acetilcolina puede tratar un trastorno asociado con la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina en el mamífero. El receptor muscarínico de acetilcolina puede ser mAChR M<sub>4</sub>.

El antagonismo del receptor muscarínico de acetilcolina en un mamífero puede estar asociado con el tratamiento de un trastorno asociado con una disfunción del receptor muscarínico, tal como un trastorno divulgado en el presente documento. El receptor muscarínico puede ser mAChR M<sub>4</sub>.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden antagonizar el receptor muscarínico de acetilcolina en una célula, en donde la célula se pone en contacto con una cantidad eficaz de al menos un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La célula puede ser de mamífero (por ejemplo, humana). La célula puede aislarse de un mamífero antes de la etapa de contacto. El contacto puede ser mediante administración a un mamífero.

#### **c. Métodos coterapéuticos**

La administración de un antagonista de mAChR M<sub>4</sub>, tal como un antagonista selectivo de mAChR M<sub>4</sub>, puede mejorar los resultados del tratamiento. En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a compuestos, sales y composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en un método coterapéutico de tratamiento, comprendiendo el método una etapa de administrar a un mamífero una cantidad y dosis eficaces de al menos un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la administración mejora los resultados del tratamiento en el contexto de la terapia cognitiva o conductual. La administración en relación con la terapia cognitiva o conductual puede ser continua o intermitente. La administración no necesita ser simultánea con la terapia y puede ser antes, durante y/o después de la terapia. Por ejemplo, la terapia cognitiva o conductual se puede proporcionar dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días antes o después de la administración del compuesto. Como ejemplo adicional, la terapia cognitiva o conductual se puede proporcionar dentro de 1, 2, 3 o 4 semanas antes o después de la administración del compuesto. Como un ejemplo más, la terapia cognitiva o conductual se puede proporcionar antes o después de la administración dentro de un período de tiempo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semividas del compuesto administrado.

En algunas realizaciones, la administración puede mejorar los resultados del tratamiento en el contexto de la terapia física u ocupacional. La administración en relación con la terapia física u ocupacional puede ser continua o intermitente.

La administración no necesita ser simultánea con la terapia y puede ser antes, durante y/o después de la terapia. Por ejemplo, se puede proporcionar terapia física u ocupacional dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días antes o después de la administración del compuesto. Como ejemplo adicional, se puede proporcionar terapia física u ocupacional dentro de 1, 2, 3 o 4 semanas antes o después de la administración del compuesto. Como un ejemplo más, se puede proporcionar terapia física u ocupacional antes o después de la administración dentro de un período de tiempo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semividas del compuesto administrado.

Se entiende que los métodos coterapéuticos divulgados se pueden usar en relación con los compuestos, composiciones, kits y usos divulgados.

#### d. Terapias combinadas

En los usos médicos descritos en el presente documento, pueden administrarse uno o más agentes terapéuticos adicionales de forma simultánea o secuencial con los compuestos y composiciones divulgados. La administración secuencial incluye la administración antes o después de los compuestos y composiciones divulgados. El agente o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse en la misma composición que los compuestos divulgados. Puede haber un intervalo de tiempo entre la administración del agente terapéutico adicional y los compuestos divulgados. La administración de un agente terapéutico adicional con un compuesto divulgado puede permitir dosis más bajas de los otros agentes terapéuticos y/o la administración a intervalos menos frecuentes. Cuando se usan junto con uno o más principios activos diferentes, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos pueden usarse en dosis más bajas que cuando cada uno de ellos se usa de manera individual. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos diferentes, además de un compuesto de fórmula (I). Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solamente con otro compuesto activo, sino también con dos o más compuestos activos diferentes.

Los compuestos divulgados pueden usarse como agentes individuales o junto con uno o más fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejoría o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionados anteriormente para las que el compuesto u otros fármacos tienen utilidad, donde la combinación de fármacos juntos son más seguros o más eficaces que cualquier fármaco solo. Por lo tanto, el otro u otros fármacos se pueden administrar a través de una vía y en una cantidad habitualmente usadas, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto divulgado. Cuando se usa simultáneamente un compuesto divulgado con uno o más fármacos diferentes, puede usarse una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria que contiene dichos fármacos y el compuesto divulgado. Sin embargo, la terapia combinada también se puede administrar en horarios superpuestos. También se prevé que la combinación de uno o más principios activos y un compuesto divulgado puede ser más eficaz que cualquiera de ellos como agente único. Por lo tanto, cuando se usan junto con uno o más principios activos diferentes, los compuestos divulgados y los demás principios activos se pueden usar en dosis más bajas que cuando cada uno se usa solo.

Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, como se indica en el presente documento, que normalmente se aplican en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto divulgado no solo con otro compuesto activo, sino también con dos o más compuestos activos diferentes. De forma análoga, los compuestos divulgados se pueden usar junto con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejoría o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos divulgados. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de manera simultánea con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga tales otros fármacos además del compuesto divulgado. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que contienen también uno o más principios activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención.

La relación en peso de un compuesto divulgado con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la relación en peso de un compuesto divulgado con respecto al otro agente variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos generalmente estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

En tales combinaciones, un compuesto divulgado y otros agentes activos pueden administrarse por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, concurrente o posterior a la administración de otro u otros agentes.

Por consiguiente, los compuestos divulgados se pueden usar solos o junto con otros agentes que se sabe que son

beneficiosos en las indicaciones del sujeto u otros fármacos que afectan a los receptores o enzimas que aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia, o reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad de los compuestos divulgados. El compuesto en cuestión y el otro agente se pueden administrar conjuntamente, ya sea en terapia concomitante o en una combinación fija.

5 En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se puede emplear junto con cualquier otro agente que se use para tratar un trastorno descrito en el presente documento, tal como una terapia estándar de atención para un trastorno que se beneficiaría del antagonismo de mAChR M<sub>4</sub>, tal como un trastorno descrito en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto se puede emplear junto con un fármaco parkinsoniano (por ejemplo, L-DOPA o carbidopa/levodopa), un modulador alostérico positivo para mGlu<sub>4</sub>, un modulador alostérico negativo para mGlu<sub>5</sub>, un inhibidor de A<sub>2</sub>A, un antagonista de los canales de calcio de tipo T, un inhibidor de VMAT2, un relajante muscular (por ejemplo, baclofeno), un agente anticolinérgico, un antiemético, un agente neuroléptico típico o atípico (por ejemplo, risperidona, ziprasidona, haloperidol, pimozida, flufenazina), un agente antihipertensivo (por ejemplo, clonidina o guanfacina), un antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, protriptilina o trimipramina), un agente que aumenta los niveles extracelulares de dopamina (por ejemplo, anfetamina, metilfenidato o lisdexanfetamina), un agente para tratar la somnolencia diurna excesiva (por ejemplo, oxibato de sodio o un agente que promueve la vigilia, tal como armodafinilo o modafinilo) y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (incluidos los IRN selectivos, por ejemplo, atomoxetina, y los IRN no selectivos, por ejemplo, bupropión).

#### 20 e. Modos de administración

Los compuestos, sales y composiciones de la invención pueden administrarse mediante cualquier número de modos. Los modos de administración pueden incluir comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas de gel duro y blando, gránulos, microgránulos, soluciones acuosas, lipídicas, oleosas u otras, emulsiones, tales como emulsiones de aceite en agua, liposomas, suspensiones acuosas u oleosas, jarabes, elixires, emulsiones sólidas, dispersiones sólidas o polvos dispersables. Para la preparación de composiciones farmacéuticas para administración oral, el agente puede mezclarse con adyuvantes y excipientes comúnmente conocidos y usados como, por ejemplo, goma arábica, talco, almidón, azúcares (tales como, por ejemplo, manitosa, metilcelulosa, lactosa), gelatina, agentes tensioactivos, estearato de magnesio, disolventes acuosos o no acuosos, derivados de parafina, agentes de reticulación, dispersantes, emulsionantes, lubricantes, agentes conservantes, agentes saporíferos (por ejemplo, aceites etéreos), potenciadores de la solubilidad (por ejemplo, benzoato de bencilo o alcohol bencílico) o potenciadores de la biodisponibilidad (por ejemplo, Gelucire™). En la composición farmacéutica, el agente también puede estar disperso en una micropartícula, por ejemplo, una composición de nanopartículas.

35 Para administración parenteral, el agente se puede disolver o suspender en un diluyente fisiológicamente aceptable, tal como, por ejemplo, agua, tampón, aceites con o sin solubilizantes, agentes tensioactivos, dispersantes o emulsionantes. Como aceites pueden usarse, por ejemplo y sin limitación, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo. En términos más generales, para administración parenteral, el agente puede estar en forma de una solución o suspensión acuosa, lipídica, oleosa o de otro tipo o incluso administrarse en forma de liposomas o nanosuspensiones.

40 El término "por vía parenteral", como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

#### 45 5. Kits

En un aspecto, la divulgación proporciona un kit que comprende al menos un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de:

- (a) al menos un agente conocido por aumentar la actividad de mAChR M<sub>4</sub>;
- (b) al menos un agente conocido por disminuir la actividad de mAChR M<sub>4</sub>;
- (c) al menos un agente conocido por tratar un trastorno asociado con el mAChR M<sub>4</sub>, tal como un trastorno descrito en el presente documento; y
- (d) instrucciones para administrar el compuesto.

60 En algunas realizaciones, el al menos un compuesto divulgado y el al menos un agente se formulan conjuntamente. En algunas realizaciones, el al menos un compuesto divulgado y el al menos un agente están envasados conjuntamente. Los kits también pueden comprender compuestos y/o productos envasados conjuntamente, formulados conjuntamente y/o suministrados conjuntamente con otros componentes. Por ejemplo, un fabricante de fármacos, un distribuidor de fármacos, un médico, una tienda de fabricación de compuestos, o un farmacéutico, pueden proporcionar un kit que comprende un compuesto y/o producto divulgado y otro componente para su suministro a un paciente.

65 Estos kits divulgados se pueden emplear en relación con los métodos de uso divulgados.

Los kits pueden comprender además información, instrucciones o ambas, que el uso del kit brindará tratamiento para afecciones médicas en mamíferos (particularmente seres humanos). La información e instrucciones pueden ser en forma de palabras, imágenes o ambos. Además, o como alternativa, el kit puede incluir el compuesto, una composición o ambos; e información, instrucciones, o ambos, con respecto a los métodos de aplicación del compuesto, o de la composición, preferentemente con el beneficio de tratar o prevenir afecciones médicas en mamíferos (por ejemplo, seres humanos).

Los compuestos y procesos de la invención se entenderán mejor con referencia a los siguientes ejemplos, que pretenden ser una ilustración y no una limitación del alcance de la invención.

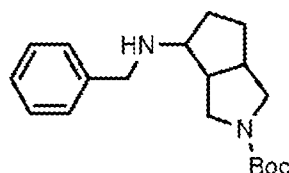
## 6. Ejemplos

Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN AMX Bruker de 400 MHz. Los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  se informan en valores de  $\delta$  en ppm campo abajo con el disolvente deuterado como patrón interno. Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, s a = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, dd = doblete de dobletes, m = multiplete, ABc = cuadruplete de AB), constante de acoplamiento, integración. El análisis por LCMS de fase inversa se realizó usando un sistema Agilent 1200 compuesto por una bomba binaria con desgasificador, muestreador automático de alto rendimiento, compartimento de columna termostregulada, columna C18, detector de matriz de diodos (DAD) y un MSD Agilent 6150 con los siguientes parámetros. Las condiciones de gradiente fueron de acetonitrilo del 5 % al 95 % con la fase acuosa con un TFA al 0,1 % en agua durante 1,4 minutos. Las muestras se separaron en una columna Waters Acquity UPLC BEH C18 (1,7  $\mu\text{m}$ , 1,0 x 50 mm) a razón de 0,5 ml/min, con las temperaturas de la columna y del disolvente mantenidas a 55 °C. El DAD se configuró para explorar de 190 a 300 nm y las señales usadas fueron 220 nm y 254 nm (ambas con un ancho de banda de 4 nm). El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización y los espectros de masas de baja resolución se adquirieron explorando de 140 a 700 AMU con un tamaño de etapa de 0,2 AMU a razón de 0,13 ciclos/segundo y un ancho de pico de 0,008 minutos. El flujo de gas de secado se ajustó a 13 litros por minuto a 300 °C y la presión del nebulizador se ajustó a 0,21 MPa (30 psi). El voltaje de la aguja capilar se ajustó a 3000 V y el voltaje del fragmentador se ajustó a 100 V. La adquisición de datos se realizó con el software Agilent Chemstation and Analytical Studio Reviewer.

Las abreviaturas usadas en las descripciones de los siguientes he Ejemplos son: ACN es acetonitrilo; Boc es *tert*-butiloxicarbonilo; DCE es 1,2-dicloroetano; DCM es diclorometano; DIPEA es *N,N*-diisopropiletilamina; DMSO es dimetilsulfóxido; EtOAc es acetato de etilo; IPA es alcohol isopropílico; MeOH es metanol; RuPhos-Pd-G3 es metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (Número CAS 1445085-77-7); TFA es ácido trifluoroacético; y THF es tetrahidrofurano.

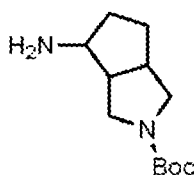
**Ejemplo 1. 2-(3,3-Dimetilbutil)-N-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-amina (Compuesto 1).**

**4-(Bencilamino)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo. (Compuesto de referencia)**



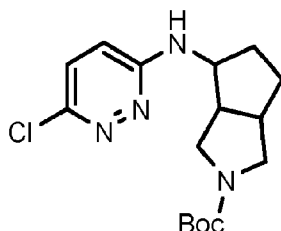
En un vial que contenía 2-Boc-4-oxo-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol (500 mg, 2,22 mmol) y bencilamina (243  $\mu\text{l}$ , 2,22 mmol) disueltos en DCM (8 ml) se añadieron secuencialmente ácido acético (0,190 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (706 mg, 3,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se diluyó con DCM y se añadió una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y la mezcla se agitó rápidamente durante unos minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloroformo/IPA (4:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando un sistema Teledyne ISCO Combi-Flash (carga líquida, columna 24G, EtOAc al 30-100 %/hexanos, 25 min de ejecución) para proporcionar el compuesto del título (601 mg, 1,93 mmol, 87 % de rendimiento). LCMS (método de 90 s):  $T_R = 0,634$ ,  $m/z = 317,4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**4-Amino-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**



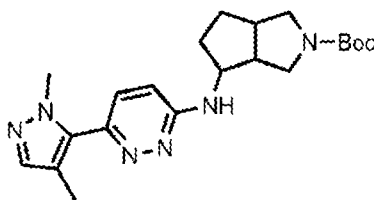
Un matraz de fondo redondo que contenía una barra de agitación magnética se equipó con un adaptador Schlenk de 3 vías, se evacuó y se purgó con nitrógeno (3 repeticiones). Se añadió paladio sobre carbono activado (51 mg, 0,050 mmol) en el matraz, seguido de metanol (10 ml), a continuación una solución de 4-(bencilamino)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (305 mg, 0,96 mmol) en metanol (2 ml). El matraz de fondo redondo se evacuó, a continuación se purgó con nitrógeno (3 repeticiones). En el adaptador de 3 vías se añadió un globo que contenía H<sub>2</sub> gaseoso y el sistema se evacuó, a continuación se purgó con H<sub>2</sub> (3 repeticiones). A continuación, la reacción se dejó en agitación durante 18 h en una atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras la finalización según se determinó por LCMS, el catalizador de Pd/C se eliminó por filtración a través de una capa de Celite, la capa se lavó dos veces con MeOH, y a continuación el disolvente se eliminó para producir el compuesto del título (212 mg, 0,937 mmol, 97 % de rendimiento). LCMS (método de 90 s): T<sub>R</sub> = 0,427, m/z = 171,3 [M + H - tBu]<sup>+</sup>.

**4-[(6-Cloropiridazin-3-il)amino]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**



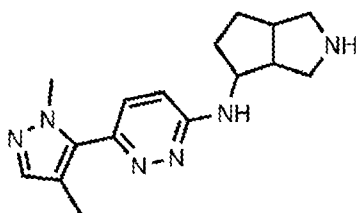
En un vial para microondas se añadió una solución de 4-amino-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (212 mg, 0,94 mmol) y DIPEA (0,49 ml, 2,81 mmol) en 1-butanol (2,36 ml). A continuación, se añadió 3,6-dicloropiridazina (419 mg, 2,81 mmol) y el vial se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó sobre la mesa durante 18 h. Después del análisis por LCMS, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó usando un sistema Teledyne ISCO Combi-Flash (carga líquida con DCM, columna 12G, EtOAc al 25 %/hexanos durante 6 minutos, a continuación EtOAc al 0-10 %/DCM durante 10 min). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para producir el compuesto del título (106 mg, 0,313 mmol, 33 % de rendimiento). LCMS (método de 90 s): T<sub>R</sub> = 0,665, m/z = 339,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**4-[(6-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)piridazin-3-il)amino]hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**



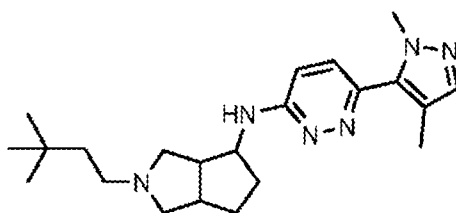
En un vial para microondas se añadieron 4-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (106 mg, 0,310 mmol), pinacol éster del ácido 1,4-dimetilpirazol-5-borónico (208 mg, 0,94 mmol), carbonato de potasio (132 mg, 0,94 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (26 mg, 0,03 mmol). El vial se purgó con N<sub>2</sub> y se añadió 5:1 de dioxano/H<sub>2</sub>O (desgasificado) en una atmósfera inerte. La mezcla resultante se irradió en el microondas Biotage a 130 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, el lecho de Celite se lavó con DCM y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado al filtrado. A continuación, la capa de DCM se aisló y la capa acuosa se extrajo con cloroformo/IPA (4:1) (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando un sistema Teledyne ISCO Combi-Flash (carga líquida con DCM, columna 12G, EtOAc al 0-50 %/DCM, 10 min de ejecución; a continuación MeOH al 0-5 %/DCM/NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (82 mg, 0,205 mmol, 66 % de rendimiento). LCMS (método de 90 s): T<sub>R</sub> = 0,661, m/z = 399,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**N-(6-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)piridazin-3-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-4-amina (Compuesto de referencia)**



En un vial que contenía 4-((6-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridazin-3-il)amino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (81,8 mg, 0,210 mmol) disuelto en DCM (1,56 ml) se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxanos, 260  $\mu$ l, 1,03 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h y el disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato (68 mg, 0,20 mmol, 98 % de rendimiento). La mezcla se llevó adelante sin purificación adicional.

**2-(3,3-Dimetilbutil)-N-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-amina (Compuesto 1)**



En un vial se añadió clorhidrato de *N*-(6-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridazin-3-il)octahidrociclopenta[c]pirrol-4-amina (9,5 mg, 0,030 mmol) en DCE (0,50 ml)/THF (0,500 ml). A continuación, se añadió 3,3-dimetilbutiraldehído (20  $\mu$ l, 0,170 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (30,1 mg, 0,141 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se analizó por LCMS. La reacción se interrumpió mediante dilución con DCM y adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo/IPA (4:1). Las capas orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y el disolvente se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó usando Gilson (ácida, columna de 30 x 50 mm, ACN al 20-55 %/TFA acuoso al 0,1 %, 4 min de ejecución). Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se disolvieron de nuevo en cloroformo/IPA (4:1) y a continuación se basificaron con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Los disolventes se concentraron para dar el compuesto del título (6,6 mg, 0,017 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LCMS (método de 90 s): T<sub>R</sub> = 0,488, m/z = 383,4 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*):  $\delta$  7,36 (s, 1H), 7,22 (d, J = 9,22, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,63 (d, J = 9,20, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,92-2,94 (m, 1H), 2,78-2,80 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 2H), 2,27-2,30 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08-2,13 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,39-1,52 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

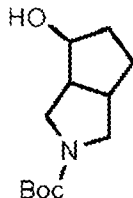
Los compuestos mostrados en la Tabla 1 pueden prepararse de manera similar al compuesto 1, con los materiales de partida apropiados.

Tabla 1

Comp. N.º	Nombre	Estructura	ES-MS [M+1] <sup>+</sup>
2	2-(1-adamantilmetil)-N-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-amina		447,5
3	2-(5-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetil)-N-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-amina		405,4

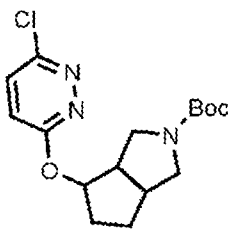
**Ejemplo 2. 4-[6-(2,4-Dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-2-[(3-metil-2-piridil)metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol (Compuesto 4).**

**4-Hidroxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**



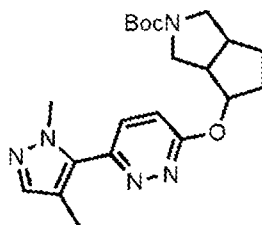
Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-oxo-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxílico (500 mg, 2,22 mmol) disuelto en THF (14,8 ml) se enfrió a 0 °C, donde se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 2,22 ml, 2,22 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 horas a 0 °C y a continuación se controló por LCMS. La reacción se añadió lentamente a una solución acuosa saturada de sal de Rochelle y se agitó durante 18 h. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml) y a continuación con cloroformo/IPA (4:1) (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (315 mg, 1,39 mmol, 63 % de rendimiento). LCMS (método de 90 s):  $T_R = 0,688$ ,  $m/z = 172,4$  [M + H - tBu]<sup>+</sup>.

**4-(6-Cloropiridazin-3-il)oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**



En un vial se añadió 4-hidroxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (310 mg, 1,36 mmol) disuelto en THF (11 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (109 mg, 2,72 mmol) (dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A continuación, se añadió 3,6-dicloropiridazina (406 mg, 2,72 mmol) y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y a continuación a reflujo durante 6 h. La reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y DCM, la capa orgánica se eliminó, y la capa acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo/IPA (4:1). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un separador de fases y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando un sistema Teledyne ISCO Combi-Flash (carga líquida con DCM, columna 24G, EtOAc al 20-100 %/hexanos, 25 min de ejecución) para proporcionar el compuesto del título (357 mg, 1,05 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LCMS (método de 90 s):  $T_R = 0,904$ ,  $m/z = 284,4$  [M + H - tBu]<sup>+</sup>.

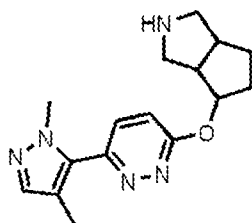
**4-[6-(2,4-Dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**



En un vial se añadieron 4-(6-cloropiridazin-3-il)oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (179 mg, 0,53 mmol), pinacol éster del ácido 1,4-dimetilpirazol-5-borónico (327 mg, 1,47 mmol), carbonato de potasio (221 mg, 1,58 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (44 mg, 0,10 mmol). El vial se purgó con N<sub>2</sub> y a continuación se añadió 5:1 de dioxano/H<sub>2</sub>O (desgasificado) en una atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, el lecho de Celite se lavó con DCM y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado al filtrado. A continuación, la capa de DCM se aisló y la capa acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo/IPA (4:1) (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando un sistema Teledyne ISCO Combi-Flash (carga líquida, columna 12G, EtOAc al 10-80 %/hexanos, 25 min de ejecución). Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para proporcionar el

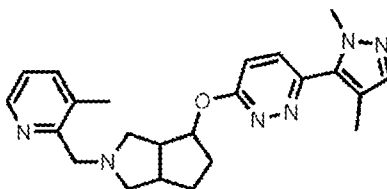
compuesto del título (117 mg, 0,29 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (método de 90 s):  $T_R = 0,924$ ,  $m/z = 400,2$   $[M + H - tBu]^+$ .

5 **Clorhidrato de 4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidrociclopenta[c]pirrol (Compuesto de referencia)**



10 En un vial que contenía 4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (117 mg, 0,29 mmol) disuelto en DCM (1,6 ml) se le añadió hidrogenocloruro (4 M en dioxanos, 0,37 ml, 1,47 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h y el disolvente se eliminó para producir el compuesto del título en forma de la sal HCl con rendimiento cuantitativo. La mezcla se llevó adelante sin purificación adicional.

15 **4-[6-(2,4-Dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-2-[(3-metil-2-piridil)metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol (Compuesto 4)**



20 En un vial para microondas se añadió clorhidrato de 4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidrociclopenta[c]pirrol (12 mg, 0,04 mmol) en DCM (0,5 ml) y THF (0,5 ml). A continuación, se añadió 3-metil-2-piridinacarboxaldehído (20,5  $\mu$ l, 0,18 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (39 mg, 0,18 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se analizó por LCMS. A la reacción se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con cloroformo/IPA (4:1). Los disolventes orgánicos se concentraron, y el producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó usando Gilson (ácida, columna de 30 x 25 50 mm, ACN al 15-60 %/TFA acuoso al 0,1 %, 4 min de ejecución). Las fracciones que contenían el producto se basificaron con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajeron con cloroformo/IPA (4:1). Los disolventes se concentraron para dar el compuesto del título (8,1 mg, 0,020 mmol, 55 % de rendimiento, 5:1 dr) en forma de un aceite transparente. LCMS (método de 90 s):  $T_R = 0,598$ ,  $m/z = 405,2$   $[M + H]^+$ . Producto principal  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, cloroformo-*d*):  $\delta$  8,33-8,34 (m, 1H), 7,45 (d,  $J = 9,10$  Hz, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 6,98 (d,  $J = 9,10$ , 1H), 5,55-5,61 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,09-3,15 (m, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,48-2,52 (m, 1H), 2,44 (s, 30 3H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,97-2,10 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 1H), 1,53-1,57 (m, 1H).

Los compuestos mostrados en la Tabla 2 se prepararon de manera similar al compuesto 4, con los materiales de partida apropiados.

35

Tabla 2

Comp. N.º	Nombre	Estructura	ES-MS $[M+1]^+$
5	2-(3,3-dimetilbutil)-4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol		384,4

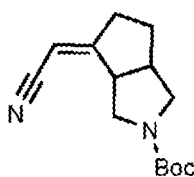
(continuación)

Comp. N.º	Nombre	Estructura	ES-MS [M+1] <sup>+</sup>
6	2-(1-adamantilmetil)-4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol		448,3
7	2-(5-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetil)-4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol		406,5
8	2-bencil-4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol		390,5
9	4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-2-(2-feniletil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol		404,5

**Ejemplo 3.** *N*-[2-[2-(3,3-Dimetilbutil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-il]etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina (Compuesto 10).

5

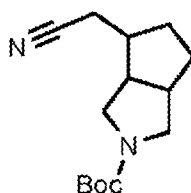
(4Z)-4-(Cianometileno)-1,3,3a,5,6,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)



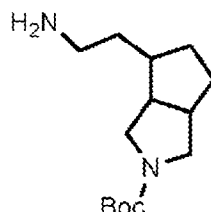
10

En un matraz de fondo redondo se añadió cianometilfosfonato de dietilo (0,36 ml, 2,22 mmol) disuelto en THF (10 ml) y se enfrió a -78 °C. A la reacción se le añadió *tert*-butóxido de sodio (160 mg, 1,66 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C. En este momento, se añadió lentamente una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-oxo-hexahidro-ciclopenta[e]pirrol-2-carboxílico (250 mg, 1,11 mmol) en THF (5 ml) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante el transcurso de 18 h. A la reacción se le añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 35 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando un sistema Teledyne ISCO Combi-Flash (carga líquida con DCM, columna 24G, EtOAc al 0-30 %/DCM, 10 min de ejecución). Las fracciones que contenían el producto se recogieron para dar el compuesto del título (253 mg, 1,02 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LCMS (método de 90 s): T<sub>R</sub> = 0,828, m/z = 193,4 [M + H - tBu]<sup>+</sup>.

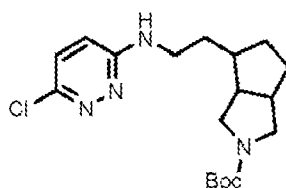
20

**4-(Cianometil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**

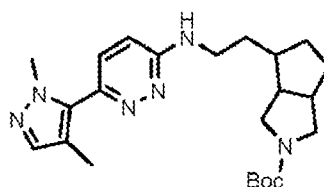
Un matraz de fondo redondo que contenía una barra de agitación magnética se equipó con un adaptador Schlenk de 3 vías, se evacuó, a continuación se purgó con nitrógeno (3 repeticiones). En el matraz se añadió paladio sobre carbono activado (215 mg, 0,200 mmol) seguido de metanol (20 ml). A continuación, en el matraz se añadió una solución de (4Z)-4-(cianometileno)-1,3,3a,5,6,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 4,04 mmol) en metanol (4 ml). Mientras se agitaba, el matraz de fondo redondo se evacuó y a continuación se purgó con nitrógeno (3 repeticiones). El adaptador Schlenk de 3 vías se equipó con un globo que contenía H<sub>2</sub> y el sistema se evacuó y a continuación se purgó con H<sub>2</sub> (3 repeticiones). A continuación, la reacción se dejó en agitación durante 18 h en una atmósfera de H<sub>2</sub>. Tras la finalización según se determinó por LCMS, el catalizador de Pd/C se eliminó por filtración a través de una capa de Celite y la capa se lavó dos veces con MeOH. A continuación, el disolvente se eliminó para producir el compuesto del título (957,8 mg, 3,83 mmol, 95 % de rendimiento). El material se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (método de 90 s): T<sub>R</sub> = 0,805, m/z = 195,4 [M + H - tBu]<sup>+</sup>.

**4-(2-Aminoetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**

A una solución de 4-(cianometil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 4,81 mmol) disuelto en metanol (24 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de níquel (II) hexahidrato (576 mg, 2,4 mmol). A continuación, se añadió en porciones borohidruro de sodio (0,55 ml, 14,42 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 1 hora a 0 °C. Tras la finalización según se determinó por LCMS, la mezcla en bruto se purificó con un cartucho SCX y se asumió un rendimiento cuantitativo. LCMS (método de 90 s): T<sub>R</sub> = 0,601, m/z = 255,6 [M + H]<sup>+</sup>.

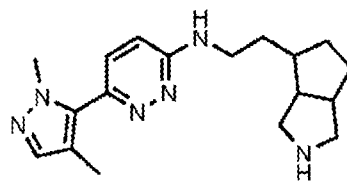
**4-[2-[[6-Cloropiridazin-3-il]amino]etil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**

En un vial para microondas se añadió una solución de 4-(2-aminoetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,22 g, 4,81 mmol), DIPEA (2,51 ml, 14,42 mmol) en 1-butanol (5 ml). A continuación, se añadió 3,6-dicloropiridazina (2,5 g, 14,42 mmol) y el vial se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó en una mesa durante 18 h. Después del análisis por LCMS, la reacción se concentró y el producto en bruto se purificó usando un sistema Teledyne ISCO Combi-Flash (carga líquida con DCM, columna 24G, EtOAc al 15-65 %/hexanos durante 15 minutos). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para producir el compuesto del título (788,6 mg, 2,15 mmol, 45% de rendimiento).

**4-[2-[[6-(2,4-Dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]amino]etil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**

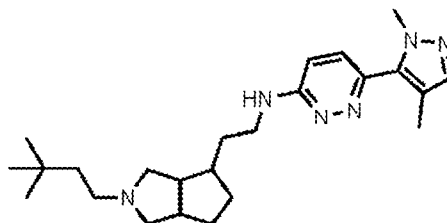
En un vial para microondas se añadieron 4-[2-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]etil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,55 mmol), carbonato de potasio (229 mg, 1,64 mmol), pinacol éster del ácido 1,4-dimetilpirazol-5-borónico (339 mg, 1,52 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (46 mg, 0,06 mmol). El vial se purgó con N<sub>2</sub> y a continuación se añadió dioxano/H<sub>2</sub>O (5:1, desgasificado) en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, el lecho de Celite se lavó con DCM, y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> al filtrado. A continuación, la capa de DCM se aisló y la capa acuosa se extrajo con cloroformo/IPA (4:1) (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando un sistema Teledyne ISCO Combi-Flash (carga líquida con DCM, columna 12G, MeOH al 0-5 %/DCM, 25 min de ejecución) para proporcionar el compuesto del título (206 mg, 0,484 mmol, 89 % de rendimiento). LCMS (método de 90 s): T<sub>R</sub> = 0,770, m/z = 427,2 [M + H]<sup>+</sup>.

**Clorhidrato de N-[2-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-il)etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina (Compuesto de referencia)**



En un vial se añadió 4-[2-[[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]amino]etil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (206 mg, 0,48 mmol) disuelto en DCM (1,56 ml). A continuación, se añadió HCl 4 M en dioxanos (604 µl, 2,42 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 4 h. Tras la finalización según se determinó por LCMS, la mezcla se concentró a sequedad y se llevó adelante sin purificación adicional. Se asumió un rendimiento cuantitativo. LCMS (método de 90 s): TR = 0,321; [M+H] = 327,5

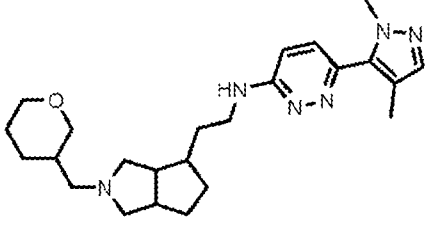
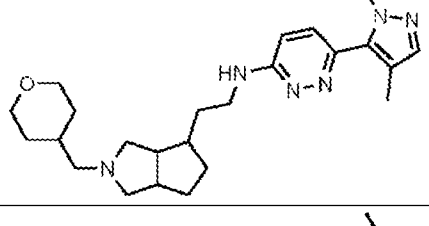
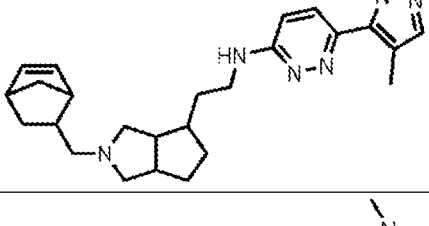
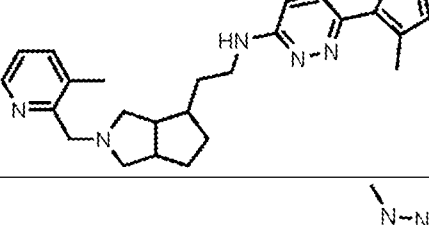
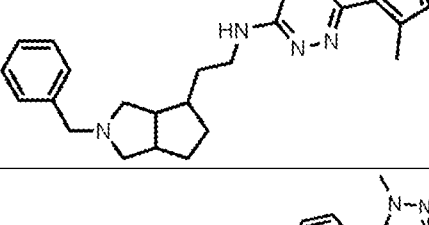
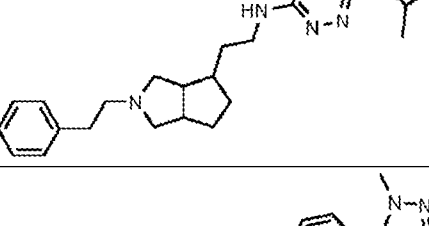
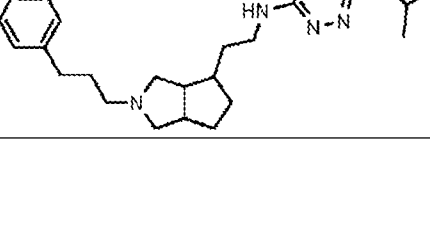
**N-[2-[2-(3,3-Dimetilbutil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-il]etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina (Compuesto 10)**



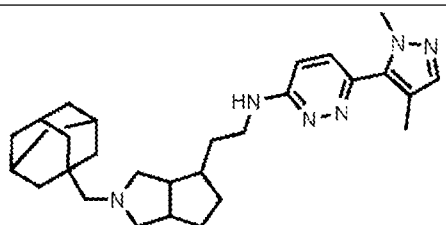
En un vial para microondas se añadió clorhidrato de N-[2-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-il)etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina (15 mg, 0,04 mmol) en DCM (1 ml) y ácido acético (0,10 ml). A continuación, se añadió 3,3-dimetilbutiraldehído (0,03 ml, 0,21 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (43,8 mg, 0,21 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El DCM se retiró y la capa acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo/IPA (4:1). Todas las fases orgánicas se agruparon, se pasaron a través de un separador de fases, y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó usando Gilson (ácida, columna de 30 x 50 mm, ACN al 15-55 %/TFA acuoso al 0,1 %, 4 min de ejecución). Las fracciones que contenían el producto se basificaron con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajeron con cloroformo/IPA (4:1). Los disolventes se concentraron para dar el compuesto del título (7,2 mg, 0,02 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (método de 90 s): TR = 0,572; [M+H] = 411,6.

Los compuestos mostrados en la Tabla 3 se prepararon de manera similar al compuesto 10, con los materiales de partida apropiados.

Tabla 3

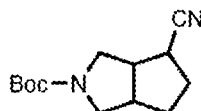
Comp. N.º	Nombre	Estructura	ES-MS [M+1] <sup>+</sup>
11	6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- <i>N</i> -[2-[2-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il]etil]piridazin-3-amina		425,5
12	6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- <i>N</i> -[2-[2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il]etil]piridazin-3-amina		425,3
13	<i>N</i> -[2-[2-(5-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il]etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina		433,4
14	6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- <i>N</i> -[2-[2-[(3-metil-2-piridil)metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il]etil]piridazin-3-amina		432,2
15	<i>N</i> -[2-(2-bencil-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il)etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina		417,5
16	6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- <i>N</i> -[2-[2-(2-feniletil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il]etil]piridazin-3-amina		431,2
17	6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- <i>N</i> -[2-[2-(3-fenilpropil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il]etil]piridazin-3-amina		445,4

(continuación)

Comp. N.º	Nombre	Estructura	ES-MS [M+1] <sup>+</sup>
18	<i>N</i> -[2-[2-(1-adamantilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il]etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina		475,4

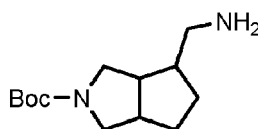
**Ejemplo 4.** *N*-[[2-(3,3-Dimetilbutil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-4-il]metil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina (Compuesto 19).

5 **4-Ciano-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**



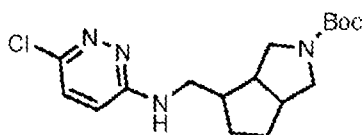
10 Se añadió en porciones *tert*-butóxido de potasio sólido (996,2 mg, 8,88 mmol) a una solución agitada y enfriada de éster *tert*-butílico del ácido 4-oxo-hexahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2-carboxílico (1,0 g, 4,44 mmol) y isocianuro de tosilmetilo (0,87 g, 4,44 mmol) en monoglisma (15,5 ml) y etanol (0,44 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 20 h más. La reacción se controló por LCMS, y se observó la formación del producto deseado. El precipitado se eliminó por filtración y el sólido se lavó con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el producto en bruto se purificó usando un sistema Teledyne ISCO Combi-Flash (carga líquida con DCM, columna 40G, EtOAc al 15-80 %/hexanos, 16 min de ejecución; a continuación MeOH al 1 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título (527,3 mg, 2,23 mmol, 50 % de rendimiento). LCMS (método de 90 s):  $T_R = 0,753$ ,  $m/z = 181,1$  [M + H - *t*Bu]<sup>+</sup>.

20 **4-(Aminometil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**



25 A una solución de 4-ciano-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (213,65 mg, 0,90 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota complejo de borano-dimetilsulfuro (1,81 ml, 3,62 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó a 60 °C durante 18 h. Después del análisis por LCMS, la mezcla se añadió lentamente a una solución enfriada de etanol, se agitó durante 20 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente, y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con cloroformo/IPA (4:1). Los extractos combinados se concentraron y se purificaron usando un cartucho HF SCX eluyendo con NH<sub>3</sub> 7 N en una solución de MeOH para proporcionar el compuesto del título (161,5 mg, 0,484 mmol, 54 % de rendimiento). LCMS (método de 90 s):  $T_R = 0,515$   $m/z = 185,6$  [M + H - *t*Bu]<sup>+</sup>.

35 **4-[[6-Cloropiridazin-3-il]amino]metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto de referencia)**

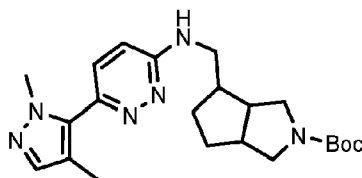


40 En un vial para microondas se añadió una solución de 4-(aminometil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]pirrol-2-carboxilato de *tert*-butilo (161,5 mg, 0,67 mmol) y DIPEA (0,35 ml, 2,02 mmol) en 1-butanol (2,4 ml). A continuación, se añadió 3,6-dicloropiridazina (300 mg, 2,02 mmol) y el vial se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó sobre la mesa durante 18 h. Después del análisis por LCMS, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas se agruparon y a continuación se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando

un sistema Teledyne ISCO Combi-Flash (carga líquida con DCM, columna 12G, EtOAc al 25 %/hexanos durante 6 minutos, a continuación EtOAc al 0-10 %/DCM durante 10 min). Las fracciones que contenían el producto se concentraron para producir el compuesto del título (132,9 mg, 0,384 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un aceite de color naranja. LCMS (método de 90 s):  $T_R = 0,726$ ,  $m/z = 353,2$  [M + H]<sup>+</sup>.

5

**4-[[[6-(2,4-Dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]amino]metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto de referencia)**



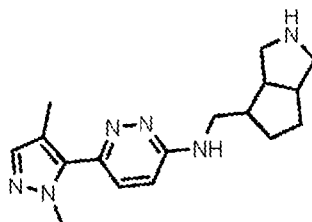
10

En un vial para microondas se añadió 4-[[[6-(6-cloropiridazin-3-il)amino]metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *terc*-butilo (132,9 mg, 0,380 mmol), pinacol éster del ácido 1,4-dimetilpirazol-5-borónico (125,47 mg, 0,56 mmol), carbonato de potasio (0,07 ml, 1,13 mmol) y RuPhos-Pd-G3 (15,77 mg, 0,020 mmol). El vial se purgó con N<sub>2</sub>, a continuación se añadieron 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (0,30 ml) (los disolventes se desgasificaron). El vial se tapó y se calentó a 100 °C durante 18 h. El vial se recargó con RuPhos-Pd-G3 (15,77 mg, 0,020 mmol) y pinacol éster del ácido 1,4-dimetilpirazol-5-borónico (125,47 mg, 0,56 mmol), se tapó y se calentó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 130 °C. La mezcla se filtró sobre una capa de Celite y se concentró. El producto en bruto se purificó usando un sistema Teledyne ISCO Combi-Flash (carga líquida en DCM, columna 12G, EtOAc al 0-50 %/DCM, 7 min; a continuación MeOH al 0-6 %/DCM, 9 min de ejecución) para dar el compuesto del título (117,6 mg, 0,29 mmol, 76 % de rendimiento). LCMS (método de 90 s):  $T_R = 0,712$ ,  $m/z = 413,3$  [M + H]<sup>+</sup>.

15

20

**Clorhidrato de *N*-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-ilmetil)-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina (Compuesto de referencia)**

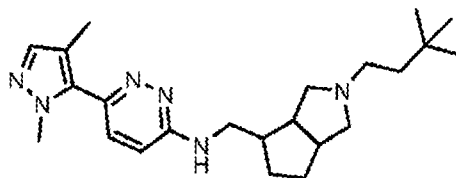


25

En un vial que contenía 4-[[[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]amino]metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de *terc*-butilo (117,6 mg, 0,290 mmol) disuelto en DCM (1,6 ml) se añadió hidrogenocloruro en dioxanos (0,36 ml, 1,43 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se asumió un rendimiento cuantitativo.

30

***N*-[[[2-(3,3-Dimetilbutil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-il]metil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina (Compuesto 19)**



35

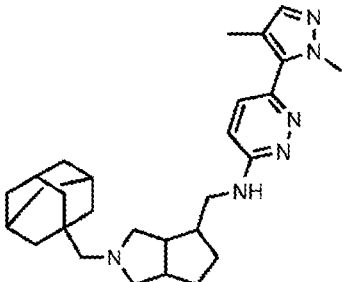
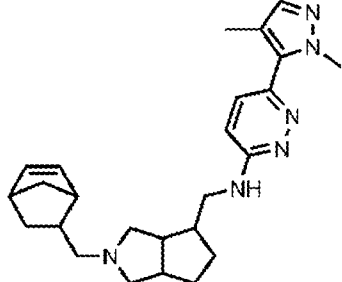
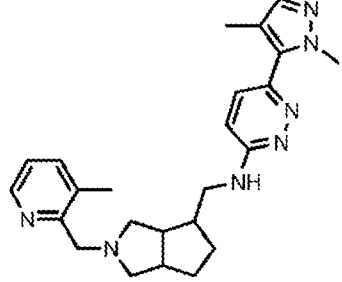
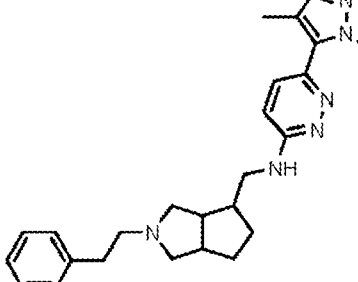
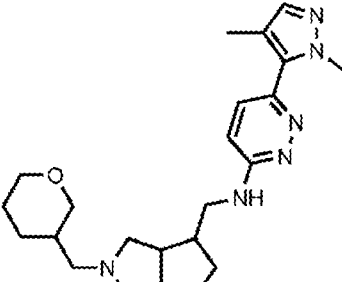
En un vial se añadió clorhidrato de *N*-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-ilmetil)-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina (12,42 mg, 0,040 mmol) en DCE (0,5 ml) y THF (0,5 ml). A continuación, se añadió 3,3-dimetilbutiraldehído (0,02 ml, 0,18 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (37,73 mg, 0,180 mmol) y ácido acético (0,01 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se analizó por LCMS. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloroformo/IPA (3:1). Las capas orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y los disolventes se eliminaron. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó usando Gilson (ácida, columna de 30 x 50 mm, ACN al 15-55 %/TFA acuoso al 0,1 %, 4 min de ejecución). Las fracciones que contenían el producto se basificaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajeron con cloroformo/IPA (3:1). Las capas orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron para dar el compuesto del título (6,1 mg, 0,0154 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LCMS (método de 90 s):  $T_R = 0,550$ ,  $m/z = 397,6$  [M + H]<sup>+</sup>.

40

45

Los compuestos mostrados en la Tabla 4 se prepararon de manera similar al compuesto 19, con los materiales de partida apropiados.

Tabla 4

Comp. N.º	Nombre	Estructura	ES-MS [M+1] <sup>+</sup>
20	<i>N</i> -[[2-(1-adamantilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il]metil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina		461,6
21	<i>N</i> -[[2-(5-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il]metil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina		419,4
22	6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- <i>N</i> -[[2-[(3-metil-2-piridil)metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il]metil]piridazin-3-amina		418,4
23	6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- <i>N</i> -[[2-(2-feniletíl)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il]metil]piridazin-3-amina		417,5
24	6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)- <i>N</i> -[[2-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]pirrol-4-il]metil]piridazin-3-amina		411,3

(continuación)

Comp. N.º	Nombre	Estructura	ES-MS [M+1] <sup>+</sup>
25	6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-N-[[2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-il]metil]piridazin-3-amina		411,4
26	N-[(2-bencil-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-il)metil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina		403,3

### Ejemplo 5. Actividad biológica

#### 5 A. Líneas celulares que expresan receptores muscarínicos de acetilcolina

Se transfectó ADNc de M<sub>4</sub> humano o de rata, junto con la proteína G quimérica G<sub>q15</sub>, en células de ovario de hámster chino (CHO-K1) adquiridas de la Colección Americana de Cultivos Tipo usando Lipofectamine2000. Las células M<sub>4</sub>/G<sub>q15</sub>/CHO se cultivaron en medio Ham's F-12 que contenía suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor al 10 %, HEPES 20 mM, 500 µg/ml de sulfato G418 y 200 µg/ml de higromicina B.

#### B. Ensayo funcional basado en células de la actividad del receptor muscarínico de acetilcolina

Para la medición de alto rendimiento de los aumentos evocados por agonistas en el calcio intracelular, las células CHO-K1 que expresan receptores muscarínicos de forma estable se sembraron en placas en medio de crecimiento que carecía de G418 e higromicina a razón de 15.000 células/20 µl/pocillo en placas de fondo transparente de pared de color negro tratadas con cultivo tisular (TC) de 384 pocillos de Greiner (VWR). Las células se incubaron durante una noche a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %. Al día siguiente, las células se lavaron usando un ELX 405 (BioTek) con tampón de ensayo; a continuación el volumen final se aspiró hasta 20 µl. A continuación, se añadieron 20 µl de una solución madre 2,3 µM de Fluo-4/acetoximetil éster (Invitrogen, Carlsbad, CA), preparada como una solución madre 2,3 mM en DMSO y mezclada en una relación de 1:1 con Pluronic F-127 al 10 % (p/v) y diluido en tampón de ensayo, a los pocillos y las placas de células se incubaron durante 50 minutos a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %. El tinte se eliminó mediante lavado con ELX 405 y el volumen final se aspiró hasta 20 µl. Las placas maestras compuestas se formatearon en un formato de curva de respuesta a la concentración (CRC) de 10 puntos (diluciones 1:3) en DMSO al 100 % con una concentración inicial de 10 o 1 mM usando un manipulador de líquidos BRAVO (Agilent). A continuación, las CRC del compuesto de prueba se transfirieron a placas hijas (240 nl) usando el reformeador de placas acústicas Echo (Labcyte, Sunnyvale, CA) y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo (40 µl) hasta una solución madre 2x usando un Thermo Fisher Combi (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA).

El flujo de calcio se midió usando el sistema funcional de cribado de fármacos (FDSS, por sus siglas en inglés) 6000 o 7000 (Hamamatsu Corporation, Tokio, Japón) como un aumento en la relación estática fluorescente. Los compuestos se aplicaron a las células (20 µl, 2x) usando el sistema automatizado del FDSS a los 2 s del protocolo y los datos se recopilaron a 1 Hz. A los 143 s, se añadieron 10 µl de una concentración CE<sub>20</sub> del agonista del receptor muscarínico de acetilcolina (5x), seguido de la adición de 12 µl de una concentración CE<sub>80</sub> de acetilcolina en el punto temporal de 268 s (5x). La actividad agonista se analizó como un aumento dependiente de la concentración en la movilización de calcio tras la adición del compuesto. La actividad moduladora alostérica positiva se analizó como un aumento dependiente de la concentración en la respuesta de CE<sub>20</sub> de acetilcolina. La actividad antagonista se analizó como una disminución dependiente de la concentración en la respuesta de CE<sub>80</sub> de acetilcolina; a los efectos de las tablas del presente documento, se calculó una CI<sub>50</sub> (concentración inhibidora 50) como una disminución dependiente de la concentración de la respuesta provocada por una concentración CE<sub>80</sub> de acetilcolina. Las curvas de respuesta a la

concentración se generaron usando una ecuación logística de cuatro parámetros en el software de ajuste de curvas XLFit (IDBS, Bridgewater, NJ) para Excel (Microsoft, Redmond, WA) o Prism (Software GraphPad, Inc., San Diego, CA) o la plataforma de software Dotmatics (Dotmatics, Bishop's Stortford, RU).

- 5 El ensayo descrito anteriormente también se realizó en un segundo modo donde se añadió a las células una concentración fija apropiada de los presentes compuestos después de establecer un valor inicial de fluorescencia durante aproximadamente 3 segundos, y se midió la respuesta en las células. 140 s después, se añadió un intervalo completo de respuesta a la concentración que consistía en concentraciones crecientes de agonista y se midió la respuesta del calcio (respuesta máxima-mínima local). Los valores de  $CE_{50}$  para el agonista en presencia o ausencia del compuesto de prueba se determinaron mediante ajuste de curva no lineal. Una disminución del valor de  $CE_{50}$  del agonista con concentraciones crecientes de los presentes compuestos (un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de respuesta a la concentración del agonista) es una indicación del grado de modulación alostérica positiva muscarínica a una concentración dada del presente compuesto. Un aumento del valor de  $CE_{50}$  del agonista con concentraciones crecientes de los presentes compuestos (un desplazamiento hacia la derecha de la curva de respuesta a la concentración del agonista) es una indicación del grado de antagonismo muscarínico a una concentración dada del presente compuesto. El segundo modo también indica si los presentes compuestos también afectan a la respuesta máxima del receptor muscarínico a los agonistas.

### C. Actividad de los compuestos en un ensayo basado en células de mAChR $M_4$

Los compuestos se sintetizaron como se ha descrito anteriormente. La actividad ( $CI_{50}$  y  $E_{\min}$ ) se determinó en el ensayo funcional basado en células de mAChR  $M_4$  como se ha descrito anteriormente y los datos se muestran en la Tabla 5. Los números de compuestos corresponden a los números de compuestos usados en los Ejemplos 1-4 y las Tablas 1-4.

Tabla 5.

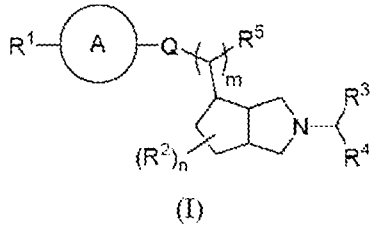
Comp. N.º	$CI_{50}$ de $M_4$ humano ( $\mu M$ )	$E_{\min}$ (%)*	Comp. N.º	$CI_{50}$ de $M_4$ humano ( $\mu M$ )	$E_{\min}$ (%)*
1	>10 $\mu M$	31,1	14	1,78	7,73
2	2,17	8,16	15	2,26	8,5
3	3,28	14,04	16	2,21	6,59
4	>10 $\mu M$	31,86	17	1,05	5,4
5	3,57	9,66	18	0,402	3,52
6	1,03	3,95	19	0,149	5,11
7	1,36	5,46	20	0,053	4,4
8	>10 $\mu M$	43,28	21	0,055	5,19
9	>10 $\mu M$	29,55	22	1,50	10,83
10	0,13	4,47	23	0,766	5,96
11	>10 $\mu M$	20,93	24	>10 $\mu M$	22,64
12	>10 $\mu M$	29,35	25	>10 $\mu M$	27,75
13	0,065	3,75	26	>10 $\mu M$	16,12

\* % de ACh máximo a 30  $\mu M$ .

Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos adjuntos son meramente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones del alcance de protección, que se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

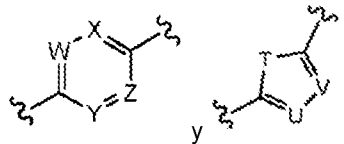
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 10 A es un heteroarileno de seis o cinco miembros que tiene 2, 1 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S;  
 Q se selecciona de NR<sup>a</sup> y O;  
 m es 1, 0 o 2;  
 R<sup>1</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en donde el heteroarilo está sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados  
 15 independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 n es 1 o 2;  
 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo y -OR<sup>f</sup>;  
 R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>4</sup> se selecciona de -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>p</sub>-Y', hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;  
 20 R<sup>5</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 Y' se selecciona de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo y heteroarilo;  
 cada R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> y R<sup>f</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo;  
 cada R<sup>g</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 25 cada R<sup>h</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y arilo; y  
 p es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 en donde cada arilo, heteroarilo, arileno, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

30 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada arilo, heteroarilo, arileno, heteroarileno, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclo está independientemente sin sustituir o sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, ciano, -NHCOR<sup>e</sup> y bencilo.

35 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

(a) A se selecciona de:

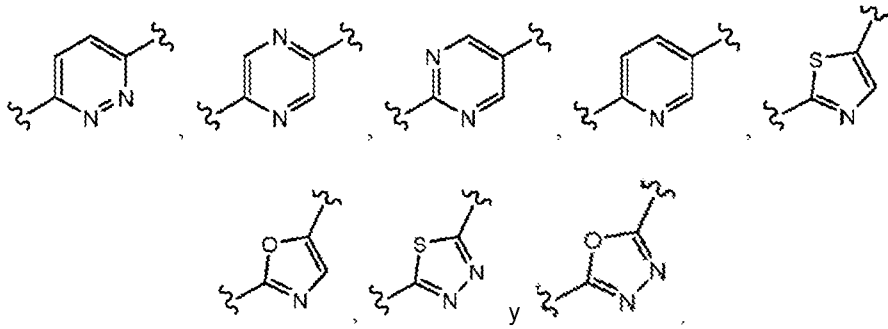


40

en donde:

- 45 T se selecciona de O, S y NH;  
 U, V, W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de N y CR<sup>i</sup>, en donde al menos uno de W, X, Y y Z es N, y al menos uno de U y V es N; y  
 cada R<sup>i</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e hidroxilo; o

50 (b) A se selecciona de:



5 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

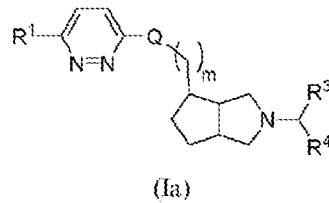
- 10 (a) Q es NR<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> es hidrógeno; y/o  
 (b) Q es O; y/o  
 (c) (i) m es 0; o  
 (ii) m es 1 y R<sup>5</sup> es hidrógeno; o  
 (iii) m es 2 y cada R<sup>5</sup> es hidrógeno; y/o  
 15 (d) n es 1 y R<sup>2</sup> es hidrógeno; y/o  
 (e) R<sup>3</sup> es hidrógeno.

20 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- (a) R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>; o  
 (b) R<sup>4</sup> es -(CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>)<sub>p</sub>-Y';  
 25 R<sup>g</sup> es hidrógeno;  
 R<sup>h</sup> es hidrógeno;  
 p es 0, 1, 2 o 3; y  
 Y' se selecciona de: cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; arilo; un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S; y un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S;  
 30

en donde Y' está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

35 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia):



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>1</sup>, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y m son como se definen en la reivindicación 1.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

- 45 2-(3,3-dimetilbutil)-N-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-amina;  
 2-(1-adamantilmetil)-N-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-amina;  
 2-(5-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetil)-N-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-4-amina;  
 50 4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-2-[(3-metil-2-piridil)metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol;

- 2-(3,3-dimetilbutil)-4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol;  
 2-(1-adamantilmetil)-4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol;  
 2-(5-biciclo[2.2.1] hept-2-enilmetil)-4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-  
 5 ciclopenta[c]pirrol;  
 2-bencil-4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol;  
 4-[6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-il]oxi-2-(2-feniletal)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol;  
*N*-[2-[2-(3,3-dimetilbutil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-il]etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-  
 3-amina;  
 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-*N*-[2-[2-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-  
 10 il]etil]piridazin-3-amina;  
 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-*N*-[2-[2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-  
 il]etil]piridazin-3-amina;  
*N*-[2-[2-(5-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-il]etil]-6-(2,4-  
 dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina;  
 15 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-*N*-[2-[2-[(3-metil-2-piridil)metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-  
 il]etil]piridazin-3-amina;  
*N*-[2-(2-bencil-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-il)etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina;  
 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-*N*-[2-[2-(2-feniletal)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-il]etil]piridazin-3-  
 20 amina;  
 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-*N*-[2-[2-(3-fenilpropil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-il]etil]piridazin-3-  
 amina;  
*N*-[2-[2-(1-adamantilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-il]etil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-  
 il)piridazin-3-amina;  
 25 *N*-[[2-(3,3-dimetilbutil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-il]metil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-  
 3-amina;  
*N*-[[2-(1-adamantilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-il]metil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-  
 il)piridazin-3-amina;  
*N*-[[2-(5-biciclo[2.2.1]hept-2-enilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-il]metil]-6-(2,4-  
 30 dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina;  
 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-*N*-[[2-[(3-metil-2-piridil)metil]-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-  
 il]metil]piridazin-3-amina;  
 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-*N*-[[2-(2-feniletal)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-il]metil]piridazin-3-  
 35 amina;  
 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-*N*-[[2-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-  
 il]metil]piridazin-3-amina;  
 6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-*N*-[[2-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-  
 il]metil]piridazin-3-amina; y  
*N*-[[2-(2-bencil-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-4-il)metil]-6-(2,4-dimetilpirazol-3-il)piridazin-3-amina,  
 40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en  
 donde el compuesto está marcado isotópicamente.
9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una  
 45 cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador  
 farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 para su uso en un método para tratar un trastorno en un sujeto,  
 50 en donde el sujeto se beneficiaría del antagonismo de mAChR M<sub>4</sub>, comprendiendo el método una etapa de administrar  
 al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la  
 composición farmacéutica, en donde el trastorno es un trastorno neurodegenerativo, un trastorno del movimiento o un  
 trastorno cerebral.
- 55 11. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para su uso de  
 acuerdo con la reivindicación 10, en donde el trastorno es un trastorno del movimiento.
12. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para su uso de  
 60 acuerdo con la reivindicación 10, en donde el trastorno se selecciona de enfermedad de Parkinson, parkinsonismo  
 inducido por fármacos, distonía, síndrome de Tourette, discinesias, esquizofrenia, déficits cognitivos asociados con  
 esquizofrenia, somnolencia diurna excesiva, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad  
 de Huntington, corea, parálisis cerebral y parálisis supranuclear progresiva.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
 65 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo,  
 un trastorno del movimiento o un trastorno cerebral.